



Variabilidad glucémica y envejecimiento:  
**Estudio de la monitorización continua de  
glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2**



**Tesis Doctoral**

Marcos Pazos Couselo

2014



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**TESIS DOCTORAL**

**Variabilidad glucémica y envejecimiento:  
Estudio de la monitorización continua de  
glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2**

Marcos Pazos Couselo

2014



El **Prof. Dr. José Manuel Mayán Santos**, Catedrático de Enfermería Geriátrica y Gerontológica del Departamento de Enfermería, y el **Prof. Dr. José Manuel García López**, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina, de la Universidad de Santiago de Compostela, como directores de esta tesis,

**INFORMAN:**

Que la memoria adjunta titulada: “**Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2**”, para optar al grado de Doctor, presentada por **Marcos Pazos Couselo**, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Considerando que constituye trabajo de tesis, autorizamos su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Fdo. Prof. Dr. José Manuel Mayán Santos  
DIRECTOR

Fdo. Prof. Dr. José Manuel García López  
CO-DIRECTOR



## **TESIS DOCTORAL**

# **Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2**

Fdo. Marcos Pazos Couselo

# Agradecimientos

Me gustaría mostrar mi agradecimiento de manera especial y sincera al Prof. José Manuel Mayán Santos y al Prof. José Manuel García López, que han dirigido esta investigación. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiarme en este proceso han sido fundamentales, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Francisco Gude Sampedro por su desinteresada ayuda e importante aporte en el desarrollo de esta tesis. No cabe duda de que su participación ha enriquecido el trabajo realizado.

A María González Rodríguez, que ha seguido de cerca el desarrollo de este trabajo, quisiera agradecerle su estrecha colaboración en muchas de las tareas realizadas, así como su completa disposición a resolver cualquier duda o problema que se haya podido plantear.

A Consuelo Castro, por su inestimable ayuda y apoyo desde el inicio de este trabajo.

A Teresa Lord Rodríguez, por su disponibilidad y generosidad para compartir su experiencia y amplio conocimiento en el campo de la diabetes.

También me gustaría agradecer al Dr. Felipe Casanueva Freijo la confianza depositada así como el hecho de darme siempre todas las facilidades para formarme, investigar y por supuesto, llevar a cabo este trabajo.

A todos los demás compañeros del Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela por su constante ayuda, trabajo y dedicación.

A mis amigos y a mi familia, que han sabido disculpar mis ausencias y siempre han tenido una palabra de ánimo.

A mis padres, por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de la vida, y especialmente, por ayudarme, escucharme y animarme constantemente.

A mis abuelos, que me han hecho ser mejor persona y que siempre han sido y serán un ejemplo de superación y entrega.

A ti, Lucía, que has estado siempre a mi lado, y me has dado ánimos y fuerzas para terminar este trabajo.

A todos, gracias.

<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Diabetes Mellitus, envejecimiento y variabilidad glucémica. Definiciones</b>	<b>19</b>
1.1.1 Diabetes mellitus. Definición	19
1.1.2 Envejecimiento. Definición	19
1.1.3 Variabilidad glucémica. Definición	20
<b>1.2 Diabetes Mellitus. Epidemiología</b>	<b>22</b>
<b>1.3 Envejecimiento. Perspectivas</b>	<b>24</b>
1.3.1 Envejecimiento de la población	24
1.3.2 Diabetes Mellitus y envejecimiento	26
1.3.2.1 Particularidades de la DM en el anciano	27
<b>1.4 Diabetes mellitus tipo 2</b>	<b>29</b>
1.4.1 Criterios diagnósticos	29
1.4.2 Tratamiento	30
1.4.3 Objetivos de control	33
1.4.4 Herramientas para medir el grado de control	36
1.4.4.1 Hemoglobina glicosilada	38
1.4.4.2 Glucemia capilar	38
1.4.4.2.1 Frecuencia de la automonitorización de glucemia capilar	39
1.4.4.2.2 Patrones de autoanálisis	39
1.4.4.2.3 Exactitud y precisión	40
1.4.4.2.4 Variables que pueden influir en la medida	40
1.4.4.2.5 Rangos de medida aceptables	40
1.4.4.3 Monitorización continua de glucemia intersticial	41
1.4.4.3.1 Exactitud y precisión	43
1.4.4.3.2 Calibración	43
1.4.4.3.3 Variables que pueden influir en la medida	44
1.4.4.3.4 Tipos de sistemas de monitorización de glucemia intersticial	44
1.4.4.3.5 Indicaciones de uso de la monitorización continua de glucemia	46
<b>1.5 Variabilidad glucémica</b>	<b>50</b>
1.5.1 Relación de la variabilidad glucémica con las complicaciones	50

# Índice

	Página
1.5.2 Métodos de análisis de la variabilidad glucémica	52
<b>2. Justificación</b>	<b>55</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>61</b>
<b>4. Material y métodos</b>	<b>65</b>
4.1 Diseño del estudio	67
4.2 Criterios de inclusión/exclusión	68
4.2.1 Criterios de inclusión	68
4.2.2 Criterios de exclusión	68
4.3 Aspectos éticos y consentimiento informado	69
4.4 Diseño y protocolo del estudio	70
4.5 Seguridad	74
4.6 Mediciones	75
4.6.1 Hemoglobina glicosilada	75
4.6.2 Glucemia capilar	75
4.6.2.1 Sistema de medición	75
4.6.2.2 Técnica de medición	75
4.6.3 Registro dietético	75
4.6.4 Monitorización continua de glucemia intersticial	76
4.6.4.1 Sistema de medición	76
4.6.4.2 Técnica de medición	76
4.6.4.3 Registro de glucemias capilares para la calibración retrospectiva del sensor	79
4.6.4.4 Descarga y calibración retrospectiva de los datos	80

	Página
4.6.4.4.1 Informes	80
4.6.4.4.2 Exactitud	82
<b>4.7 Análisis de los datos</b>	<b>84</b>
4.7.1 Glucemia capilar	84
4.7.2 Monitorización continua de glucemia	84
4.7.3 Variabilidad glucémica	84
4.7.4 Análisis estadístico	85
<b>5. Resultados</b>	<b>87</b>
<b>5.1 Datos globales de los pacientes</b>	<b>89</b>
5.1.1 Esquema de procesos	89
5.1.2 Datos clínicos y de laboratorio	91
5.1.3 Registros de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia intersticial	92
5.1.4 Registro dietético	135
5.1.5 Descripción de los datos por grupos de edad	136
<b>5.2 Glucemia capilar</b>	<b>138</b>
5.2.1 Descripción global de los datos	138
5.2.2 Análisis por grupos de variabilidad glucémica	140
5.2.3 Episodios de hiperglucemia e hipoglucemia	142
5.2.3.1 Hiperglucemia	142
5.2.3.2 Hipoglucemia	142
<b>5.3 Monitorización continua de glucemia intersticial</b>	<b>144</b>
5.3.1 Relación de los datos de glucemia intersticial con la calibración de glucemia capilar	144
5.3.2 Descripción global de los datos	144
5.3.3 Análisis por grupos de variabilidad glucémica	145
5.3.4 Episodios de hiperglucemia e hipoglucemia	147
5.3.4.1 Hiperglucemia	147
5.3.4.2 Hipoglucemia	147

# Índice

	Página
<b>5.4 Comparación de los resultados de glucemia capilar e intersticial</b>	<b>149</b>
<b>5.5 Hipoglucemia</b>	<b>151</b>
5.5.1 Detección de episodios de hipoglucemia	151
5.5.2 Momentos del día	155
5.5.3 Duración de las hipoglucemias	156
5.5.4 Hipoglucemias no registradas	156
5.5.5 Horario de las hipoglucemias nocturnas	157
<b>6. Discusión</b>	<b>159</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>171</b>
<b>8. Bibliografía</b>	<b>175</b>
<b>9. Índice de tablas y figuras</b>	<b>191</b>
<b>10. Anexos</b>	<b>197</b>
Anexo 1: Cuaderno del investigador	199
Anexo 2: Hoja de recogida de datos: “Perfil de glucemia capilar semanal”	203
Anexo 3: Hoja de recogida de datos: “Monitorización de glucemia intersticial y registro dietético”	205

# Abreviaturas

%DAM: Porcentaje de la diferencia media absoluta	JDS: Japanese Diabetes Society
ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	JSCC: Japanese Society for Clinical Chemistry
ADOs: Fármacos antidiabéticos orales	LBGH: High blood glucose index
ADDR: Average daily risk range	LBGI: Low blood glucose index
ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation	MAG: Mean absolute glucose
BIC scores: Bayesian information criterion	MAGE: Mean amplitude of glycemic excursions
CG-EGA: Continuous Glucose-Error Grid Analysis	MCG: Monitorización continua de glucemia
CONGA: Continuous overall net glycemic action	MODD: Mean of daily differences
CV: Coeficiente de variación	NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial	OMS: Organización Mundial de la Salud
DE: Desviación estándar	reGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria
DM: Diabetes mellitus	ROS: Reactive oxygen species
DM1: Diabetes mellitus tipo 1	SEGG: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología
DM2: Diabetes mellitus tipo 2	SEMEG: Sociedad Española de Medicina Geriátrica
EASD: European Association for the Study of Diabetes	SOG: Sobrecarga oral de glucosa
EGA: Error grid analysis	SPSS: Statistical package for the Social Sciences
FDA: Food and Drug Administration	UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
GC: Glucemia capilar	VADT: Veteran Affairs Diabetes Trial
GPA: Glucemia plasmática en ayunas	VG: Variabilidad glucémica
GRADE: Glycemic risk assesment diabetes equation	
HbA1c: Hemoglobina glicosilada	
ID: Número de identificación del paciente	
IDF: international Diabetes Federation	
IMC: Índice de masa corporal	
IQR: Rango intercuartílico	
ISO: International Organization for Standardization	

# 1. Introducción

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



## 1.1 Diabetes mellitus, envejecimiento y variabilidad glucémica. Definiciones

### 1.1.1 Diabetes mellitus. Definición

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome de alteración del metabolismo que cursa con hiperglucemia y está producido por una deficiencia absoluta o relativa de insulina.

La diabetes se clasifica en cuatro grupos según los mecanismos etiológicos: tipo1, tipo2, otros tipos y diabetes gestacional<sup>1</sup>.

La Diabetes Mellitus (DM) se puede considerar como uno de los principales problemas de salud mundial, entre otras razones por su elevada prevalencia, su elevado coste económico y las complicaciones generadas. Las nuevas estimaciones muestran una preocupante tendencia creciente de diabetes en personas cada vez más jóvenes, junto con el aumento de la diabetes tipo 2 en poblaciones de más edad<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista clínico la DM es un grupo heterogéneo de procesos cuya característica común es la hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de la insulina, habitualmente por destrucción de las células beta pancreáticas de origen auto-inmunitario en la DM tipo 1 (DM1), o por una progresiva resistencia a la acción periférica de la insulina, con o sin déficit asociado en la secreción, en la DM tipo 2 (DM2). En ambos casos, el desarrollo de la enfermedad se atribuye a una combinación de factores genéticos predisponentes y una serie de factores ambientales que actuarían como desencadenantes<sup>3</sup>.

Todos los tipos de diabetes requieren una estrecha colaboración entre el paciente y el equipo médico asistencial con el fin de disminuir las complicaciones, que pueden provocar daños en los ojos, los riñones, los pies y el corazón, y dar lugar a una muerte prematura<sup>2</sup>.

### 1.1.2 Envejecimiento. Definición

El envejecimiento es un proceso en el que se produce un deterioro funcional de la mayoría de los sistemas fisiológicos y una vulnerabilidad a la mayoría de las enfermedades y a la muerte, convirtiendo a los adultos sanos en sujetos frágiles.

Existen numerosas definiciones del proceso de envejecimiento, enfocadas desde distintos puntos de vista. Una de las más aceptadas es la que conceptúa al envejecimiento como el conjunto de cambios morfológicos, funcionales y

psicológicos, que el paso del tiempo ocasiona de forma irreversible en los organismos vivos<sup>4</sup>.

El organismo sufre un progresivo desgaste que le hace retroceder en su rendimiento funcional perdiendo la capacidad de adaptación a circunstancias anómalas, internas o externas<sup>5</sup>.

B. L. Strehler, en 1959, describió el envejecimiento como un proceso:

- a) Deletéreo.
- b) Progresivo e irreversible.
- c) Intrínseco: es propio de cada especie, es decir, específico. Viene determinado por su base genética y modulado por factores ambientales, como la alimentación, el ejercicio, etc.
- d) Universal: afecta a todos los seres vivos y constituye la etapa final de su ciclo vital; los individuos de la misma especie presentan características similares de envejecimiento pero no iguales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como “el deterioro progresivo y generalizado de las funciones que produce una pérdida de respuesta adaptativa al estrés y un mayor riesgo de sufrir enfermedades con la edad”.

En la mayoría de las definiciones recogidas sobre el envejecimiento se puede extraer la misma idea: los cambios que se van sucediendo en nuestras células y tejidos con el paso del tiempo, suponen una pérdida progresiva de rendimiento fisiológico y una incapacidad para mantener el equilibrio funcional. Por ello, aunque debemos tener claro que el envejecimiento no es una enfermedad, los cambios que experimenta el organismo con el paso del tiempo aumentan las posibilidades de padecerlas<sup>6</sup>.

### **1.1.3 Variabilidad glucémica. Definición**

Los avances tecnológicos en los sistemas para la medición de la glucosa han proporcionado un mayor conocimiento del comportamiento glucémico. Parejo a este desarrollo ha aparecido el concepto de variabilidad glucémica.

La variabilidad glucémica (VG) se define como el parámetro que mide la oscilación de los niveles de glucosa en sangre. Es el grado en el que la glucosa en sangre de un paciente fluctúa entre valores altos y bajos<sup>7</sup>.

La variabilidad glucémica puede contribuir a describir el control glucémico de forma adicional a la información aportada por los métodos clásicos para su valoración (glucosa en ayunas y/o post-prandial y hemoglobina glicosilada). Además, la variabilidad glucémica se ha puesto en relación con las complicaciones

de la diabetes mellitus<sup>8</sup> y también se asocia a mayor riesgo de hipoglucemias severas<sup>9</sup>.



## 1.2 Diabetes mellitus. Epidemiología

La diabetes mellitus es una de las patologías con mayor impacto sociosanitario. Numerosos trabajos<sup>2, 10</sup> han proporcionado datos consistentes del continuo crecimiento de las tasas de incidencia y prevalencia de la DM en todo el mundo.

Los cálculos más recientes de la International Diabetes Federation (IDF) indican que 382 millones de personas (el 8,3% de los adultos) tienen diabetes. Esta cifra se incrementará en más de 592 millones en menos de 25 años<sup>2</sup>.

La mayoría de los 382 millones de personas con diabetes tienen entre 40 y 59 años, y el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos.

Este importante incremento del número de personas con diabetes se atribuye al crecimiento y el envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de obesidad, la falta de ejercicio y los nuevos modos de vida<sup>11</sup>.

Tanto desde el punto de vista social como económico, la carga de la diabetes es enorme. Provoca 5,1 millones de muertes y ha representado unos 548.000 millones de dólares en gastos de salud (11% del gasto total en todo el mundo) en 2013<sup>2</sup>.

En Europa el envejecimiento de la población pondrá a un número creciente de personas en riesgo de diabetes y, en consecuencia, implicará una mayor carga en el coste de los sistemas sanitarios. Se estima que el número de personas con diabetes en el continente europeo es de 56,3 millones, el 8,5% de la población adulta y que en 2035 aumentará a un 10,3%.

Además, Europa tiene el mayor número de niños con diabetes tipo 1 en comparación con las otras Regiones de la IDF (aproximadamente 129.300) y una de las tasas más altas de incidencia de diabetes tipo 1 en niños, con 20.000 nuevos casos por año.

Con respecto al gasto sanitario se estima que el año 2013, en el continente Europeo se gastaron por lo menos 147.000 millones de dólares en asistencia a la diabetes, lo que representa más de una cuarta parte del gasto sanitario mundial en diabetes.

En cuanto a la mortalidad, una de cada diez muertes de adultos puede atribuirse a la diabetes (619.000 en 2013)<sup>2</sup>.

En España, el estudio Diabet.es mostró una prevalencia total de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo del 13,8%. De ellos, casi la mitad (6,0%) no

sabían que tenían un déficit del metabolismo de la glucosa<sup>10</sup>.

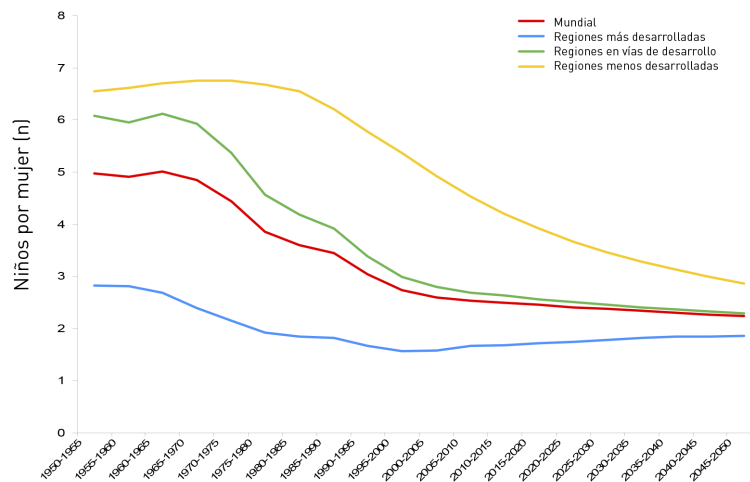
En relación a los factores de riesgo, en los resultados del citado estudio Diabet. es, la presencia de diabetes mellitus se asoció significativamente con la edad, el sexo (menos frecuentes en las mujeres), el nivel de educación (mayor riesgo en las personas con estudios más bajos), la obesidad, la tensión arterial alta, niveles bajos de HDL-colesterol, triglicéridos altos y antecedentes familiares de diabetes<sup>10</sup>.



## 1.3 Envejecimiento. Perspectivas

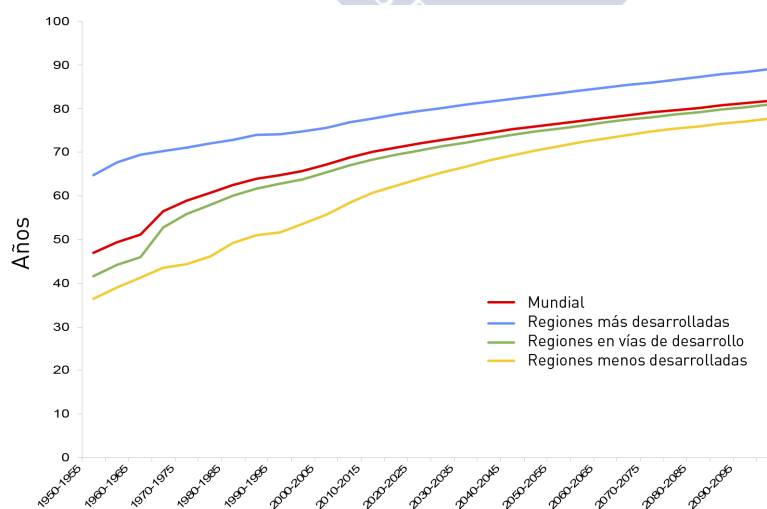
### 1.3.1 Envejecimiento de la población

El incremento en la esperanza de vida y, en algunos países, la baja tasa de natalidad, están produciendo un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas mayores, generándose un aumento del envejecimiento de la población. (Figura1 y 2)



**Figura 1:**  
**Tasa de fertilidad 1950-2050.**

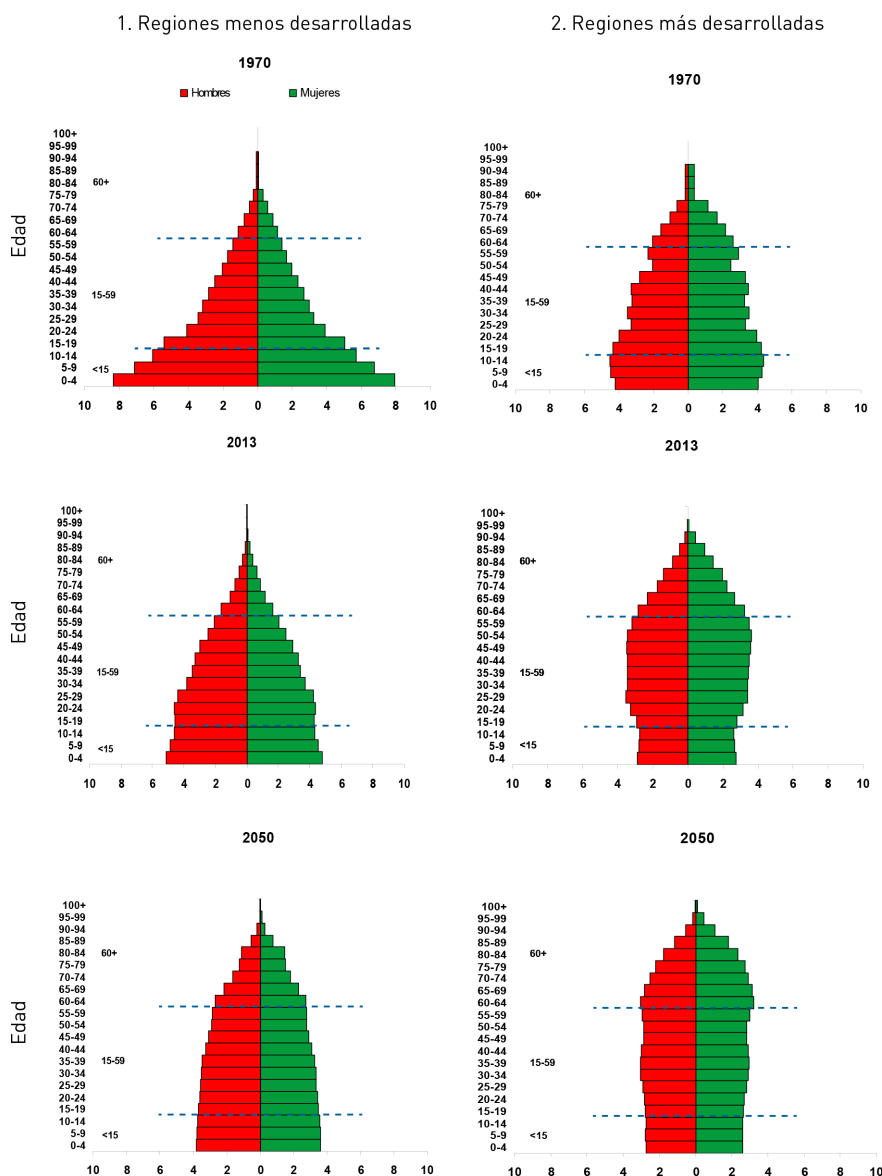
Adaptada de: United Nations. World Population Ageing 2013. New York, EEUU. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013



**Figura 2:**  
**Esperanza de vida 1950-2050.**

Adaptada de: United Nations. World Population Ageing 2013. New York, EEUU. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013

La composición por edades de la población mundial ha experimentado un cambio significativo, pero los grandes cambios proporcionales tendrán lugar en las próximas décadas, como lo demuestran las pirámides de población. (Figura 3)



**Figura 3:**  
**Pirámides de población de las regiones más y menos desarrolladas.**

Adaptada de: United Nations. World Population Ageing 2013. New York, EEUU. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013

La pirámide de las regiones menos desarrolladas en 2013 muestra la transformación de la amplia base de una población joven, en 1970, a la forma más rectangular de una población de más edad en el año 2050. La composición

de edad de las regiones más desarrolladas también se encuentra en una fase de transición: de la estructura ya envejecida de 1970 que muestra las características demográficas, con las cicatrices de la Segunda Guerra Mundial, a la estructura más envejecida que se espera para el año 2050 .

En la actualidad, la pirámide de población en las regiones más desarrolladas muestra una sección con más población (indicación de que hay un predominio de los adultos jóvenes y de mediana edad), junto con un importante volumen en las franjas de edad más avanzada (indicación de envejecimiento). Pero esta estructura se encuentra en una rápida transición hacia una población de edad avanzada en las regiones más desarrolladas, con una estimación de más del 30 % de población envejecida en 2050<sup>12</sup>.

En España, el número de personas mayores de 65 años se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) muestran que, en el 2008, la población mayor de 65 años se situaba en torno al 17% de la población total, de las que aproximadamente un 25% son octogenarias.

Además, según las proyecciones realizadas por el INE, en el 2050 la población mayor de 65 años aumentará por encima del 30% (con casi 13 millones de personas) y los octogenarios llegarán a más de 4 millones por lo que se situarán por encima del 30% del total de la población mayor.

Actualmente España es un país envejecido (número 23 a nivel mundial), con un 22,3% de la población por encima de los 60 años y con unas previsiones de aumento de la tasa de envejecimiento para el futuro.

### **1.3.2 Diabetes mellitus y envejecimiento**

El aumento de la prevalencia de la diabetes en el anciano ha sido documentado en numerosas poblaciones siendo ésta una de las condiciones crónicas más comunes que afecta al envejecimiento. De hecho muchas personas consideran la hiperglucemia como parte de este periodo.

La diabetes en la edad avanzada se considera un proceso propio del envejecimiento. En ocasiones al interrogar a nuestros pacientes sobre el historial de diabetes en la familia, la respuesta inmediata es: “No hay diabetes, solo aquella que llega con la edad”.

Si relacionamos la DM con la edad, en la mayoría de las poblaciones estudiadas las prevalencias fueron en torno al 10% en sujetos menores de 60 años y entre el 10 y el 20% en la franja de los 60 a los 79 años de edad.

Estudios recientes han confirmado que la disminución de la tolerancia a la glucosa comienza en la tercera época de la vida, o incluso antes en la población obesa y continúa durante la edad adulta, existiendo un aumento lineal de la glucosa plasmática dos horas después del test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) con la edad<sup>13</sup>.

Este aumento de la diabetes con la edad se acompaña de una serie de factores que dificultan su tratamiento: mayor vulnerabilidad a las hipoglucemias, alteración de la capacidad funcional, mayor frecuencia de complicaciones de la diabetes, necesidad de implicar a terceras personas en su cuidado y una mayor mortalidad causada por las descompensaciones agudas.

### **1.3.2.1 Particularidades de la DM en el anciano**

Los pacientes de edad avanzada con diabetes presentan una serie de peculiaridades que condicionan su diagnóstico y tratamiento:

- a) Elevada comorbilidad.
- b) Presencia de síndromes geriátricos (deterioro cognitivo, depresión y caídas).
- c) Alta prevalencia de polifarmacia, lo que favorece el desarrollo de interacciones farmacológicas.
- d) Frecuentes situaciones de dependencia y de aislamiento social.
- e) Alto riesgo de hipoglucemia.
- f) Marcada heterogeneidad clínica de la población en cuanto a duración de la diabetes, comorbilidad, estado funcional y esperanza de vida.
- g) Problemas nutricionales y cambios de su composición corporal.

La patogénesis de la diabetes en la población geriátrica se ha estudiado ampliamente en los últimos cuarenta años y es multifactorial. Se han implicado diferentes factores que se observan según avanzamos en edad: deficiencia de insulina; resistencia a la insulina; cambios estructurales en las células pancreáticas con alteración en la secreción y acción de hormonas como la insulina, el glucagón y de otras hormonas pancreáticas que aun continúan en investigación; disminución en la utilización periférica de glucosa, cambios en la composición corporal con aumento en el porcentaje de grasa; cambios en la dieta; y cambios en la actividad física.

La diabetes en el anciano suele seguir un curso asintomático y, por otro lado, la expresión clínica en el anciano es a menudo insidiosa y atípica. Así, los cambios relacionados con la edad en la función renal y en la percepción de la sed pueden amortiguar los síntomas cardinales de la hiperglucemia como la polidipsia o la poliuria. Además, la presencia de múltiples enfermedades puede demorar el diagnóstico de la diabetes.

La fisiopatología de las complicaciones en el paciente geriátrico y en el adulto joven son similares. Sin embargo, los cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento junto con los cambios producidos por la diabetes provocan una pérdida de la capacidad funcional y de la independencia del paciente en edad avanzada. La diabetes descontrolada en este grupo de edad favorece los síndromes geriátricos de incontinencia, caídas, fragilidad, polifarmacia, alteración cognoscitiva, depresión, y limitación en actividades de vida diaria.

Este impacto de la DM sobre la función del paciente, muy superior al impacto sobre la esperanza de vida, resulta de importancia crítica para decidir los objetivos terapéuticos a conseguir en el control de la DM en el paciente con edad avanzada<sup>14, 15</sup>.

Otra consideración diferencial básica respecto a la población general con DM2 es el factor tiempo. Los beneficios asociados al control glucémico requieren un período de 5-10 años para la reducción de las complicaciones microvasculares y de unos 20-30 años para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Por tanto el tiempo de evolución de la diabetes y la esperanza de vida total y activa del paciente resultan de gran importancia a la hora de planificar los objetivos terapéuticos.

En función de todo ello, los objetivos a conseguir con el tratamiento de la DM2 en el paciente anciano son:

- a) Evitar la discapacidad o, en caso de que ésta haya aparecido, su progresión, procurando la mejora de la calidad de vida.
- b) Evitar los efectos secundarios del tratamiento, en especial los más asociados a deterioro de la calidad de vida (hipoglucemias, caídas).
- c) Hacer una valoración multifactorial del paciente, que nos ayude en el proceso de toma de decisiones<sup>16</sup>.

## 1.4 Diabetes mellitus tipo 2

Según una reciente revisión de la American Diabetes Association (ADA)<sup>17</sup> la clasificación de la DM se divide en 4 tipos:

a) DM1: Existe una destrucción de las células  $\beta$  del páncreas y por lo general conduce a la absoluta deficiencia de la insulina.

b) DM2: Resultado de una progresiva resistencia a la insulina con o sin déficit asociado de secreción insulínica.

c) Otros tipos inespecíficos de DM debidos a otras causas, por ejemplo: defectos genéticos en la función de la célula  $\beta$ , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (tales como fibrosis quística) y/o inducida por fármacos.

d) Diabetes gestacional: alteración de la glucosa diagnosticada durante el embarazo.

En algunas ocasiones la diferenciación de la DM1 y la DM2 es difícil, aunque la presentación clínica y la progresión de la enfermedad varían considerablemente en los dos tipos principales de DM, ocasionalmente pacientes con DM2 pueden presentar cetoacidosis y pacientes con DM1 pueden tener un inicio tardío y lento de su enfermedad.

### 1.4.1 Criterios diagnósticos

Durante décadas el diagnóstico de la DM se ha basado en la glucemia plasmática en ayunas (GPA) o en el valor de la glucemia dos horas después de la SOG de 75gr. En 2009 un comité de expertos que incluía representantes de la ADA, IDF y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendaron incluir el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el diagnóstico de la DM, estableciendo el valor de mayor o igual a 6,5% como umbral, aportando una nueva prueba para el diagnóstico de la DM<sup>17</sup>.

La hemoglobina glicosilada nos indica en porcentaje (%) la cantidad de glucosa adherida a la hemoglobina en los últimos dos meses.

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos cuya función principal es el transporte de oxígeno. Su vida media es de aproximadamente dos meses. La glucosa que circula por la sangre reacciona con esta proteína y se adhiere a ella, formando lo que conocemos como hemoglobina glicosilada. La cantidad de HbA1c formada va a depender fundamentalmente de la cantidad de glucosa que haya en sangre durante los dos meses de vida de la hemoglobina.

Mediante estas herramientas diagnósticas el profesional sanitario puede valorar la posibilidad de realizar diferentes tipos de análisis para mejorar el diagnóstico de la DM tratando de reducir el número de casos sin diagnosticar o con diagnóstico tardío<sup>18, 19</sup>.

Los nuevos criterios que la American Diabetes Association (ADA)<sup>17</sup> recomienda para el diagnóstico de la DM son los siguientes (Tabla 1):

HbA1c > 6,5% (el test debe de realizarse en el laboratorio usando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT))*
0
GPA (> 8 h) > 126 mg/dl*
0
Glucemia plasmática 2 h tras SOG (75 g) > 200 mg/dl*
0
Síntomas de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) más glucemia plasmática > 200 mg/dl

\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado mediante la repetición del test

**Tabla 1:**  
**Recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes.**

Adaptada de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.

## 1.4.2 Tratamiento

El tratamiento de la DM2 debe tener en cuenta los dos componentes que juegan un papel en su fisiopatología, resistencia insulínica y defecto en la secreción de la célula  $\beta$  pancreática.

La aproximación terapéutica actual incluye además de los cambios en hábitos alimentarios y la realización de ejercicio físico, el uso de metformina. Cuando no se alcanzan objetivos de control metabólico se van añadiendo otros fármacos que varían según el esquema terapéutico que se utilice. Una vez agotada la secuencia de fármacos orales, se plantea la opción de iniciar tratamiento con insulina. En algunos esquemas terapéuticos se recomienda la insulinización más precoz, o incluso en el debut<sup>20</sup>.

Diferentes esquemas terapéuticos han sugerido el tratamiento con insulina basal (Determir o Glargina) añadido al tratamiento oral o pautas más complejas de insulinización con pre-mezclas o con la terapia bolus-basal<sup>21-25</sup>.

El plan de tratamiento del paciente con DM2 deberá estar enfocado en:

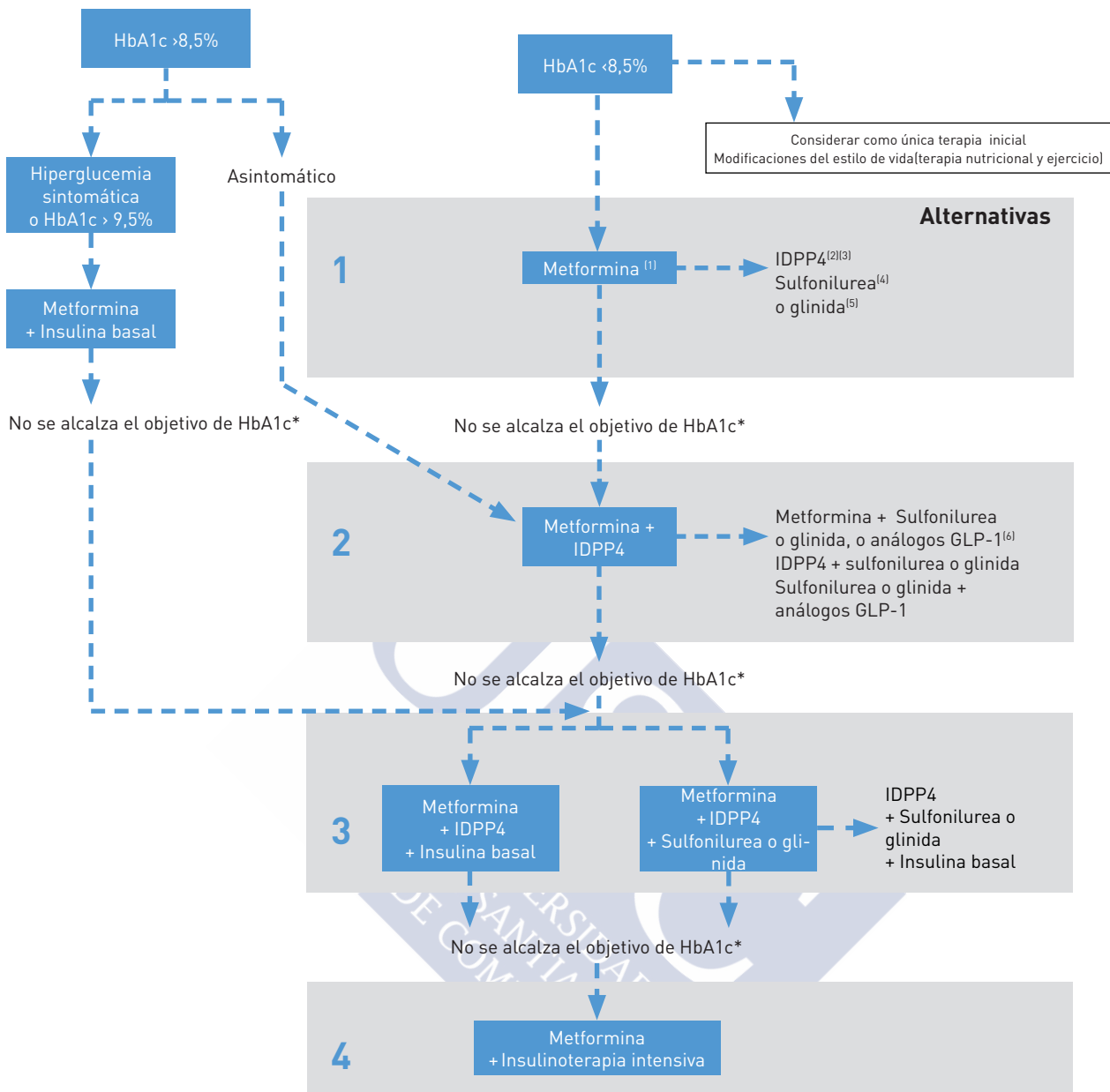
1. Prevenir las complicaciones agudas (hipoglucemia e hiperglucemia).
2. Prevenir complicaciones secundarias o crónicas (micro y macrovasculares) causantes de una elevada morbimortalidad en la DM2 y asociadas con el mal control metabólico.

Para ello las estrategias terapéuticas variarán en función del grado de control, edad, existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros fármacos.

Con respecto al paciente gerontológico con diabetes, algunas sociedades científicas han desarrollado consensos con recomendaciones sobre objetivos de control, escalonamiento de los distintos fármacos y adaptación de ambos a las características del paciente. Entre ellos existen algunas concordancias y discrepancias, dada la dificultad que representa la falta de ensayos clínicos aleatorizados que permitan comparar las diferentes estrategias terapéuticas. Por ello la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de medicina Interna (SEMI), la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (reGDPS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) y la Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG) han desarrollado un documento de consenso sobre la diabetes tipo2 en el anciano<sup>16</sup> en el cual han tratado de adaptar las evidencias a la situación en nuestro país. (Figura 4)



Introducción



\*Objetivos de HbA1c (%): Pacientes frágiles [7,6-8,5]; Pacientes no frágiles [7-7,5]

(1) Monitorizar la función renal. Reducir la dosis si el filtrado glomerular es <45 mL/min. Suspender si es <30 mL/min.

(2) Los IDPP4 son preferibles a los fármacos secretagogos si existe especial riesgo o vulnerabilidad a las hipoglucemias.

(3) Vildagliptina es el único IDPP4 que dispone en la actualidad de estudios de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 75 años. Saxagliptina no está autorizada en monoterapia.

(4) No usar glibenclamida. Usar preferiblemente glicazida y glimepirida.

(5) Repaglinida: menor riesgo de hipoglucemias, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comida; puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal.

(6) Considerar el uso de GLP-1 solamente en pacientes ancianos no frágiles con IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> en los que la obesidad sea un problema prioritario.

**Figura 4:**  
**Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano.**

Adaptada de: Gómez R, Díez-Espino J, Formiga F, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin. 2013; 140: 134.e1-e12.

### 1.4.3 Objetivos de control

El mejor control de la diabetes mellitus tipo 2 conducirá a disminuir las complicaciones microvasculares<sup>26</sup> y macrovasculares, aunque este punto continúa en debate<sup>27-30</sup>.

El marcador de control metabólico más aceptado continúa siendo la HbA1c, que como sabemos está relacionada con la exposición glucémica en los dos meses previos. Dicha exposición glucémica está condicionada por dos situaciones: ayuno y post-prandial. El papel de cada uno de ellos es diferente según los niveles de HbA1c<sup>31</sup>.

La glucemia post-prandial ha sido considerada como factor de riesgo macrovascular<sup>32</sup> prediciendo mejor el riesgo cardiovascular en DM2 que la glucemia en ayunas. Aunque la realización de control post-prandial viene recomendándose en la rutina clínica, el seguimiento por parte de los pacientes es escaso.

También se ha afirmado que no solo la hiperglucemia aislada condiciona las complicaciones en la diabetes sino también la variabilidad glucemia, aunque con resultados controvertidos<sup>33-35</sup>.

Otro factor implicado en el desarrollo de complicaciones ha sido la caracterización de pacientes como glicosiladores altos o bajos en función del "gap" de glicosilación presente<sup>36</sup>, observando que los glicosiladores altos tenían progresión de nefropatía y retinopatía<sup>37-38</sup>.

El mal control de la diabetes en los ancianos se asocia a un mayor deterioro cognitivo y una mayor incidencia de infecciones y úlceras por presión. La diabetes es también un factor de riesgo independiente para las caídas y fracturas en los pacientes de edad avanzada<sup>39,40</sup>.

Tres son los beneficios fundamentales que esperamos obtener de un buen control de la diabetes:

- 1) Evitar los síntomas de la hiperglucemia.
- 2) Mejorar la calidad de vida mediante la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares.
- 3) Prolongar la supervivencia del paciente con diabetes.

Además, en los ancianos con diabetes es primordial evitar la aparición o agravamiento de los síndromes geriátricos (deterioro cognitivo, depresión, incapacidad funcional, caídas e incontinencia urinaria).

Se sabe que la detección precoz de la diabetes puede prevenir la progresión de las complicaciones vasculares no detectadas; que mejorar el control metabólico reduce el riesgo cardiovascular; que detectar precozmente cataratas o maculopatía disminuirá el deterioro visual y el riesgo de ceguera; y que un tratamiento adecuado de la enfermedad vascular periférica y los trastornos de los pies reducirá el riesgo de amputación<sup>41, 42</sup>.

Sin embargo, no existen estudios aleatorizados a largo plazo que demuestren los beneficios del control intensivo de la glucemia en pacientes de edad avanzada. Las evidencias de los ensayos clínicos, la mayoría realizados en personas más jóvenes que no reflejan las complejidades de la situación clínica del anciano, son difíciles de extrapolar a este grupo de población<sup>43, 44</sup>. Por otro lado, los estudios VADT<sup>27</sup>, ACCORD<sup>28</sup>, ADVANCE<sup>29</sup>, entre otros, han puesto de manifiesto que un control metabólico estricto, en sujetos de edad media (60-66 años) con DM2 de duración media (8-11 años) y un alto riesgo vascular no reduce la morbimortalidad cardiovascular y que, por el contrario, puede condicionar un incremento de episodios hipoglucémicos graves.

Los objetivos generales de control glucémico (HbA1c <7%, glucemia basal <130 mg/dL y post-prandial <180 mg/dL)<sup>45</sup>, no siempre son aconsejables en la población anciana.

Los objetivos de control glucémico en personas de edad avanzada deben individualizarse, realizando un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético basado en el estado funcional y cognitivo del paciente, su comorbilidad, el riesgo de hipoglucemias, su capacidad de autocuidado y su expectativa y calidad de vida.

No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de HbA1c en los pacientes ancianos, que oscila entre el 7% y el 9%<sup>46-48</sup>.

La población anciana es muy heterogénea, lo que hace imprescindible una valoración funcional integral del paciente para plantear unos objetivos terapéuticos individualizados. En pacientes de edad avanzada con integridad funcional y cognitiva, y buena expectativa de vida, los objetivos de control glucémico deben ser similares a los de pacientes más jóvenes (HbA1c 7 y 7,5%), mientras que en aquellos pacientes mayores con deterioro funcional o cognitivo, o con una esperanza de vida corta, el objetivo de control glucémico puede ser menos estricto (HbA1c 7,6-8,5%)<sup>16</sup>.

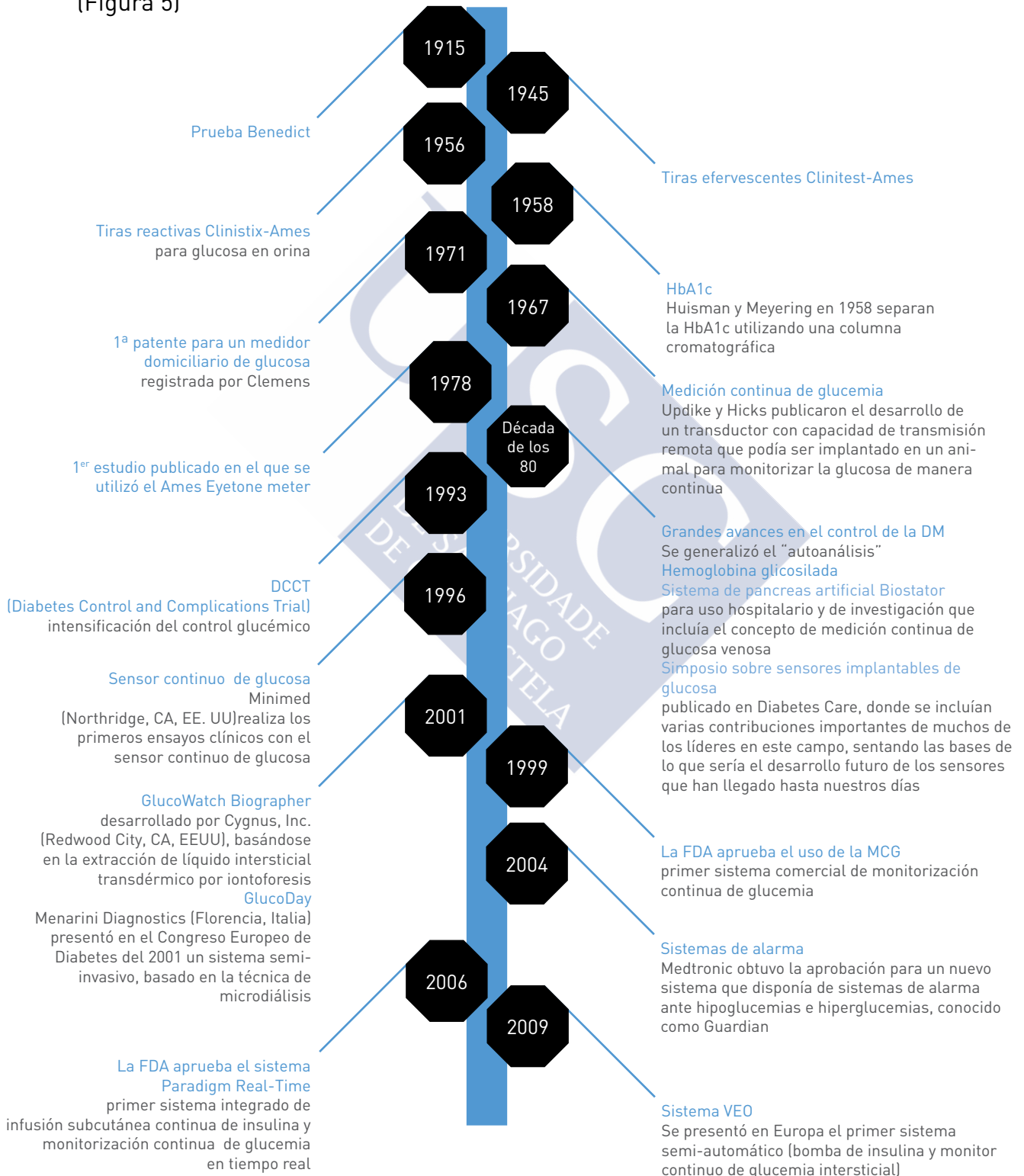
En el reciente consenso de la ADA/EASD se recomienda que los objetivos glucémicos sean menos ambiciosos en ancianos con expectativa de vida corta, elevada morbilidad, polimedicación o alto riesgo de hipoglucemias, considerando aceptable una HbA1c entre el 7,5 y el 8%<sup>45</sup>.

En conclusión, en ancianos con buena situación funcional y cognitiva, con una expectativa de vida suficiente para beneficiarse de un control glucémico adecuado, y con buena disponibilidad para asumir el tratamiento, se podría plantear un plan de educación diabetológica y los mismos objetivos de control glucémico que en los adultos más jóvenes, evitando siempre el desarrollo de hipoglucemias. En cambio, en pacientes frágiles, con múltiples comorbilidades, alto riesgo de hipoglucemia o con una esperanza de vida menor de 5 años, puesto que tienen menos probabilidades de beneficiarse de la reducción del riesgo de complicaciones vasculares y tienen más posibilidades de sufrir efectos adversos graves como hipoglucemias, deben perseguirse objetivos menos estrictos, siendo aceptable una HbA1c del 7,6-8,5%, con el objetivo de evitar tanto las hipoglucemias como las complicaciones de la hiperglucemia (deshidratación, coma hiperglucémico hiperosmolar, malnutrición, infecciones y retraso en la cicatrización de heridas).



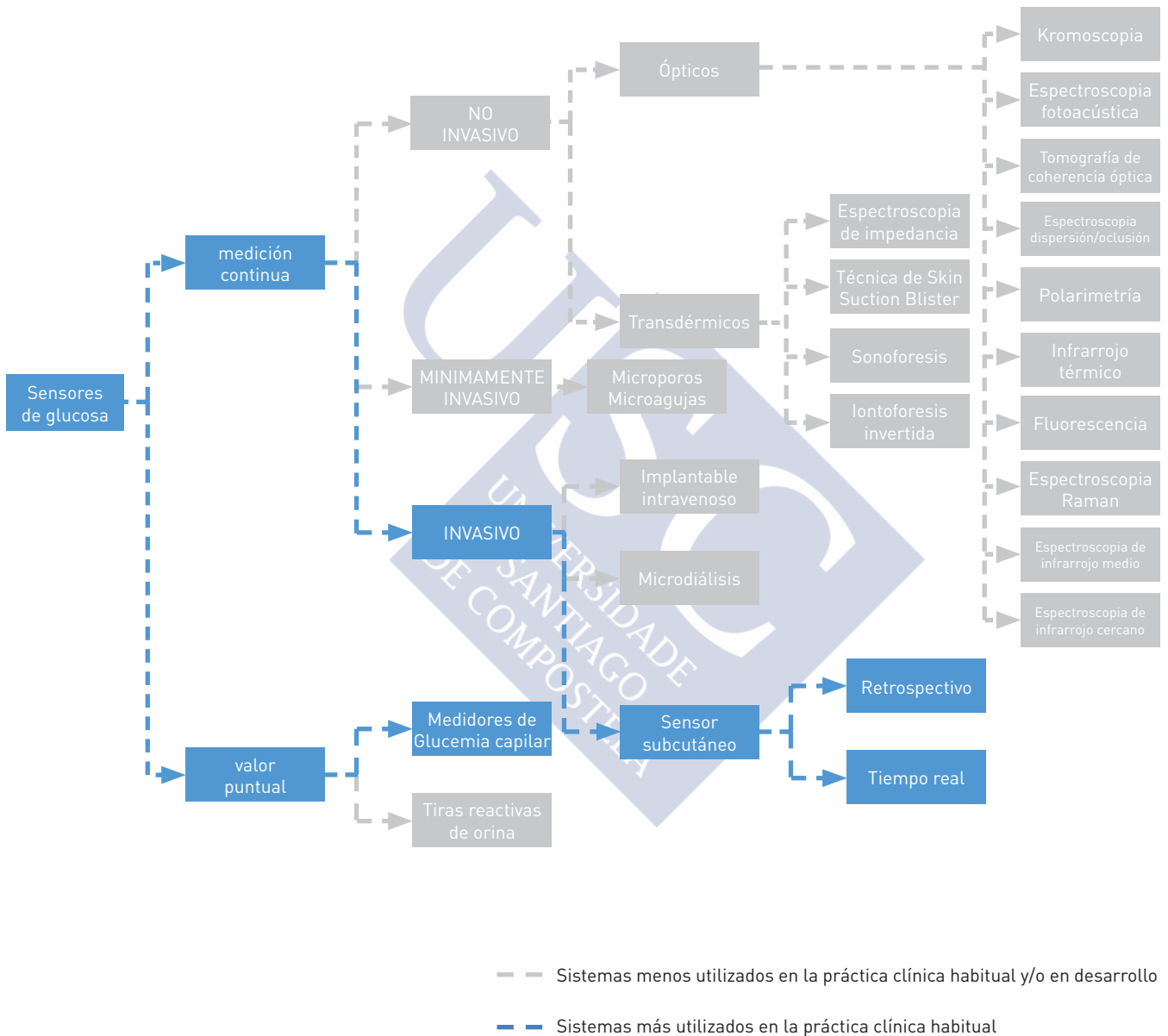
### 1.4.4 Herramientas para medir el grado de control

El desarrollo en el conocimiento y cuidado de la diabetes han estado íntimamente ligados al avance de la tecnología. Desde los métodos químicos iniciales hasta la monitorización continua de la glucemia intersticial en tiempo real, la historia de la medición de la glucemia ha contado con un importante desarrollo tecnológico. (Figura 5)



**Figura 5:** Herramientas para mediar el control de la diabetes. Evolución tecnológica.

Manteniendo unas características de precisión y exactitud aceptables según la normativa vigente, los fabricantes han ido mejorando las características de los sistemas de medición buscando una menor posibilidad de error, disminuyendo el volumen de la gota, tamaño del dispositivo, método de medición...(Figura 6) La monitorización de la glucemia tiene hoy en día un importante valor tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la diabetes<sup>49</sup>.



**Figura 6:** Tecnologías en desarrollo para los sensores de glucosa.

Adaptada de: Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. Diabet Med. 2009; 26(3):197-210.

### 1.4.4.1 Hemoglobina glicosilada

The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) estableció la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como el valor de referencia para el control glucémico por su relación con la aparición de complicaciones vasculares, por lo que desde los años 90 el control metabólico se ha definido valorando los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La glicosilación de la cadena beta de la molécula de la hemoglobina es un reflejo de la glucemia media a la que han estado expuestos los hematíes durante los últimos 120 días. Dado que es difícil conseguir que el paciente mida su glucemia capilar un número suficiente de veces en el día, se ha escogido la medición de hemoglobina glicosilada como paradigma del buen control de la DM.

Se ha demostrado que existe una buena correlación entre la glucemia media y la HbA1c<sup>50</sup> e incluso se han propuesto diferentes ecuaciones de regresión para calcular la glucemia media en función de la hemoglobina glicosilada, por lo que es lógico pensar que al mejorar el control glucémico disminuirá la glucemia media y la HbA1c.

### 1.4.4.2 Glucemia capilar

La monitorización de la glucemia capilar es una parte fundamental del tratamiento integral de la diabetes y está indicado para proporcionar datos de glucemia al paciente y al equipo sanitario que ayuden a la toma de decisiones sobre el tratamiento de la diabetes.

La necesidad del autoanálisis debe valorarse desde el mismo momento del diagnóstico de la DM como apoyo a la educación y como instrumento para el ajuste del tratamiento inicial<sup>51</sup>.

El uso de la automonitorización de glucemia capilar debe realizarse de una forma estructurada, que capacite al paciente para modificar su tratamiento. Fuera de este contexto sería cuestionable su utilidad clínica<sup>52</sup>.

En diabetes tipo 2 existen diferentes trabajos sobre la relación entre HbA1c y glucemias capilares realizadas en diferentes momentos del día. La mayoría están realizados en pacientes no tratados con insulina<sup>53</sup>. En la práctica clínica ajustamos el tratamiento basándonos en los resultados de la automonitorización de glucemia capilar asumiendo dicha correlación.

La medida de la glucemia capilar nos permite detectar puntualmente los episodios

de hiperglucemia o hipoglucemia y tratarlos según los resultados de la misma. Las glucemias capilares también nos informan sobre la variabilidad glucémica que es predictora de hipoglucemia<sup>54, 55</sup> y puede ser también un factor de riesgo independiente de complicaciones vasculares a largo plazo<sup>56</sup>.

#### 1.4.4.2.1 Frecuencia de la automonitorización de glucemia capilar

Las recomendaciones sobre la frecuencia de los controles de glucemia capilar se basan en el tipo de tratamiento y la estabilidad glucémica. Se consideran situaciones de inestabilidad glucémica las derivadas de los cambios de actividad o estilo de vida, la presencia de enfermedades intercurrentes, los cambios de tratamiento antidiabético o la toma de medicación hipoglucemiante. En todas ellas puede ser necesario un aumento de la frecuencia del autoanálisis<sup>57</sup>. (Tabla 2)

TIPO DE TRATAMIENTO	CONTROL GLUCÉMICO ESTABLE	CONTROL GLUCÉMICO INESTABLE
Medidas no farmacológicas	0*	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que no provocan hipoglucemias	0*	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que sí provocan hipoglucemias	1/semana	1/día o 1 perfil semanal
Insulina basal	3/semana	2-3/día
Insulina bifásica o intermedia en 2-3 dosis	1-3/día	2/3 día + 1 perfil semanal
Terapia bolo-basal	3-4/día + 1 perfil semanal	4-7/día
Bombas de infusión de insulina	4-10/día	Individualizar (Valorar MCG)

\*Su utilización solo está justificada como medio de educación terapéutica y de forma temporal

**Tabla 2:**  
**Frecuencia de auto-análisis en el diabético (excepto en la gestación).**

Adaptada de: Menéndez E, Teresa Tartón T, Carlos Ortega C et al. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. Av Diabetol. 2012; 28(1):3-9.

#### 1.4.4.2.2 Patrones de autoanálisis

De acuerdo con las frecuencias, podemos definir los protocolos estructurados de medición de las glucemias capilares que sean más apropiados para cada grupo de pacientes. La distribución temporal de los auto-análisis, tanto pre como post-prandiales ayudará tanto al paciente como a los profesionales sanitarios a una mejor interpretación de los resultados.

Estos protocolos estructurados deben permitir identificar unos patrones de glucemias a partir de los cuales se puede ajustar el tratamiento con el objetivo de mejorar el control metabólico, tratando de evitar el mayor número posible de episodios de hipo e hiperglucemia.

Aunque proporcionamos al paciente indicaciones sobre el número y momento del día en que debe realizar auto-análisis, no hay un patrón bien definido de cómo hacerlo.

#### **1.4.4.2.3 Exactitud y precisión**

Para que los datos obtenidos de glucemia capilar sean fiables es importante que reúnan dos condiciones: precisión y exactitud. La precisión se define como la dispersión del conjunto de las medidas obtenidas al realizar varias mediciones y la exactitud como la capacidad del dispositivo de acercarse al valor de referencia. La precisión implica que los resultados sean repetitivos y la exactitud implica que los valores sean correctos<sup>58</sup>.

La precisión se mide mediante el porcentaje del coeficiente de variación (CV) y se expresa en porcentaje. Para analizar la exactitud necesitamos una técnica de referencia de laboratorio, con la que se medirán el mismo rango de concentraciones y el mismo tipo de sangre que se mida con el medidor de glucemia capilar<sup>58</sup>.

#### **1.4.4.2.4 Variables que pueden influir en la medida**

1. Volumen de la gota de sangre: Si el volumen es insuficiente los sistemas actuales en el mercado indican el error mediante un mensaje o incluso algunos permiten la aplicación de una segunda gota de sangre.

2. Sustancias que interfieren en la medición: Pueden existir fármacos o sustancias de uso común que interfieran con el resultado de glucemia dado por el medidor de glucemia capilar (GC). Esto se debe a la competencia de alguna molécula en algún punto de las reacciones químicas que ocurren en la tira reactiva. Para estas interferencias debemos conocer la técnica enzimática que utiliza el medidor a la hora de recomendar su uso.

3. Rango de hematocrito: Si bien las tiras reactivas que se comercializan actualmente están preparadas para admitir rangos de hematocrito amplios, se ha descrito que datos anormalmente altos o bajos de hematocrito pueden alterar los resultados de glucemia capilar<sup>58</sup>.

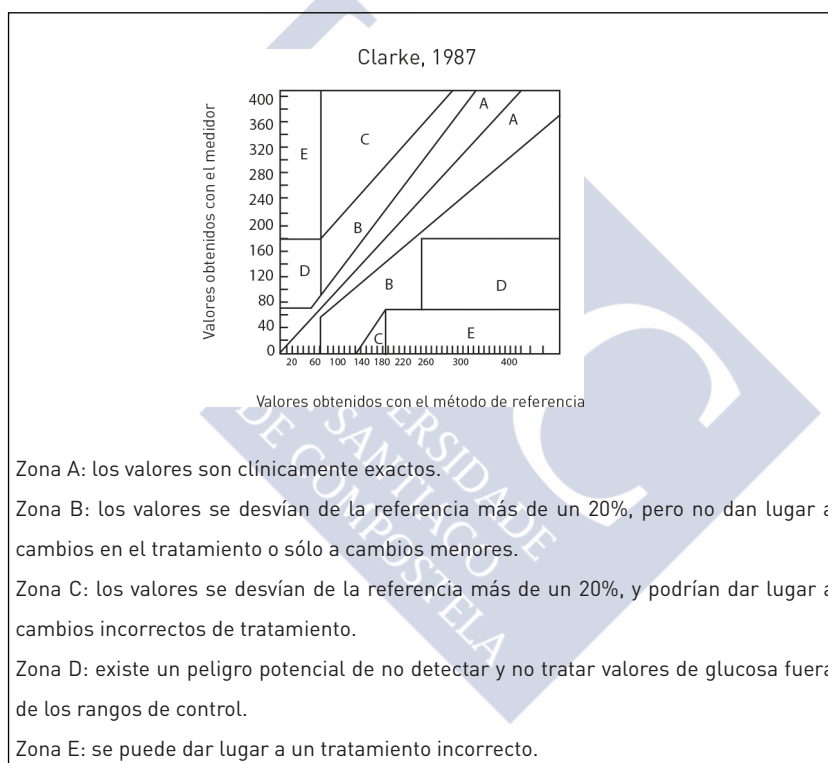
#### **1.4.4.2.5 Rangos de medida aceptables**

Actualmente se requiere que las mediciones de glucemia capilar realizadas en cualquier dispositivo cumplan las recomendaciones ISO 15917. Según la ISO 15917:2003<sup>59</sup>, el criterio de cumplimiento de esta norma es que el 95% de los resultados obtenidos con el medidor de glucosa estén en un rango de  $\pm 15$  mg/dl de diferencia respecto a la referencia de laboratorio para valores de glucosa inferiores a 75 mg/dl, y dentro de un 20% para valores de glucosa iguales

o superiores a 75 mg/dl. Una propuesta más reciente de la norma ISO 15917 permite que el 95% de los resultados obtenidos con el medidor de glucosa se desvíen un máximo de  $\pm 15$ mg/dl respecto a la referencia de laboratorio para valores de concentración de glucosa inferiores a 100 mg/dl y un máximo de  $\pm 15\%$  para una concentración de glucosa igual o superior a 100 mg/dl.

Para demostrar la exactitud de las mediciones el sistema propuesto por las normas internacionales es el Clarke Error Grid Analysis (EGA).

Este diagrama se basa en la correlación entre los datos obtenidos por el medidor y los obtenidos por el sistema de referencia. Al trazar la correlación de dichos resultados existen cinco zonas que unen la exactitud del sistema con sus consecuencias clínicas<sup>60</sup>. (Figura 7)



**Figura 7:**  
**Diagrama de Clarke.**

Adaptada de: Parramón M. Particularidades de la medición de la glucemia capilar: aspectos técnicos, clínicos y legales. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51(7):433-9.

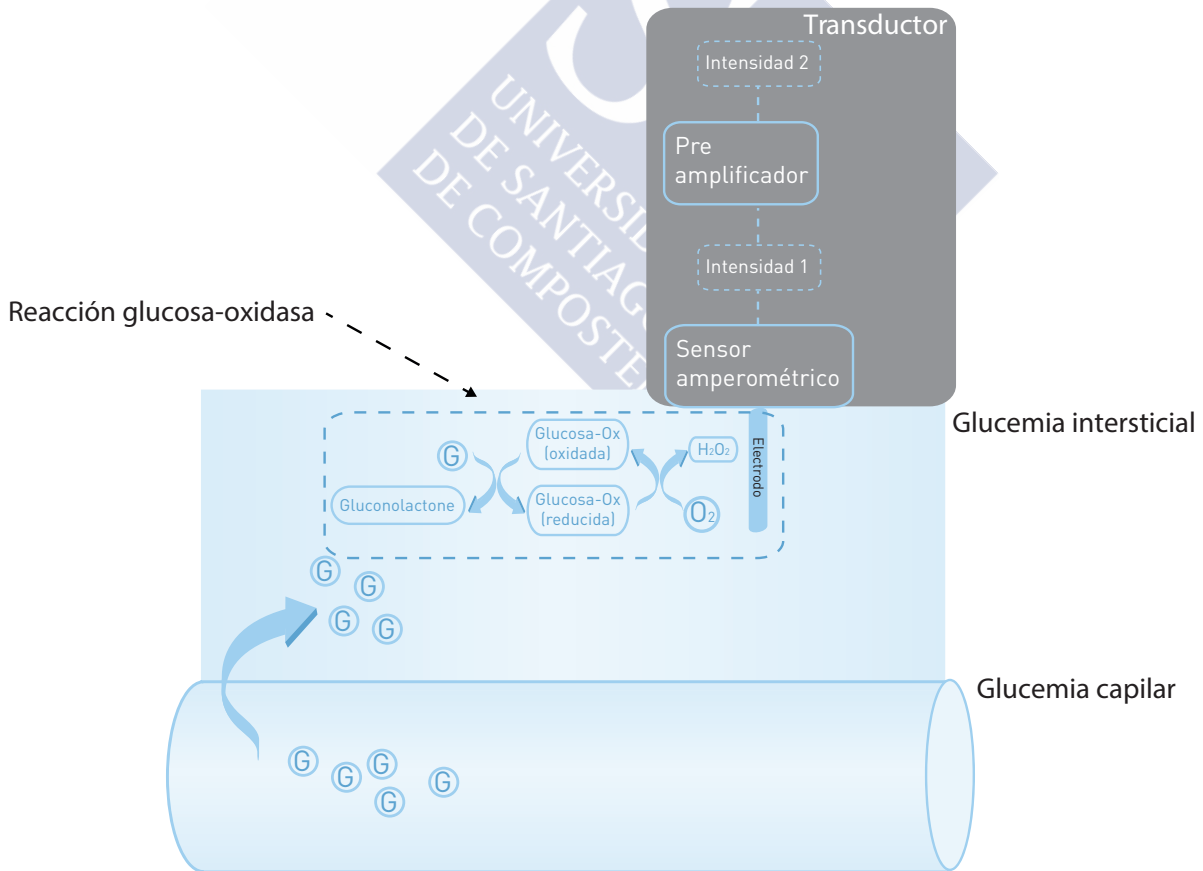
### 1.4.4.3 Monitorización continua de glucemia intersticial

La monitorización continua de la glucemia intersticial (MCG) es una tecnología en desarrollo destinada a redefinir los conceptos actuales del control glucémico y el manejo de la diabetes. A diferencia de los medidores de glucemia capilar,

los cuales nos dan información de forma puntual, el MCG aporta información de un periodo de tiempo e incluso puede dar información en “tiempo real” sobre el valor, velocidad y dirección de la glucosa.

El sistema de monitorización continua de glucemia es un dispositivo que mide la glucosa intersticial de forma continua con un rango que oscila entre 40 y 400 mg/dl.

El monitor continuo de glucosa se basa un sensor formado por un pequeño electrodo compuesto por un soporte de platino recubierto por un sistema enzimático (glucosa-oxidasa) y un receptor (transductor) en donde se amplifica la intensidad y almacenan los datos de glucemia intersticial obtenidos. El electrodo del sensor se introduce en el tejido celular subcutáneo para ponerse en contacto con el fluido intersticial que contiene glucosa<sup>61</sup>. La glucosa-oxidasa cataliza la reacción sobre la glucosa intersticial (Figura 8). Uno de los productos de dicha reacción, peróxido de hidrógeno, que es directamente proporcional a la concentración de glucosa, se mide amperométricamente a un potencial aproximado de 0,7V. El potencial eléctrico creado es convenientemente amplificado y tratado electrónicamente para obtener una extrapolación de la cifra de glucosa de ese momento<sup>49</sup>. (Figura 8)



**Figura 8:**  
**Sensor continuo de glucemia intersticial. Esquema de funcionamiento.**

Elaboración propia.

El sistema de monitorización continua de glucemia intersticial realiza mediciones cada 10 segundos, calcula la media de intervalos de 5 minutos y lo registrar obteniéndose 288 datos de glucemia en 24 horas.

Aunque existe una buena correlación de los valores de glucemia capilar con la intersticial<sup>62</sup>, cuando los niveles de glucemia en sangre se encuentran en situación inestable, con cambios rápidos, existe un retraso con respecto a los valores de glucemia intersticial.

La duración media de cada registro es actualmente de hasta 7 días, dependiendo del modelo

Finalizado el registro, los datos almacenados en el monitor son descargados mediante un dispositivo USB a un software o enviados a otro dispositivo para su visualización en tiempo real.

#### **1.4.4.3.1 Exactitud y Precisión**

Al igual que los medidores de glucemia capilar la precisión y la exactitud de los medidores de glucemia intersticial son dos parámetros de obligado cumplimiento para su aplicación clínica.

Las cifras que nos proporcionan los sensores actuales no coinciden exactamente con el valor de glucemia capilar. La razón es que el valor de glucosa que nos da el sensor es una extrapolación a partir de la glucosa en líquido intersticial subcutáneo. Además las variaciones de la glucosa intersticial llevan un retraso con respecto a las variaciones en sangre de aproximadamente 10-20 minutos, lo cual puede suponer diferencias con las cifras reales en sangre de hasta ese 20%, dependiendo del nivel de glucemia y dispositivo considerado<sup>61</sup>.

Para evaluar la exactitud los medidores de glucemia intersticial toman como referencia la glucemia capilar y se analizan mediante:

1. Clarke Error Grid Analysis adaptado para los sistemas de monitorización continua de glucemia (CG-EGA)<sup>63</sup>.
2. %DAM: es el porcentaje de la diferencia media absoluta de las lecturas del medidor con la calibración de glucemia capilar.

La exactitud de los medidores de glucemia capilar ha mejorado en los últimos años llegando a cifras de % DAM en torno al 14% y con el 97% de los datos en las zonas A y B del EGA <sup>64</sup>.

#### **1.4.4.3.2 Calibración**

La calibración de los sistemas de medida analítica es uno de los puntos más delicados hasta que se disponga de buenos estándares externos. En la actualidad

para calibrar la monitorización continua de glucemia estamos utilizando medidas simultáneas de glucosa tomadas en sangre capilar. Como ésta es muy variable en el tiempo, es fundamental buscar en el paciente los momentos del día más estables para realizar la calibración<sup>61</sup>.

#### 1.4.4.3.3 Variables que pueden influir en la medida

1. Saturación u obstrucción de las membranas.
2. Niveles inestables de oxígeno en los tejidos subcutáneos.

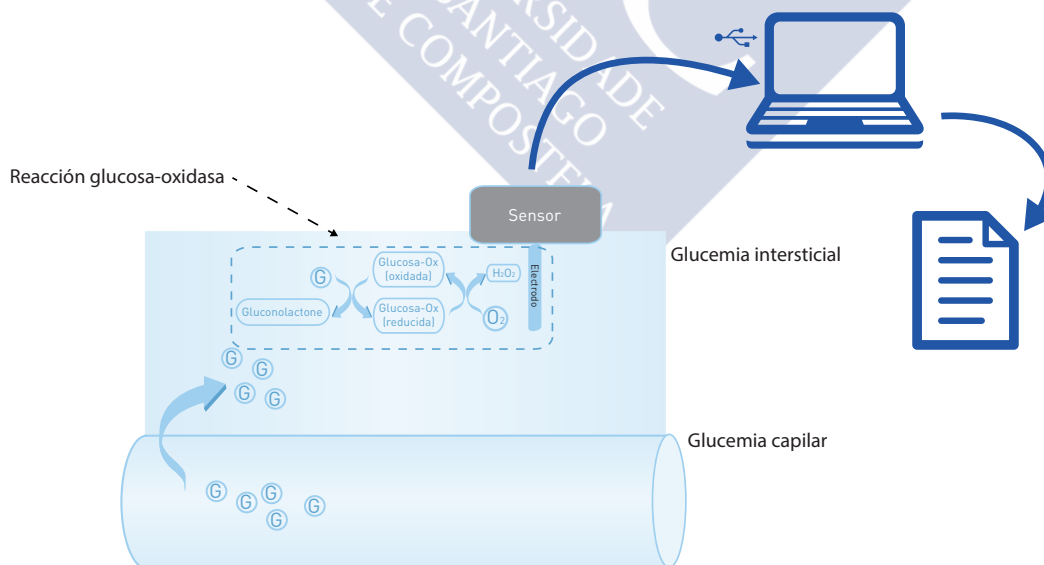
#### 1.4.4.3.4 Tipos de sistemas de monitorización de glucemia intersticial

Aunque la metodología del sensor es la misma, los MCG se pueden clasificar en dos grupos en función de información generada: los MCG en tiempo real y los MCG retrospectivos:

1. Medidores continuos de glucemia retrospectivos:

Los medidores continuos de glucemia retrospectivos son sistemas que almacenan la información obtenida por el sensor para su posterior análisis.

Están formados por un sensor que obtiene la información de glucemia intersticial y un dispositivo que almacena dicha información. (Figura 9)



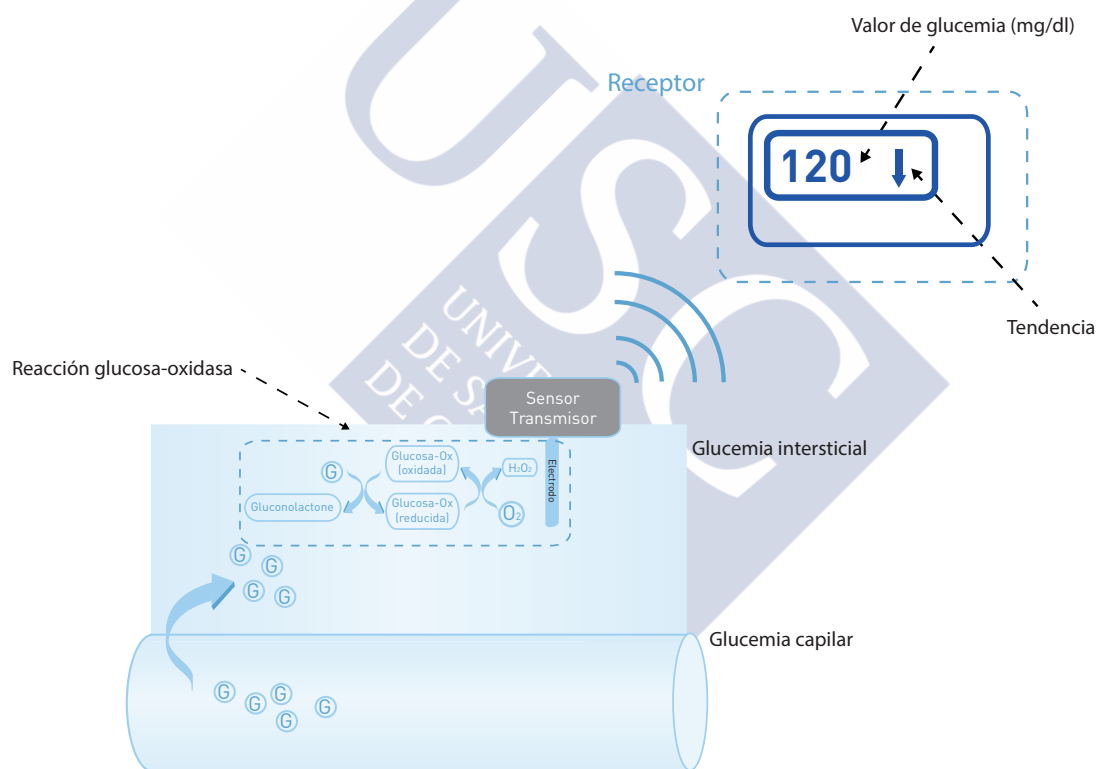
**Figura 9:**  
**Sistema de medición continua de glucemia retrospectivo. Esquema de funcionamiento.**  
 Elaboración propia.

Una vez finalizado el periodo de monitorización se descargan los datos mediante una plataforma USB a un software que genera los informes con los registros de monitorización. (Figura 9)

## 2. Medidores continuos de glucemia en tiempo real:

Los sistemas de monitorización continua en tiempo real permiten conocer la información de la glucemia al instante y de forma continua durante las 24 horas del día.

El sistema de MCG en tiempo real está formado por un sensor que recoge los datos de glucemia, un transmisor que envía (por medio de radiofrecuencia) la información obtenida y un receptor en el que podemos ver los datos de glucemia en tiempo real. (Figura 10)



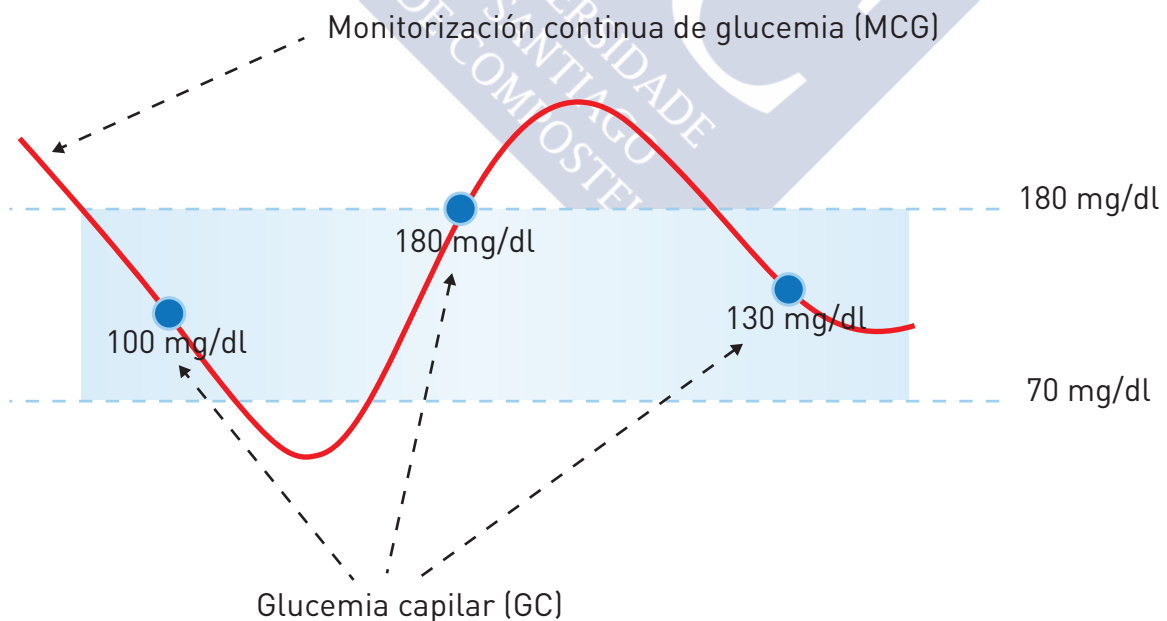
**Figura 10:**  
**Sistema de medición continua de glucemia en tiempo real. Esquema de funcionamiento.**  
 Elaboración propia.

Estos sistemas no solo informan del valor de glucemia sino que también indican tendencias (si la glucemia se encuentra estable, bajando o subiendo). El registro de glucemia en tiempo real y la indicación de tendencia permiten al paciente tomar decisiones para prevenir la aparición de situaciones de hiperglucemia e hipoglucemia.

Mediante un sistema de alarmas el dispositivo avisa cuando se producen cambios de tendencia y valores glucémicos fuera de objetivo, siendo de gran utilidad en pacientes con diabetes que presenten episodios de hipoglucemias silentes.

#### 1.4.4.3.5 Indicaciones de uso de la monitorización continua de glucemia

La aportación de los sensores continuos de glucosa al estudio del comportamiento glucémico ha sido de gran importancia, permitiendo identificar la duración y magnitud de las oscilaciones glucémicas. Si bien la información de la glucemia capilar es de gran utilidad y está totalmente integrada en la práctica clínica habitual, la monitorización continua de glucemia es una herramienta que complementa la valoración del perfil glucémico (Figura 11 y Tabla 3) y de la cual aún no existe una gran experiencia.



**Figura 11:** Información obtenida mediante la monitorización continua de glucemia y la glucemia capilar.

Elaboración propia.

MEDIDORES DE GLUCEMIA CAPILAR	MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA INTERSTICIAL
<b>Forma y función</b>	
Dispositivos portátiles que miden los niveles de glucosa de una muestra de sangre mediante unas tiras desechables.	Dispositivos insertados en el tejido subcutáneo que miden la glucemia intersticial las 24 horas del día. Pueden durar hasta 7 días dependiendo del modelo.
En la mayoría de los medidores los datos de glucemia capilar se almacenan en el medidor y se pueden descargar y almacenar en el ordenador mediante un software.	Los datos de glucemia se pueden ver en tiempo real y/o descargar en el ordenador mediante un software para su estudio y almacenaje.
<b>Características de los datos</b>	
La información generada es el resultado de glucosa en un momento determinado (como una fotografía).	La información generada permite observar la progresión de los acontecimientos (como una película).
Las decisiones en el manejo de la diabetes se toman en base a valores puntuales que reflejan cambios relacionados con la dieta, medicación, ejercicio y otros factores relacionados con el estilo de vida.	Los cambios glucémicos provocados por la alimentación, medicación y otros factores del estilo de vida pueden observarse de forma continua permitiendo tomar decisiones inmediatas o de forma retrospectiva.
El análisis retrospectivo de los datos generados permiten ver patrones glucémicos (es dependiente de la estrategia de análisis).	La indicación de tendencias permite al paciente tomar decisiones en tiempo real para prevenir la hipoglucemia y/o la hiperglucemia.
<b>Método de medición</b>	
Medición directa (glucosa en sangre).	Medición indirecta (estima la glucosa en sangre en función de la medición de glucemia intersticial).

**Tabla 3:**  
**Comparación entre glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.**

Adaptada de: Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther.* 2008 Aug; 10(4):232-44.

Aunque en la práctica clínica el uso de la monitorización continua de glucemia no está generalizado (especialmente en diabetes mellitus tipo 2) se podrían establecer una serie de situaciones en las cuales sería recomendable su utilización<sup>61</sup>:

- a) Sospecha de hipoglucemias asintomáticas (especialmente nocturnas), es decir hipoglucemias no reconocidas o reconocidas tardíamente.
- b) Discordancia entre los valores de HbA1c y las medias de glucemia procedentes del autoanálisis de glucosa.
- c) Necesidad de optimización a corto plazo (control pregestacional, complicaciones microvasculares evolutivas, etc.).
- d) Evaluación de la eficacia de determinadas pautas terapéuticas, como en el caso de bombas de insulina o pautas intensificadas con nuevos análogos (en este caso los estudios se realizarían antes y 2-3 meses después).

e) Disposición del paciente a mejorar su control metabólico realizando modificaciones terapéuticas (tratamiento farmacológico y/o estilo de vida) en base a datos de medición continua de glucemia intersticial.

La capacidad de obtener información retrospectiva y/o en tiempo real del comportamiento de la glucosa tiene un gran potencial para la modificación de las estrategias de gestión de la diabetes para mejorar los resultados. Sin embargo, existen posibles barreras que deben abordarse para garantizar la aceptación de la tecnología entre los profesionales de la salud, los pacientes y los sistemas sanitarios <sup>65</sup>. (Tabla 4)

BARRERA	COMENTARIO
Incertidumbre acerca de la precisión.	Los datos continuos e información de tendencia requerirá un nuevo nivel de precisión.  Existe la posibilidad de desfase entre la glucemia intersticial y la glucosa en sangre (este retraso se acentúa en períodos de cambios rápidos en los niveles de glucosa.  Se requiere la confirmación con un medidor de glucosa en sangre antes de hacer ajustes de tratamiento.
Falta de financiación.	En el sistema actual, la cobertura a gran escala dependerá de demostrar el valor de la MCG en control del paciente con diabetes.
Necesidad de infraestructura educativa.	Los pacientes y el personal sanitario requieren de un proceso formativo para la comprensión y gestión de los datos y evitar la sobrecarga de información. Es necesaria la comprensión de la farmacodinámica de la insulina y otros factores que afectan a la glucosa en sangre para garantizar el uso adecuado de los datos continuos.
Preocupaciones sobre la carga de trabajo en la práctica clínica.	Protocolos, hojas estandarizadas para el registro de la información, descarga de los datos antes de la consulta e integración en la historia clínica informatizada podrían mejorar la eficiencia en la gestión de la información de la MCG.

**Tabla 4:**  
**Potenciales barreras para el uso de la monitorización continua de glucemia.**

Adaptada de: Adaptada de: Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther.* 2008 Aug; 10(4):232-44.

Posiblemente la mayor utilidad de los estudios con MCG resida en favorecer la toma de decisiones terapéuticas compartidas con el paciente. Conocer la frecuencia, magnitud, duración y en qué momentos del día se producen las oscilaciones glucémicas permite que el paciente descubra qué es lo que anda mal y empiece a buscar soluciones con ayuda del profesional. Este procedimiento es especialmente eficaz en el caso de hipoglucemias nocturnas no reconocidas. Sin duda es un hallazgo que genera ansiedad en el paciente, pero tiene la contrapartida de que se le pueden ofrecer inmediatamente soluciones para tratar

de minimizar el problema (modificación de pautas de tratamiento, cambios en hábitos dietéticos, sistema de infusión subcutánea continua de insulina, etc)<sup>61</sup>.

Además de su utilidad clínica, la monitorización continua de glucemia intersticial es una herramienta extremadamente útil para el estudio de las fluctuaciones glucémicas, permitiendo observar el comportamiento glucémico en diversas situaciones: respuesta a determinados diferentes tipos de nutrientes, estudios epidemiológicos, ensayos clínicos...



## 1.5 Variabilidad glucémica

### 1.5.1 Relación de la variabilidad glucémica con las complicaciones

La variabilidad glucémica se define como la magnitud de las oscilaciones de glucosa en sangre por encima y por debajo del rango de normalidad. Este concepto ha adquirido gran importancia en los últimos años, no solo por ser un factor limitante del tratamiento (por riesgo de hipoglucemias) y por ende de la calidad de vida, sino por su posible y controvertida relación con la aparición de complicaciones micro/macrovasculares<sup>66, 67</sup>.

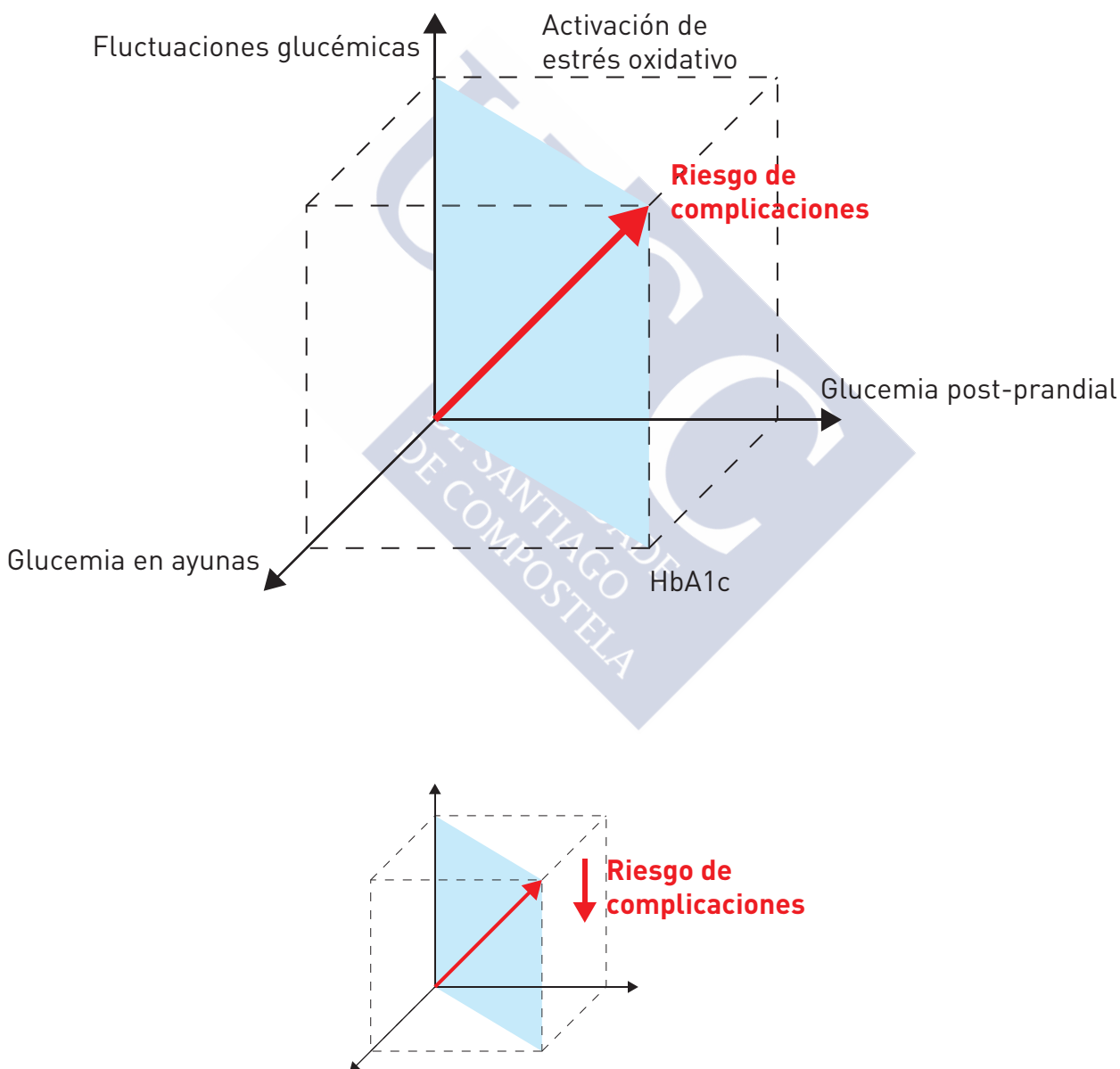
De hecho, aunque revisiones de estudios previos como el DCCT no hallaron asociación variabilidad-complicaciones<sup>66</sup>, estudios recientes con técnicas más sofisticadas y precisas de valoración de la variabilidad, han demostrado que oscilaciones bruscas de la glucemia se asocian a mayor morbilidad cardiovascular y parecen jugar un papel clave en la patogénesis y evolución de las complicaciones crónicas de la DM<sup>7</sup>. Así, estudios *in vitro*, reflejan que la muerte celular (apoptosis) es más frecuente entre las células expuestas a concentraciones variables de glucosa que entre células expuestas a concentraciones permanentemente elevadas<sup>33, 68, 69</sup>.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la hiperglucemia aguda aumenta la concentración de IL-6 y disminuye la superóxido dismutasa, con lo que se induciría una respuesta inflamatoria<sup>70</sup>. Se ha establecido una correlación entre un indicador del estrés oxidativo y la variabilidad glucémica: el estrés oxidativo en las células del endotelio vascular favorece la producción de ROS (reactive oxygen species), que por una parte agrava la situación de insulín-resistencia y por otra estimula procesos inflamatorios crónicos que subyacen en la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas<sup>69, 71, 72</sup>.

La evidencia del efecto dañino de la hiperglucemia post-prandial en las complicaciones diabetológicas ha empezado a influir en las guías clínicas de algunas sociedades científicas. Por otro lado, las hipoglucemias han sido identificadas como la principal barrera para el óptimo manejo del paciente con diabetes<sup>73</sup>, además de por sus consecuencias, porque éstas dificultan el cumplimiento terapéutico y disminuyen la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la HbA1c es un pobre factor pronóstico de su aparición<sup>74</sup>. Estudios recientes han demostrado que aunque de manera limitada, la medida de la variabilidad podría explicar hasta un 50% de la varianza de las hipoglucemias

futuras<sup>74-79</sup> de modo que la determinación de la variabilidad también jugaría un papel crucial en este sentido.

De este modo, el objetivo del control de la diabetes mellitus debería verse desde una perspectiva tridimensional<sup>80</sup>, no sólo logrando una HbA1c, glucemia basal y glucemia post-prandial correcta sino también disminuyendo la variabilidad glucémica. Esta disminución de la variabilidad produciría una disminución de la generación de radicales libres y por tanto atenuaría el impacto de la hiperglucemia crónica sobre el daño endotelial, además de disminuir el número de hipoglucemias. (Figura 12)



**Figura 12:**  
**Modelo tridimensional carga glucémica/complicaciones.**

Adaptada de: Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it?. J Diabetes Sci Technol. 2008; 2(6):1094-100.

## 1.5.2 Métodos de análisis de la variabilidad glucémica

El desarrollo tecnológico en los sistemas de medición de glucosa ha causado que existan diferentes metodologías para medir el grado de control glucémico. Gracias a la ingente cantidad de datos que nos proporcionan los diferentes dispositivos de medición, actualmente contamos con multitud de métodos para medir la glucemia mediante promedios, medidas de riesgo de valores extremos y variabilidad glucémica<sup>73, 81-95</sup>. (Tabla 5)

Medidas de promedios	
Medida	
HbA1c	
Glucemia media	
Número de episodios de hiperglucemia	
Número de episodios de hipoglucemia	
Porcentaje de valores en hiperglucemia	
Porcentaje de valores en hipoglucemia	
Área Bajo la curva	
Medidas de riesgo de valores extremos	
Medida	Año
LBG1 (Low Blood Glucose Index) <sup>73</sup>	1998
LBGH (High Blood Glucose Index) <sup>85</sup>	2003
ADDR (Average Daily Risk Range) <sup>86</sup>	2006
Medidas de variabilidad glucémica	
Medida	Año
DE (Desviación Estándar)	--
M-Value <sup>87</sup>	1965
MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) <sup>88</sup>	1970
MODD (Mean of Daily Differences) <sup>89</sup>	1972
J-Index <sup>90</sup>	1995
Lability Index <sup>91</sup>	2004
CONGA (Continuous Overall net Glycemic Action) <sup>92</sup>	2005
GRADE (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation) <sup>93</sup>	2007
MAG (Mean Absolute Glucose) <sup>94</sup>	2010
CV (Coeficiente de Variación) <sup>95</sup>	2012
IQR (Rango Intercuartílico) <sup>82</sup>	2013

**Tabla 5:**  
**Medidas para la evaluación del control glucémico.**

Adaptada de: Ruiz de Adana MS. ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica?. Av Diabetol. 2008; 24(1):77-81.

La incorporación de la variabilidad glucémica al estudio de la diabetes para completar la información de la glucemia capilar y la HbA1c ha incorporado la medición de las fluctuaciones glucémicas al estudio de la diabetes<sup>81-84</sup>.

A pesar de que existen un gran número de valores que cuantifican la variabilidad glucémica no existe un método que refleje por completo el grado de cambio glucémico. La falta de estudios a medio-largo plazo que identifiquen cuál de las medidas propuestas es la “mejor”, “más fiable”, “más sensible” o “más reproducible” ha causado que en los últimos años exista un debate sobre cómo calcular la variabilidad glucémica. Por lo que el siguiente desafío para la comunidad científica será alcanzar el nivel requerido de experiencia para resolver las cuestiones metodológicas, identificar las dificultades y optimizar los métodos de recopilación de datos, análisis y visualización<sup>84</sup>.



## 2. Justificación

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



La diabetes mellitus se puede considerar como uno de los principales problemas de salud mundial. Tanto en términos humanos como económicos, la carga de la diabetes es enorme. Provoca 5,1 millones de muertes y ha representado unos 548.000 millones de dólares en gastos de salud (11% del gasto total en todo el mundo) en 2013.

La prevalencia de diabetes a nivel mundial está en torno al 8,3% y, si continua esta tendencia, las previsiones para el año 2035 sitúan el porcentaje de personas con diabetes en torno al 10%. Es decir, un adulto de cada diez, tendrá diabetes<sup>2</sup>.

En nuestro país, el estudio Diabet.es<sup>10</sup> mostró una prevalencia del 13,8%. Estos datos reflejan la necesidad de aplicación urgente de estrategias de intervención clínica y preventiva ante la creciente carga sanitaria y económica de la diabetes<sup>10</sup>.

La diabetes tipo 2 es el tipo de diabetes más común (entre el 85% y el 95% del total de la diabetes en las regiones más desarrolladas). El número de personas con diabetes tipo 2 está creciendo rápidamente en todo el mundo. Este aumento está asociado al desarrollo económico, el envejecimiento de la población, la creciente urbanización, los cambios en la dieta, la poca actividad física y los cambios en otros patrones de estilo de vida.

La edad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2. El envejecimiento de la población pondrá a un número creciente de personas en riesgo de diabetes, siendo una de las principales causas de morbilidad en el paciente de edad avanzada. Este aumento implicará una mayor carga en el coste de los sistemas sanitarios.

La prevención de las complicaciones crónicas es uno de los principales objetivos del control de la DM. La hiperglucemia sostenida puede conducir a enfermedades graves que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. Además las personas con diabetes también tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones.

Aunque el objetivo principal del tratamiento de la diabetes es evitar la aparición de complicaciones crónicas, en el anciano las complicaciones agudas (especialmente la hipoglucemia) es un factor limitante en la consecución de objetivos de control, generando un impacto clínico en términos de morbilidad, mortalidad y calidad de vida.

La hemoglobina glicosilada es un reflejo de la exposición crónica a la hiperglucemia y su relación con las complicaciones crónicas en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 es la razón por lo que tradicionalmente se ha utilizado como instrumento para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo no refleja por completo

el control glucémico debido a que no muestra las oscilaciones glucémicas (variabilidad glucémica).

Las fluctuaciones agudas de glucosa provocan el incremento del estrés oxidativo, mayor riesgo de hipoglucemias y episodios de hiperglucemia post-prandial, aumentando el riesgo de aparición de complicaciones agudas y crónicas<sup>33, 96, 97</sup>. Por lo tanto el tratamiento de la diabetes se debe centrar en mantener unos niveles de HbA1c óptimos con las menores oscilaciones glucémicas posibles. De manera que, para conocer el grado de control glucémico de un paciente con diabetes, además del valor de hemoglobina glicosilada debemos identificar la magnitud, duración y momento del día en el que se producen las oscilaciones glucémicas.

Si nos centramos en el estudio de la variabilidad glucémica actualmente contamos con dos sistemas que nos permiten obtener información de los valores de glucosa a lo largo del día y, por tanto identificar las oscilaciones de glucosa. Éstos son:

- Medidores de glucemia capilar.
- Monitorización continua de glucemia intersticial.

Los medidores de glucemia capilar nos permiten ver de forma inmediata el valor de glucosa. Los datos aportados por la GC son valores estáticos que nos aportan información del momento en el que se realiza la prueba. Hoy en día es, junto con la HbA1c, una herramienta básica para el control de la diabetes. Sin embargo, un importante número de hiperglucemias e hipoglucemias (especialmente las nocturnas) no son detectadas mediante este tipo de sistemas de medición<sup>98</sup>.

La monitorización continua de glucemia intersticial es un sistema de control glucémico que nos aporta información del valor y la tendencia de la glucemia intersticial, en tiempo real o de forma retrospectiva.

Los datos obtenidos mediante la MCG aportan una mayor densidad de información con respecto a la glucemia capilar y nos permiten observar las oscilaciones glucémicas completas durante las 24 horas del día.

A pesar de que la monitorización continua de glucemia intersticial complementa la información generada por la medición de glucemia capilar, su uso como método para el control del paciente con diabetes está poco extendido (principalmente en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y más concretamente en el paciente gerontológico).

Nos proponemos identificar las diferencias en la información glucémica obtenida mediante la monitorización continua de glucemia intersticial con respecto a la

glucemia capilar para definir estrategias de uso de este tipo de sistemas en el seguimiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Creemos que estudiar qué nos aporta la monitorización continua de glucemia intersticial en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2 contribuiría a definir su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.



### 3. Objetivos

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



El objetivo principal de este estudio es investigar el papel de la monitorización continua de glucemia intersticial en el control de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estables a tratamiento con insulina.

Para ello se establecen los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar la fiabilidad de la monitorización continua de glucemia intersticial.
2. Estudiar la variabilidad glucémica mediante la monitorización continua de glucosa y la determinación de glucemia capilar.
3. Verificar la capacidad de la monitorización continua de glucosa y la determinación de glucemia capilar para detectar episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, en relación con:
  - a) Momentos en los que aparecen, con especial interés en el periodo nocturno.
  - b) Duración de los mismos durante la monitorización continua de glucosa.
  - c) Características clínicas asociadas y su relación con los grupos etarios.
4. Estudiar la aplicabilidad de los sistemas de monitorización continua de glucemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de edad avanzada.



## 4. Material y métodos

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



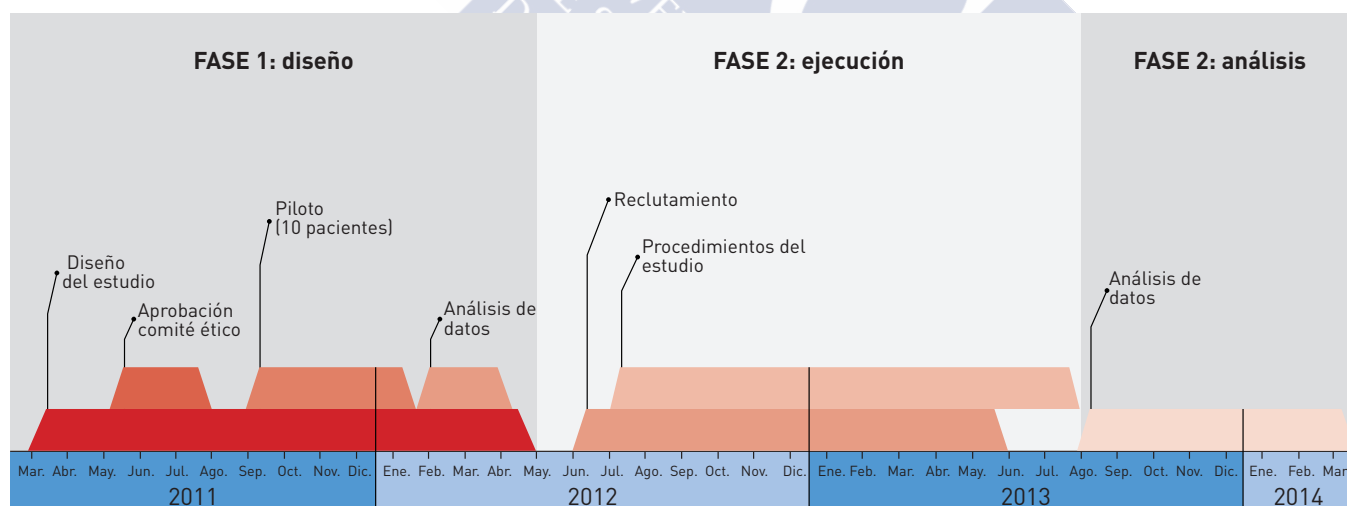
## 4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo de 9 semanas de observación en el que participaron 63 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina.

El estudio se desarrolló en la “Unidad de Nuevas Tecnologías en Diabetes” del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que se encuentra en la primera planta del Hospital Provincial de Conxo.

Los sujetos que participaron en el estudio fueron pacientes que se encontraban a seguimiento en el Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y que acudieron a sus visitas de control programadas con el endocrinólogo o con la enfermera educadora.

La duración del estudio desde el diseño hasta la finalización fue de 3 años y su ejecución se realizó en 3 fases. (Figura 13)



**Figura 13:**  
Fases del estudio.

## 4.2 Criterios de inclusión/exclusión

### 4.2.1 Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 40 años.
2. Índice de masa corporal menor de 40 Kg./m<sup>2</sup>.
3. Diabetes mellitus tipo 2 de al menos 1 año de evolución.
4. Tratamiento con insulina, desde al menos 3 meses antes del inicio del estudio.
5. Capacidad para realizar autoanálisis.
6. Situación metabólica estable (definida como no necesitar añadir nuevos tratamientos para el control de la diabetes y/o cambios en la dosis de insulina mayor del 10%)<sup>99</sup>.

### 4.2.2 Criterios de exclusión

1. Complicaciones micro-macrovasculares avanzadas de la DM.
2. Enfermedad sistémica clínicamente significativa.
3. Trastorno psiquiátrico que dificulte la colaboración del paciente.
4. Embarazo.
5. Tratamiento con corticoides.
6. Abuso de alcohol o drogas.
7. Incapacidad para realizar los procedimientos del estudio.

## 4.3 Aspectos éticos y consentimiento informado

El estudio se realizó conforme a los principios éticos de la declaración de Helsinki y la buena práctica clínica. Además el protocolo fue aprobado por el comité ético de investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos del estudio antes de su inclusión en el mismo y dieron su autorización mediante la firma del consentimiento informado.

En el consentimiento se explicaron los procedimientos y objetivos del estudio.

El consentimiento del paciente quedó documentado por la firma fechada del sujeto y del investigador principal y/o cualquier otra persona autorizada por el investigador.

Una copia del formulario firmado se le entregó al paciente y otro quedó en poder del investigador.



## 4.4 Diseño y protocolo del estudio

El protocolo del estudio (Tabla 6) consistió en 4 visitas a lo largo de 9 semanas de observación en el que se realizaron los siguientes procedimientos:

PROCEDIMIENTOS	V1 (día 0)	V2 (día 28±2)	V3 (día 56±2)	V4 (día 63±1)
Revisión de criterios inclusión/exclusión	X			
Firma de consentimiento informado	X			
Historia clínica	X			
Extracción HbA1c plasmática	X			X
Explicación del procedimiento de recogida de datos	X		X	
Entrega del cuaderno "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL"	X			
Entrega del medidor de glucemia capilar	X			
Revisión del cuaderno "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL"		X		
Recogida del cuaderno "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL"			X	
Monitorización continua de glucemia intersticial			X	
Entrega del cuaderno de "MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y REGISTRO DIETÉTICO"			X	
Recogida del cuaderno de "MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y REGISTRO DIETÉTICO"				X
Retirada del sensor continuo de glucemia intersticial				X
Descarga de los datos de monitorización				X

**Tabla 6:**  
**Protocolo y visitas del estudio.**

**Visita 0 (V0):**

1 semana antes de la visita 1.

Previo al inicio del estudio, a los pacientes candidatos se les explicó cuáles eran los objetivos del estudio y en qué consistían los procedimientos del mismo.

**Visita 1 (V1):**

- Procedimientos:

1. Resolución de dudas sobre los procedimientos del estudio.

2. Revisión de los criterios de inclusión/exclusión.

3. Firma de consentimiento informado.

4. Historia clínica:

La historia clínica incluía la siguiente información:

Sexo.

Talla (cm.)

Peso (Kg.)

Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)

Tensión arterial (mmHg).

Frecuencia cardíaca (pulsaciones/min.).

Tratamiento.

Complicaciones relacionadas con la diabetes.

Otras enfermedades.

5. Extracción de sangre venosa para la determinación de la HbA1c plasmática.

6. Repaso de la técnica de realización de glucemia capilar:

Aunque los pacientes estaban familiarizados con la realización de las glucemias capilares se realizó una breve explicación con el objetivo de minimizar errores frecuentes en esta técnica.

7. Entrega y explicación del uso del medidor de glucemia capilar:

Para homogeneizar los resultados de las glucemias capilares todos los participantes en el estudio realizaron las determinaciones de glucemia capilar con el mismo medidor (BG Star® de Sanofi-Aventis).

8. Explicación del procedimiento de recogida de datos:

Los pacientes realizaron controles de glucemia capilar de forma estructurada pre-prandiales y post-prandiales en las tres comidas principales que se iban alternando a lo largo de la semana (Tabla 7):

Día	Pre-desayuno	Post-desayuno	Pre-comida	Post-comida	Pre-cena	Post-cena
1	X	X				
2			X	X		
3					X	X
4	X	X	X	X	X	X

**Tabla 7:**  
**Medición estructurada de glucemia capilar.**

Día 1: pre-desayuno y 2 horas post-desayuno.

Día 2: pre-comida y 2 horas post-comida.

Día 3: pre-cena y 2 horas post-cena.

Día 4: perfil de 6 puntos pre y post-prandial.

La recogida estructurada de las glucemias capilares se realizó durante un periodo de 8 semanas.

9. Entrega del cuaderno “Perfil de glucemia capilar semanal” (Anexo 2), en el que registraron:

- a) Los datos obtenidos del medidor de glucemia capilar de forma estructurada.
- b) Hora de levantarse y de acostarse.
- c) Cualquier otro tipo de incidencia.

Además se le indicó a los pacientes que midieran su nivel de azúcar en sangre si experimentaba algún síntoma (tanto de valores altos como bajos de azúcar en sangre), que anotara el valor, la hora y los síntomas en la sección de comentarios.

El cumplimiento del protocolo de visitas, así como cualquier incidencia se recogió en el formulario de investigación del estudio. (Anexo 1)

### **Visita 2 (V2):**

4 semanas después de la visita 1.

- Procedimientos:

Revisión de los datos recogidos en el cuaderno “Perfil de glucemia capilar semanal” y resolución de dudas generadas en el primer mes de monitorización de glucemia capilar.

### **Visita 3 (V3):**

8 semanas después de la visita 1.

- Procedimientos:

1. Recogida y revisión del cuaderno “Perfil de glucemia capilar semanal”.

**2. Monitorización continua de glucemia intersticial:**

En esta fase del estudio se realizó la monitorización continua de glucemia intersticial retrospectiva.

3. Explicación del procedimiento de recogida de datos en el cuaderno “Monitorización de glucemia intersticial y registro dietético” (Anexo 3) en el que los pacientes registraron:

a) Glucemia capilar 1 hora y 3 horas después de haber iniciado la monitorización continua de glucemia intersticial.

b) Perfil de 4 glucemias capilares en el periodo pre-prandial y antes de acostarse para la calibración de la glucemia intersticial.

c) Hora de levantarse y de acostarse.

d) Cualquier otro tipo de incidencia.

e) Registro dietético: Durante los 6 días que duró la monitorización de glucemia intersticial los pacientes registraron detalladamente todo lo que comían y bebían, horas de las comidas, cantidades (gramos, cucharadas, platos...) y modo de elaboración (frito, cocido, guisado...).

Se le indicó a los pacientes que midieran su nivel de azúcar en sangre si experimentaban algún síntoma (tanto de valores altos como bajos de azúcar en sangre), que anotara el valor, la hora y los síntomas en la sección de comentarios.

**Visita 4 (V4):**

1 semana después de la visita 3

- Procedimientos:

1. Extracción de sangre venosa para la determinación de la HbA1c plasmática.

2. Recogida del cuaderno “Monitorización de glucemia intersticial y registro dietético”.

3. Retirada del receptor y sensor de glucemia intersticial.

4. Análisis del registro dietético con los pacientes para completar información sobre cantidades y elaboración de los alimentos. En aquellos registros en los cuales la información sobre cantidades de algunos alimentos estaba incompleta se utilizó un libro de fotografías en el cual los pacientes podían indicar de forma visual la cantidad de alimento ingerida.

5. Descarga de los datos de monitorización y calibración retrospectiva.

## 4.5 Seguridad

Estudio observacional con limitados riesgos y/o efectos secundarios adicionales relacionados con la inserción del sensor continuo de glucosa (inflamación, infección o sangrado en la zona de inserción del sensor) y la extracción de sangre venosa (formación de hematoma, dolor e infección).

Los acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio se registraron en el formulario de investigación del estudio. (Anexo 1)



## 4.6 Mediciones

### 4.6.1 Hemoglobina glicosilada

La extracción de sangre venosa para la determinación de la HbA1c se realizó al inicio y finalización del estudio (V1 y V4)

La HbA1c se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución en un sistema HA-8140 Menarini Diagnostics.

Todos los valores de HbA1c fueron convertidos de valores de referencia de la Japanese Diabetes Society (JDS)/Japanese Society for Clinical Chemistry (JSCC), a valores de referencia de NGSP/DCCT utilizando la siguiente ecuación:  $HbA1c_{NGSP} = 0.985 HbA1c_{JDS/JSCC} + 0.46\%$ , (donde NGSP es National Glycohemoglobin Standardization Program)<sup>100</sup>.

### 4.6.2 Glucemia capilar.

#### 4.6.2.1 Sistema de medición:

Todos los controles de glucemia capilar se realizaron con el mismo medidor.

El medidor utilizado fue el BG Star® de Sanofi-Aventis que utiliza la medición de glucemia capilar mediante la enzima glucosa-oxidasa.

#### 4.6.2.2 Técnica de medición:

Para la determinación de la glucemia se obtuvo sangre capilar mediante la punción de la piel (en un dedo) con una lanceta y recogiendo una gota en la tira de examen.

Las instrucciones sobre el uso del medidor de glucemia capilar y momentos del día en los que se debían de realizar los controles de glucemia para el análisis estructurado fueron explicadas por el mismo investigador.

### 4.6.3 Registro dietético

En el cuaderno “Monitorización de glucemia intersticial y registro dietético” los participantes en el estudio debían registrar:

1. Cantidades de alimentos y bebidas ingeridas durante la semana que llevaron el sistema de monitorización continuo de glucemia intersticial.
2. Modo de elaboración de las comidas.
3. Hora de todas las comidas realizadas.

## 4.6.4 Monitorización continua de glucemia intersticial

### 4.6.4.1 Sistema de medición:

El sistema utilizado para la monitorización continua de glucemia intersticial estaba formado por 2 componentes:

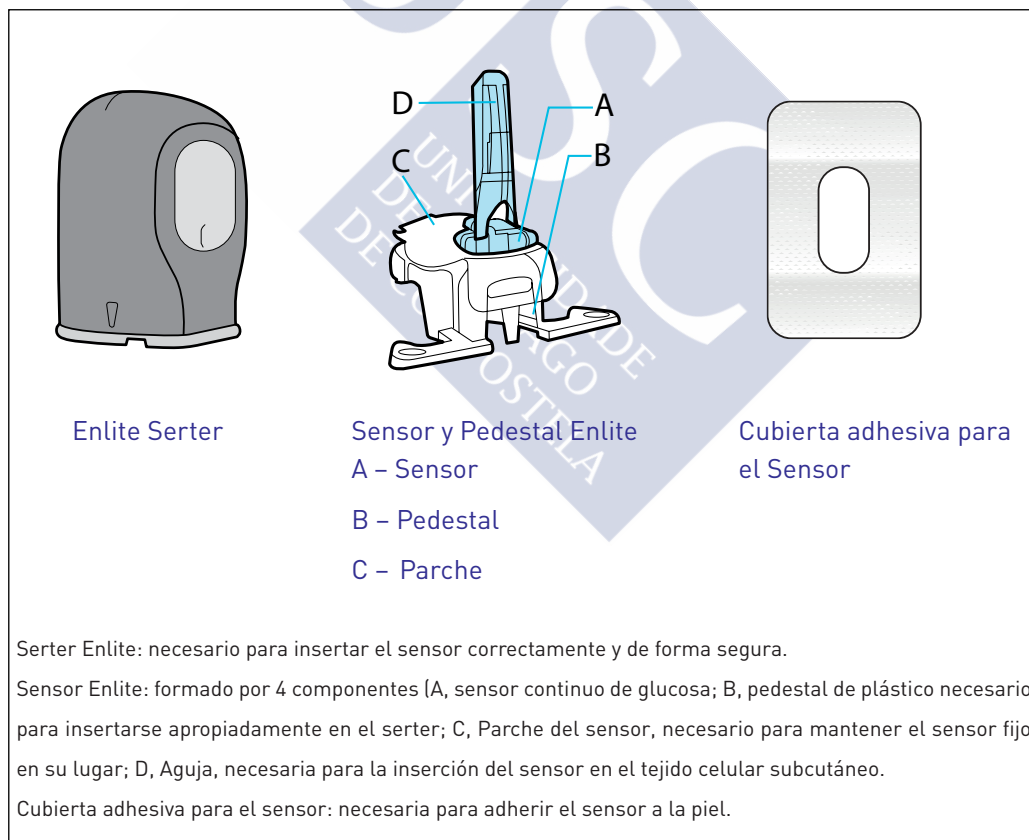
1. El iPro™2 de Medtronic. Dispositivo que recopila y almacena los datos del sensor de glucosa intersticial de forma ciega para su análisis retrospectivo.

2. El sensor de glucemia intersticial Enlite® de Medtronic. El sensor Enlite es el componente de la monitorización de glucemia que está en contacto con el líquido intersticial.

Mediante la reacción de la glucosa con la enzima glucosa-oxidasa del sensor el sistema genera un potencial eléctrico que se almacena en el iPro™2, para su posterior análisis.

### 4.6.4.2 Técnica de medición:

#### a) Componentes del sistema Enlite y dispositivo iPro™2 (Figura 14)



**Figura 14:**  
**Componentes del sistema Enlite y dispositivo iPro™2.**

### b) Lugar de inserción.

El sensor debe insertarse en el abdomen (Figura 15), evitando la zona umbilical y los lugares donde se inyecte la insulina.

Para el mejor funcionamiento del sensor de glucosa, se deben evitar sitios:

- Donde la ropa puede rozar y apretar (por ejemplo, la cintura).
- Donde el cuerpo se doble de tal manera que el sensor pueda desprenderse.
- Donde existan cicatrices, estrías o partes donde el tejido de la piel se ha endurecido.

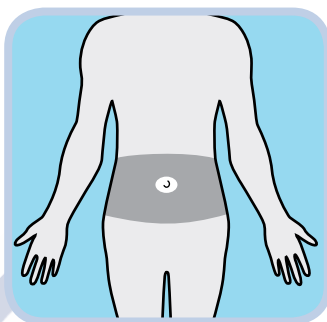
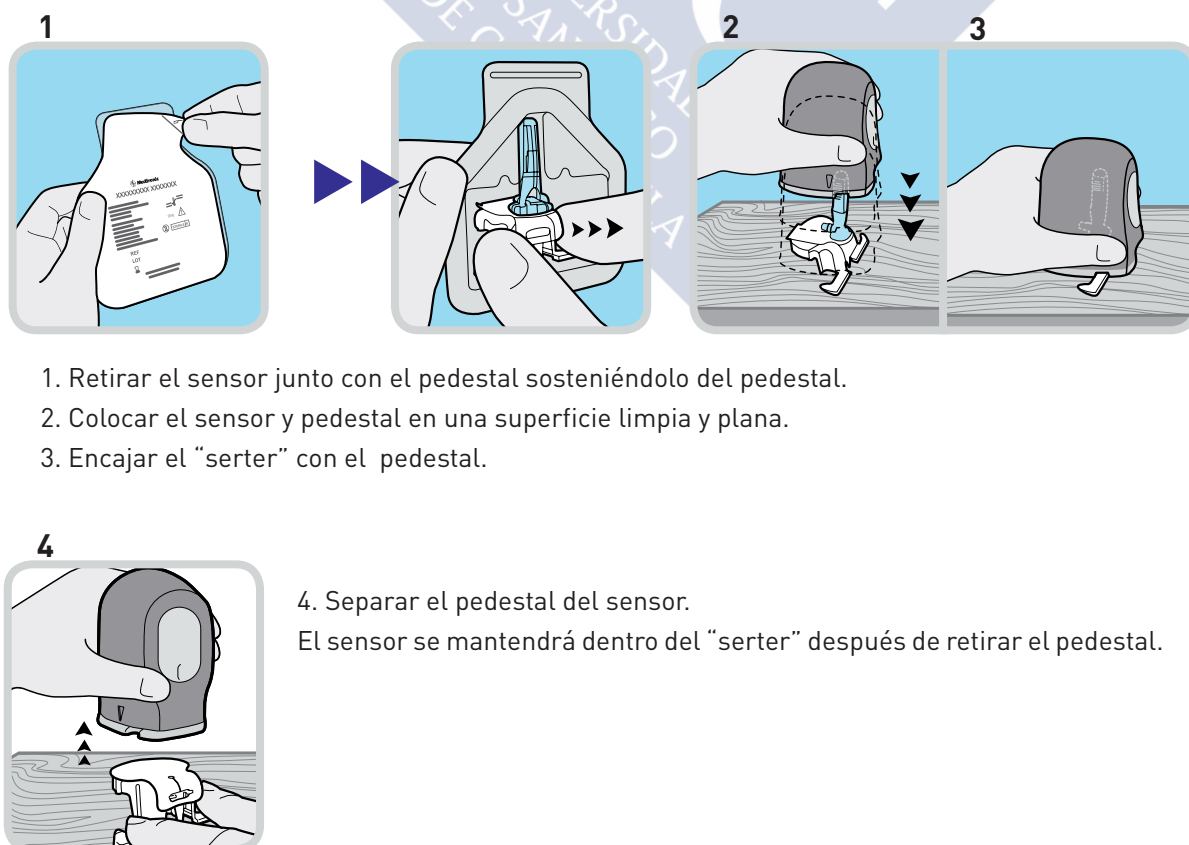


Figura 15:  
Zonas de inserción del sensor.

### c) Preparación de la zona de inserción

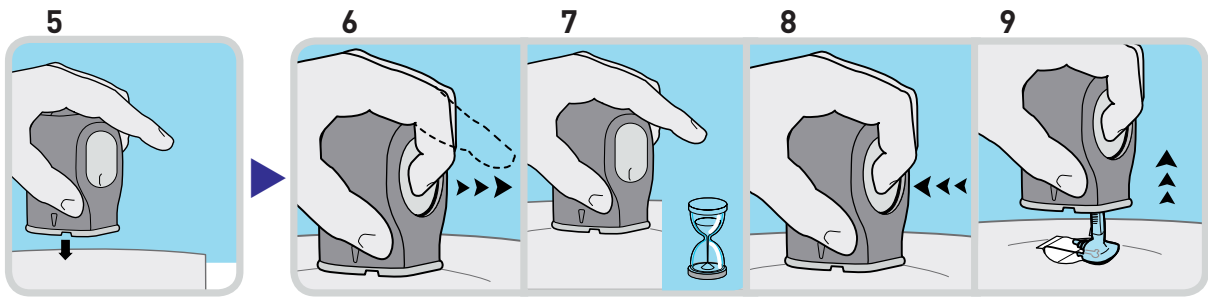
La zona de inserción debe estar limpia y seca.

### d) Preparación e inserción del sensor (Figura 16)

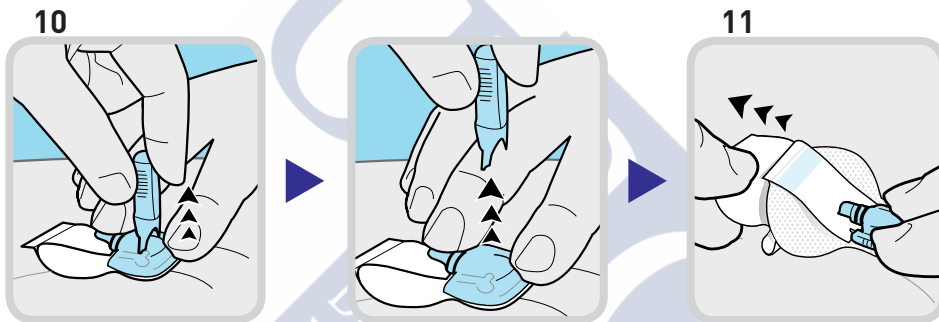


1. Retirar el sensor junto con el pedestal sosteniéndolo del pedestal.
2. Colocar el sensor y pedestal en una superficie limpia y plana.
3. Encajar el "serter" con el pedestal.

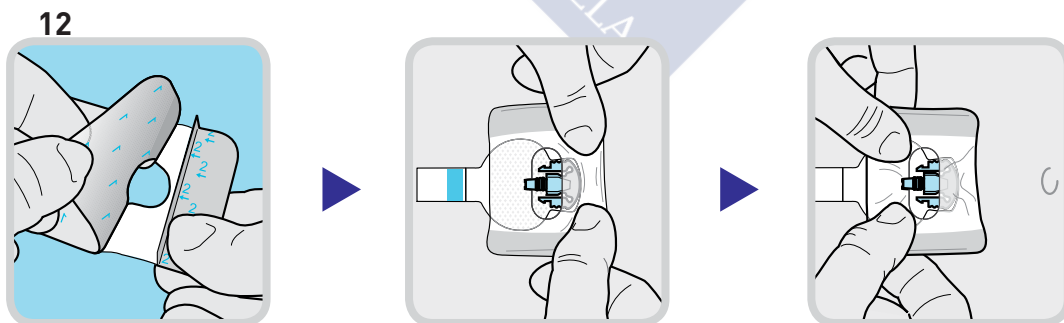
4. Separar el pedestal del sensor.  
El sensor se mantendrá dentro del "serter" después de retirar el pedestal.



5. Colocar la base del "serter" en forma plana en el sitio de inserción seleccionado.
6. Presionar y soltar el botón del "serter".
7. Esperar 5 segundos a que el adhesivo del sensor sensible a la presión se pegue a la piel.
8. Pulsar y mantener presionado el botón del "serter".
9. Retirar el "serter".



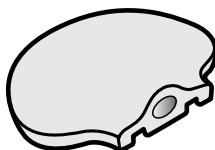
10. Retirar aguja.
11. Retirar papel el papel protector del adhesivo para su total fijación a la piel.



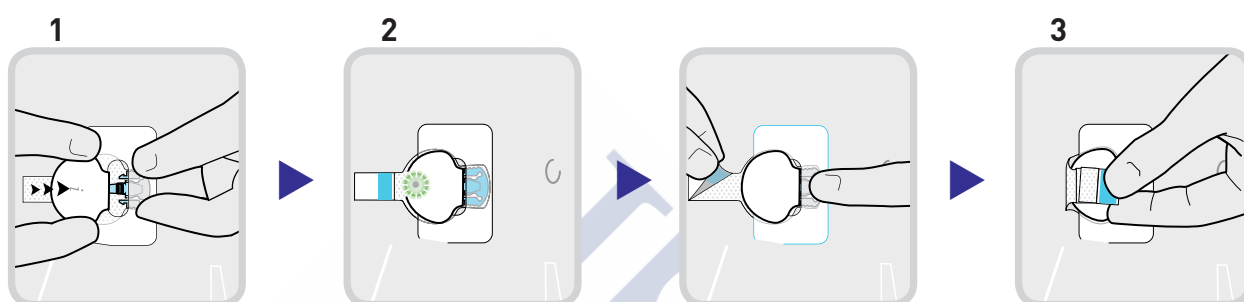
12. Colocar la cubierta adhesiva para fijar el sensor a la piel.

**Figura 16:**  
**Preparación e inserción del sensor.**

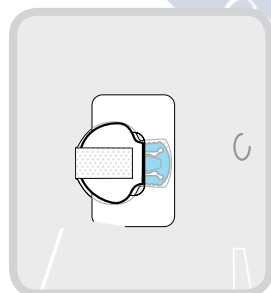
### e) Conexión del dispositivo al sensor (Figura 17 y 18)



**Figura 17:**  
Dispositivo iPro™2.



1. Encajar el dispositivo iPro™2 con el sensor
2. Verificar que la luz verde del MCG parpadee (Si la luz verde parpadea, significa que el sensor está completamente hidratado y el MCG ha iniciado correctamente la medición).
3. Fijar el dispositivo al sensor



**Figura 18:**  
Conexión del dispositivo al sensor.

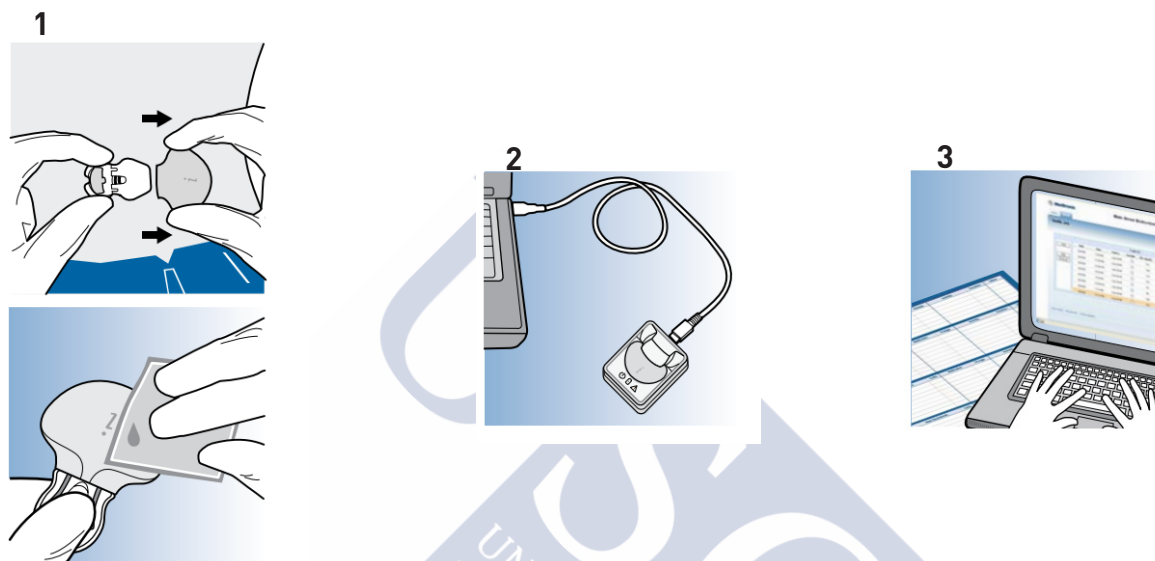
#### 4.6.4.3 Registro de glucemias capilares para la calibración retrospectiva del sensor:

-Primer día: El paciente debe realizar 3 lecturas de glucemia capilar (1 y 3 horas después de la inserción del sensor y una tercera vez antes de medianoche).

-El resto de los días: El paciente debe registrar como mínimo 3 valores de glucemia capilar aunque lo recomendable es registrar 4 lecturas de glucemia capilar, preferiblemente antes de: desayuno, comida, cena y acostarse.

#### 4.6.4.4. Descarga y calibración retrospectiva de los datos:

Una vez finalizada la monitorización, los datos recogidos por el sensor se descargan mediante una plataforma USB a un software. Estos registros se calibran con los datos de glucemia capilar registrados durante el periodo de monitorización, para ello la información de las glucemias capilares se introducen en el mismo software de forma manual o descargando el medidor de glucemia capilar mediante USB (solo medidores compatibles). (Figura 19)

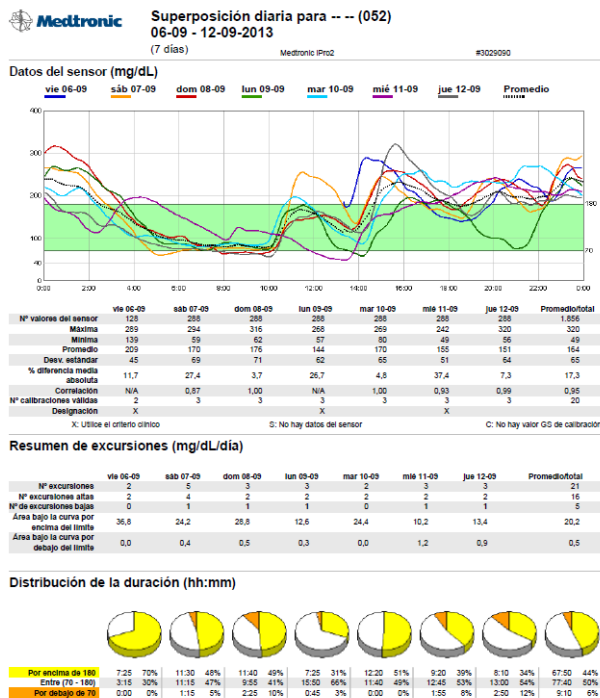


1. Retirar y limpiar dispositivo.
2. Descargar datos mediante estación de descarga al software Carelink iPro.
3. Introducir los datos de glucemia capilares para la calibración de la información obtenida por el sistema de monitorización continua de glucemia.

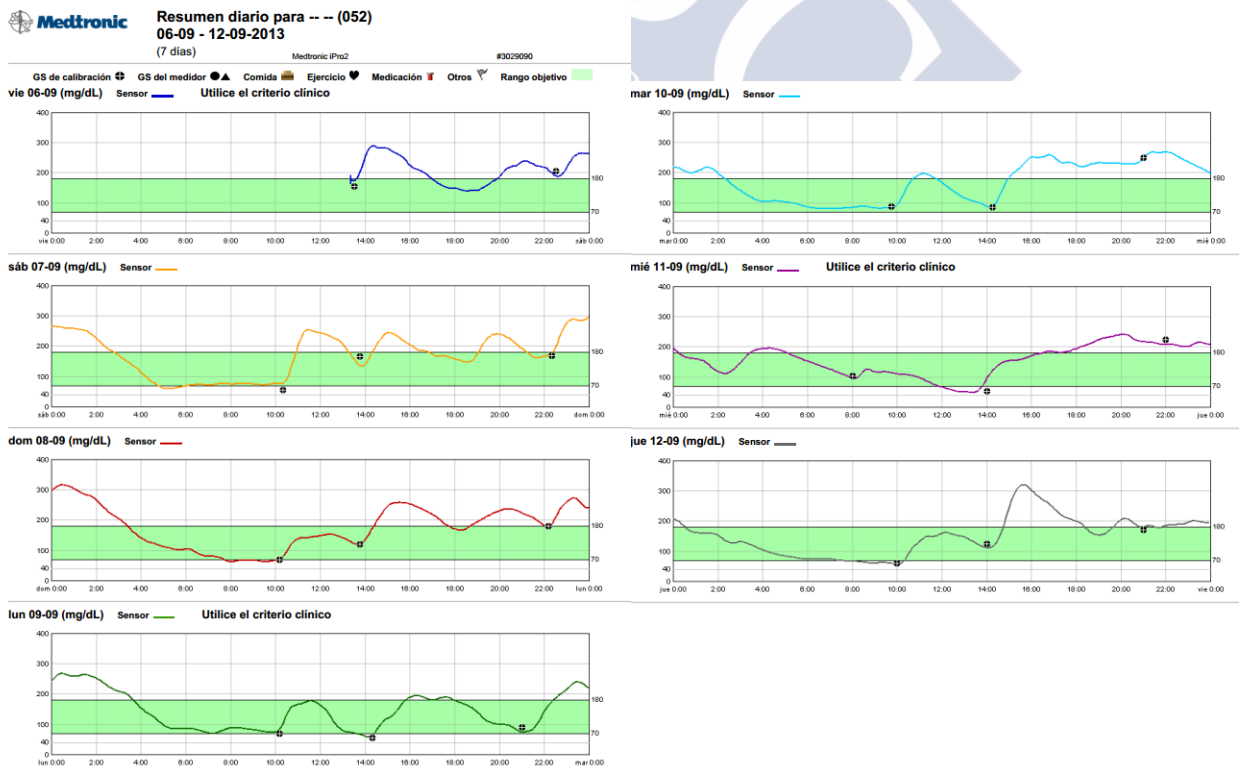
**Figura 19:**  
**Descarga y calibración de los datos.**

##### 4.6.4.4.1 Informes:

Una vez descargada y calibrada la información del MCG, el Software Carelink iPro genera una serie de informes que se pueden ver e imprimir. Los informes principales son (Figura 20 y 21):



**Figura 20:**  
Informe "Superposición diaria".  
Obtenido mediante el software Carelink iPro.



**Figura 21:**  
Informe "Resumen diario".  
Obtenido mediante el software Carelink iPro.

-Superposición diaria: proporciona una superposición de los trazados del sensor para cada día en un solo gráfico de 24 horas que permite observar las tendencias o variaciones que ocurren alrededor de la misma hora todos los días. Este informe proporciona también información estadística diaria, incluido un resumen de excursiones de valores altos y bajos y gráficos circulares de distribución de la duración. Los gráficos de distribución de la duración muestran qué porcentaje de cada día pasa el paciente por encima, por debajo y dentro del rango objetivo.

-Resumen diario: proporciona un resumen de cada período de 24 horas total o parcial del estudio.

Además de los informes, el software permite descargar toda la información generada en formato excel(\*.csv) para su posterior análisis.

#### **4.6.4.4.2 Exactitud:**

CareLink iPro realiza automáticamente ciertas comprobaciones de la exactitud óptima de los datos en un estudio. Estas comprobaciones están diseñadas para ayudar a conocer los datos que puedan no ser óptimos para la toma de decisiones de terapia.

El sistema evalúa la precisión de los datos en días naturales, de medianoche a medianoche, para cada día en que se registran valores de glucosa del sensor. La precisión de los datos se determina mediante tres mediciones: %DAM, número de calibraciones válidas y correlación.

**%DAM:** el umbral de %DAM varía en función del rango de valores del medidor de glucosa en sangre para el día natural.

Si el rango de lecturas del medidor de glucosa en sangre es mayor o igual a 100 mg/dl, entonces un valor de %DAM de 28,0 o menor se considera óptimo.

Si el rango de lecturas del medidor de glucosa en sangre es inferior a 100 mg/dl, entonces un valor de %DAM de 18,0 o menor se considera óptimo<sup>101</sup>.

**Nº calibraciones válidas:** un número de 3 o más se considera óptimo. Si hay menos de 3 calibraciones válidas en un día natural, ese día no cumple este umbral y se designará con "Utilice el juicio clínico".

El sistema evalúa la precisión de los valores de glucosa del sensor en comparación con las lecturas del medidor de glucosa en sangre utilizadas para la calibración. Cada lectura del medidor de glucosa en sangre utilizada para la calibración se compara con el valor de glucosa del sensor correspondiente generado por el algoritmo de calibración en el mismo punto temporal.

No todas las lecturas del medidor de glucosa en sangre utilizadas para la calibración se consideran válidas para la evaluación de la exactitud óptima. Si no

se produce ninguna otra lectura del medidor de glucosa en sangre (utilizada para la calibración) durante las 12 horas anteriores o siguientes a una calibración, la lectura del medidor de glucosa en sangre no se considera válida para la determinación de la exactitud óptima<sup>101</sup>.

Solamente se utilizarán para la calibración las lecturas del medidor de glucosa en sangre entre 40 y 400 mg/dl.

**Correlación:** un valor de 0,79 o más se considera óptimo. Si la correlación es inferior a 0,79, ese día natural no cumple este umbral y se designará con “Utilice el juicio clínico”

Hay otras dos designaciones que pueden aparecer también en el informe de superposición diaria: S: No hay datos del sensor y C: No hay valor de GS para calibración.

S: No hay datos del sensor: esta designación ocurre en un día natural en el que no hay datos del sensor. Por lo tanto, no hay valores del sensor en los informes para ese día. El gráfico Resumen diario para ese día muestra sólo las lecturas del medidor de glucosa en sangre trazadas, si hubiera alguna, y ningún dato del sensor.

C: No hay valor GS de calibración: esta designación ocurre en un día natural en el que hay valores del sensor disponibles, pero no hay lecturas del medidor de glucosa en sangre válidas con las que calibrar los valores del sensor. Los datos del sensor que no se puedan calibrar no aparecerán en los informes para ese día. (Figuras e información obtenida del manual de usuario iPro2<sup>101</sup> )

## 4.7 Análisis de los datos

### 4.7.1 Glucemia capilar

El periodo pre-prandial se definió como: el momento previo a la ingesta.

El periodo post-prandial se definió como: 2 horas después de finalizar la ingesta.

La hipoglucemia se definió como: todo evento con síntomas consistentes de hipoglucemia confirmada por un valor de glucemia capilar < de 70 mg/dl<sup>17</sup>.

La hiperglucemia se definió como: valores de glucemia capilar > de 130 mg/dl en el período pre-prandial y valores de glucemia capilar >180 mg/dl en el periodo post-prandial<sup>17</sup>.

### 4.7.2 Monitorización continua de glucemia

El periodo pre-prandial se definió como: el intervalo de tiempo comprendido desde 1 hora antes de la ingesta hasta el inicio de la misma.

El periodo post-prandial se definió como: el intervalo de tiempo comprendido desde el inicio de la ingesta hasta 4 horas después de la misma.

El periodo nocturno se definió como: intervalo de tiempo comprendido desde 4 horas post-cena hasta la hora de levantarse.

La hipoglucemia se definió como: todo evento que cuyo valor de glucemia fuera menor de 70mg/dl y cuya duración fuera de al menos 15 minutos.

La hiperglucemia se definió como: todo evento que superara el valor de glucemia intersticial de 130 mg/dl (en el periodo pre-prandial y nocturno) y/o todo evento que superara el valor de 180 mg/dl en el periodo post-prandial (adaptado de los valores de referencia de glucemia capilar<sup>17</sup>).

El tiempo de observación mínimo evaluable fue al menos de 72 horas.

### 4.7.3 Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica se calculó mediante el porcentaje del coeficiente de variación (CV) de los datos de GC y de MCG. El coeficiente de variación es la relación entre la desviación estándar de una muestra y su media, y se expresa en porcentaje:

$$CV = \frac{DE}{Media} \times 100$$

#### 4.7.4 Análisis estadístico

Las variables se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes en caso de variables categóricas, y en medias  $\pm$  DE en variables continuas.

Para verificar la existencia de asociación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-Cuadrado.

Para el análisis de los datos por grupos de edad y variabilidad glucémica se separó la muestra en terciles. Los terciles de edad repartieron la muestra en 3 grupos (49-55, 56-64 y 65-77 años), con respecto a la variabilidad glucémica los registros de glucemia capilar y de monitorización continua de glucemia se separaron en 3 grupos (variabilidad baja, media y alta) en función al coeficiente de variación de los datos de GC y MCG.

Para verificar asociación entre variables continuas en relación a los terciles en que se han agrupado algunas variables, se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía.

Para investigar las variables asociadas a la presencia de hiperglucemia o hipoglucemias, se han construido modelos lineales mixtos generalizados, tomando el paciente y el momento del día de la determinación de la glucosa capilar como efectos aleatorios<sup>102</sup>.

En ambos casos, las variables que se han introducido en los modelos como efectos fijos han sido; edad, sexo, IMC, tiempo de evolución de la diabetes, tipo de tratamiento, momento de la determinación y niveles de HbA1c. Los modelos han sido implementados como distribuciones binomiales y su función logit, lo cual ha permitido estimar las odds ratios y sus intervalos de confianza al 95% a partir de los coeficientes de regresión. Para cada uno de los modelos se ha determinado además las estructuras de las varianzas-covarianzas más adecuadas utilizando para ello una combinación de BIC scores, y examinando los gráficos de los valores ajustados contra los residuales, basado en estimación restricted maximum likelihood.

Se han considerado estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0,05, o mediante la no inclusión del valor nulo (OR=1) en el intervalo de confianza estimado.

Para el análisis de los datos se han utilizado los paquetes estadísticos SPSS (statistical package for the social sciences, version 22, SPSS Inc) y R, de este último se ha utilizado el package "lme4" de Bates et al<sup>103</sup>.

La calidad de los datos de la MCG fueron determinados mediante la diferencia absoluta media expresada en porcentaje (%DAM), el número de calibraciones

válidas y el coeficiente de correlación ( $r$ ) que obtuvimos mediante el software Carelink iPro Medtronic Inc.



## 5. Resultados

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



## 5.1 Datos globales de los pacientes

### 5.1.1 Esquema de procesos

Un total de 63 pacientes fueron elegidos para participar en el estudio. De estos 63, 7 (11,1%) fueron descartados por no cumplir todos los criterios de inclusión o por presentar algún criterio de exclusión para participar en el estudio.

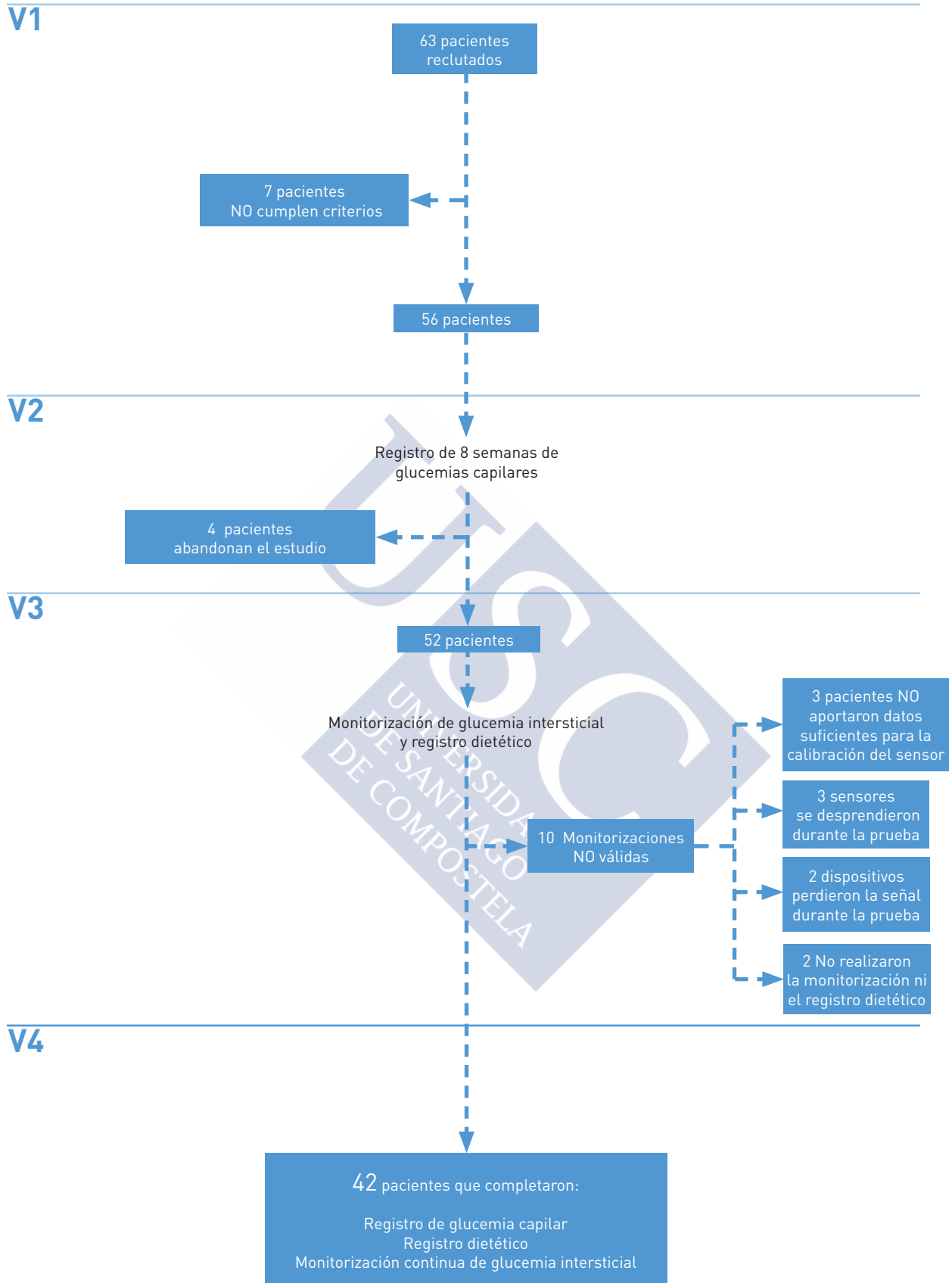
De los 56 pacientes que iniciaron el registro de glucemias capilares 4 (7,1%) abandonaron el estudio, por lo que 52 sujetos completaron correctamente el registro estructurado de GC.

En relación a la MCG 10 (19,2%) de los participantes no completaron la monitorización por diferentes causas:

- 2 (3,8%) de los participantes abandonaron el estudio en esta fase.
- 3 (5,8%) de los pacientes no aportaron datos suficientes para la calibración del sensor.
  - En 3 (5,8%) de los sujetos monitorizados se despegó el sensor de la piel durante la prueba.
  - En 2 (3,8%) de las MCG no se obtuvo un registro completo por pérdida de señal durante la prueba.

La edad no fue un factor limitante en la adherencia a la monitorización continua de glucemia. No existieron diferencias significativas entre el grupo de pacientes que completó la monitorización y el grupo de pacientes que no realizaron el procedimiento de MCG (61,2 vs 63,3 años).

De los 63 pacientes que se reclutaron 42 pacientes finalizaron el estudio completando correctamente todos los procesos (el registro estructurado de glucemia capilar, registro dietético y monitorización continua de glucemia intersticial). (Figura 22)



**Figura 22:**  
**Esquema de procesos del estudio.**

## 5.1.2 Datos clínicos y de laboratorio

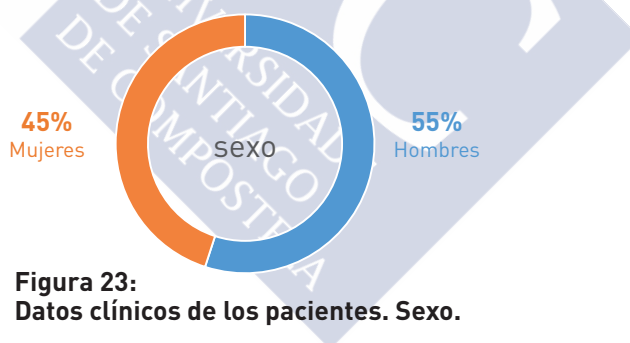
De los 42 pacientes que completaron el estudio 19 (45%) eran mujeres y 23 (55%) eran hombres (Figura 23). Las medias de los valores de edad, tiempo de evolución de la diabetes, índice de masa, HbA1c al inicio del estudio y HbA1c al final del estudio se encuentran en la tabla 8.

De todos estos resultados cabe destacar que, como reflejan los valores de la HbA1c al inicio y fin del estudio, no existieron cambios significativos en el control metabólico durante el periodo de observación.

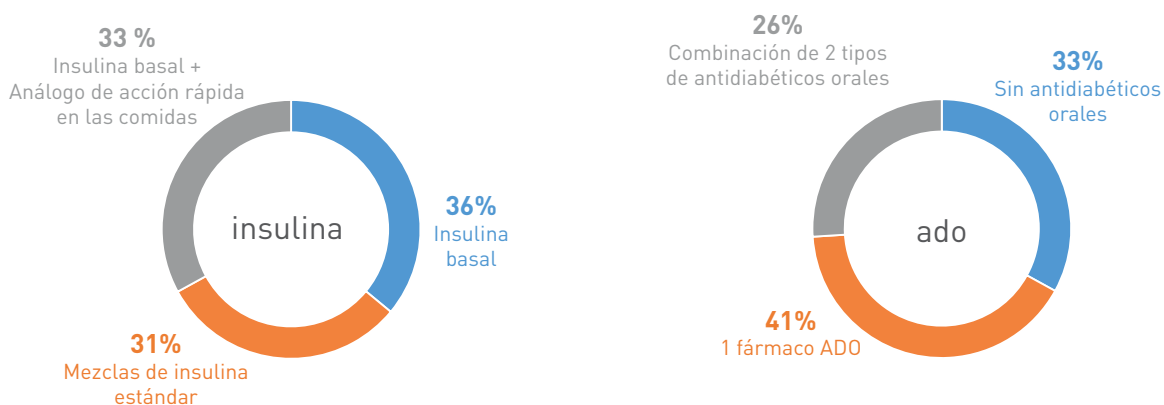
El tipo de insulina y los fármacos antidiabéticos orales se pueden ver en la figura 24.

	MEDIA ± DE
N	42
Edad (años)	61,2 ± 7,9
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	12,0 ± 7,6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31,6 ± 3,8
HbA1c inicio del estudio (%)	7,7 ± 1,2
HbA1c fin del estudio (%)	7,7 ± 1,3

**Tabla 8:**  
Datos clínicos y de laboratorio.



**Figura 23:**  
Datos clínicos de los pacientes. Sexo.



**Figura 24:**  
Datos clínicos de los pacientes. Tratamiento.

### **5.1.3 Registros de glucemia capilar y de monitorización continua de glucemia intersticial**

En los registros de glucemia capilar y de monitorización continua de glucemia podemos ver la información aportada por cada uno de los sistemas.

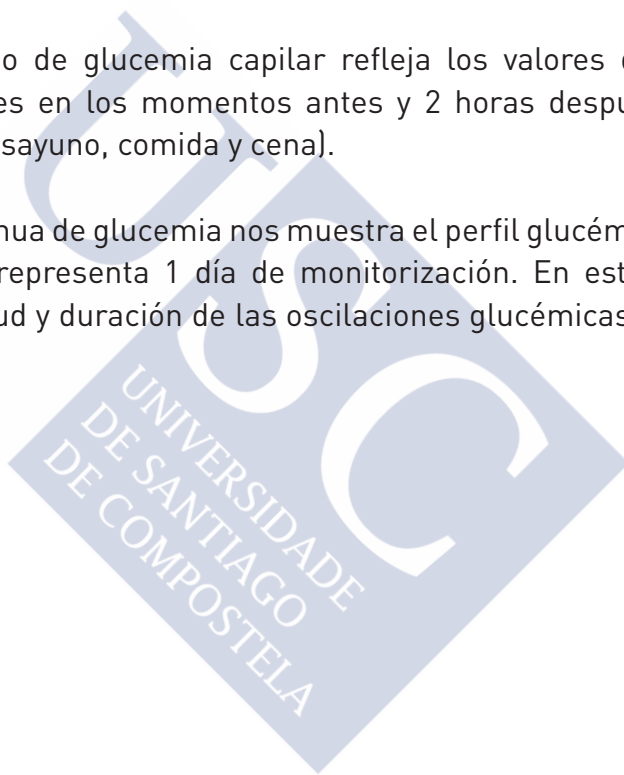
A continuación se muestran los registros de los 42 pacientes que realizaron la glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia.

Cada paciente está identificado con el número de codificación que le fue asignado al inicio del estudio.

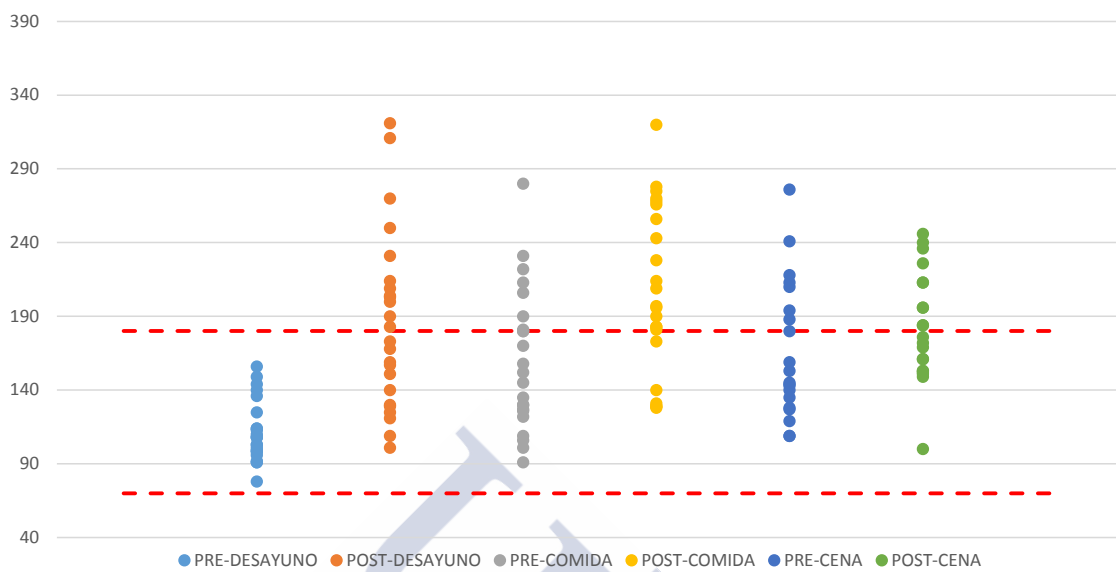
La línea discontinua roja marca los valores entre 180mg/dl y 70 mg/dl.

El registro estructurado de glucemia capilar refleja los valores de glucemia capilar durante 2 meses en los momentos antes y 2 horas después de las 3 comidas principales (desayuno, comida y cena).

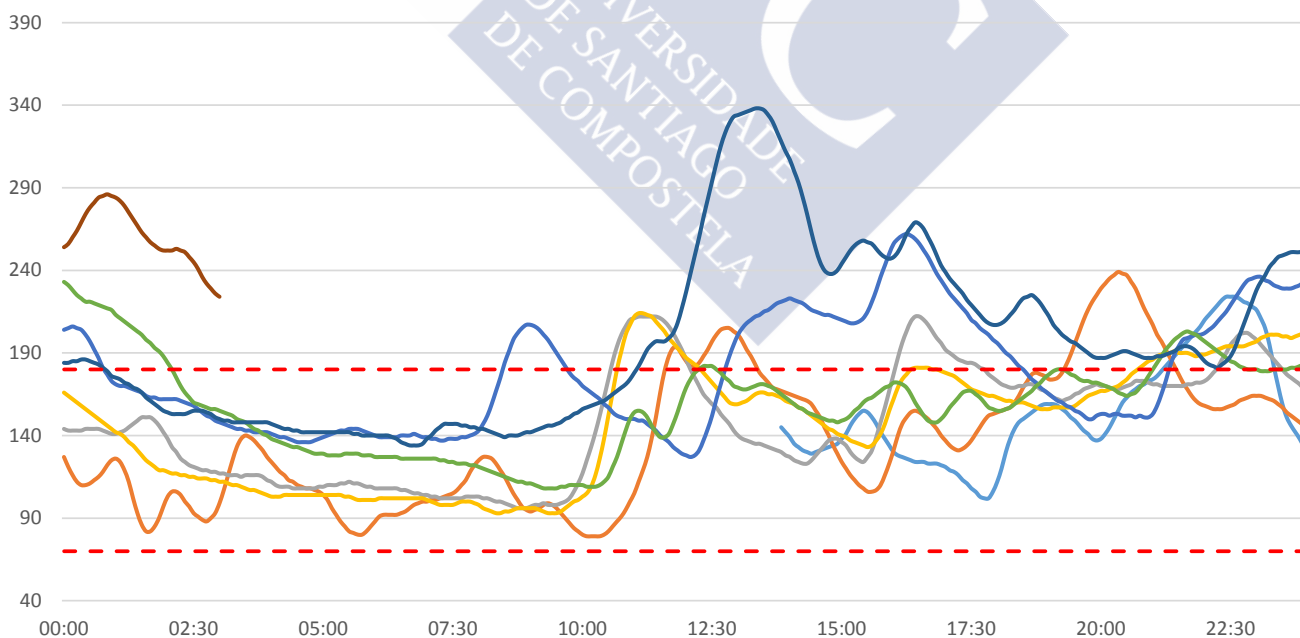
La monitorización continua de glucemia nos muestra el perfil glucémico semanal en el cual cada color representa 1 día de monitorización. En estos registros podemos ver la magnitud y duración de las oscilaciones glucémicas de cada día de monitorización.



ID: 01

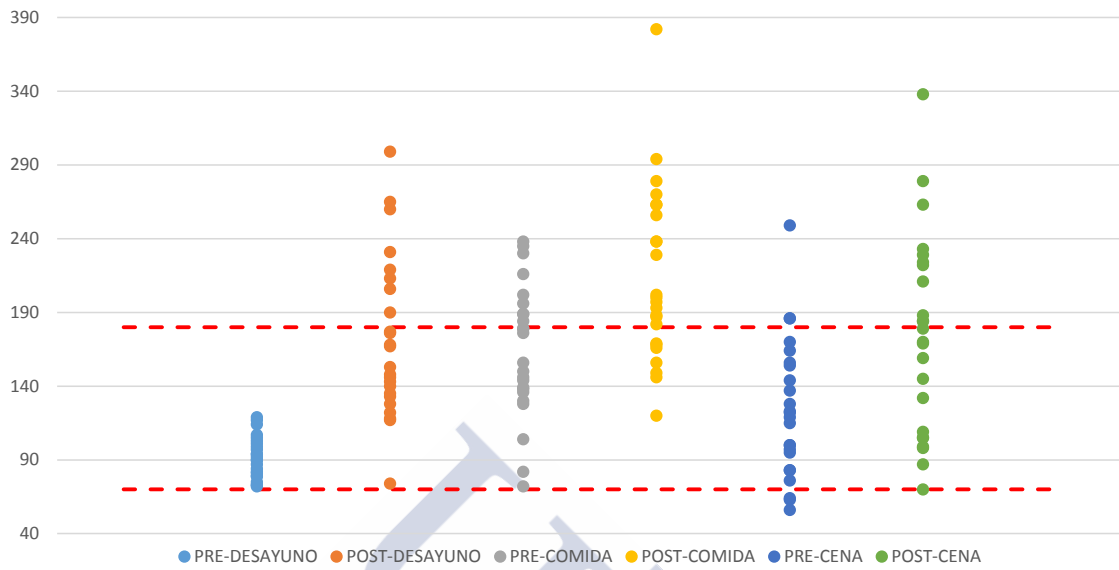


Registro estructurado de glucemia capilar.

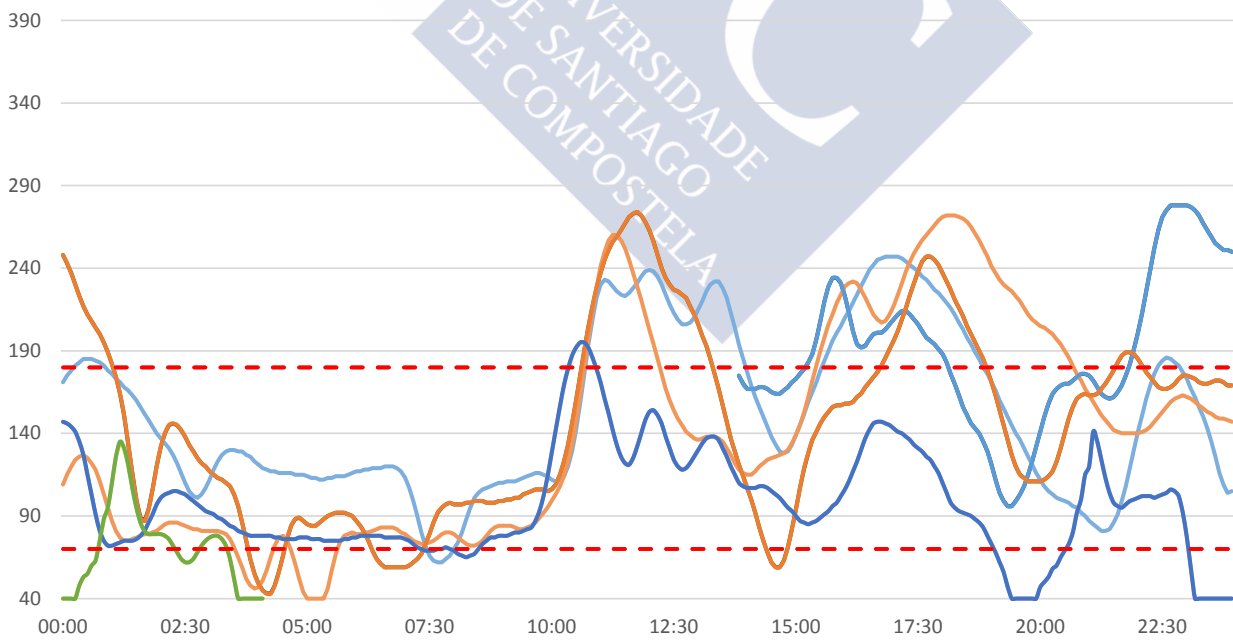


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 02

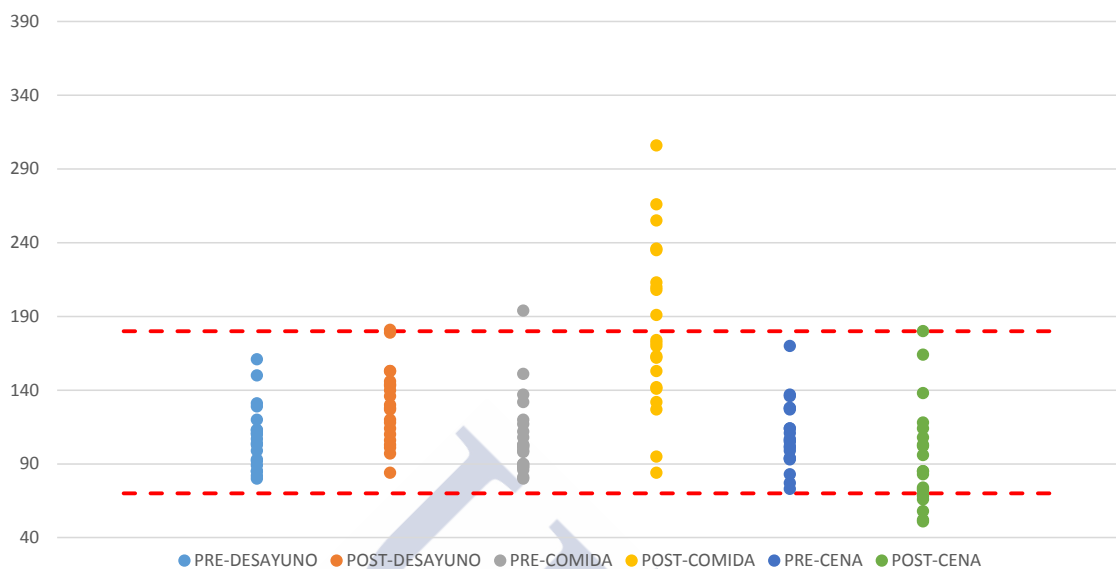


Registro estructurado de glucemia capilar.

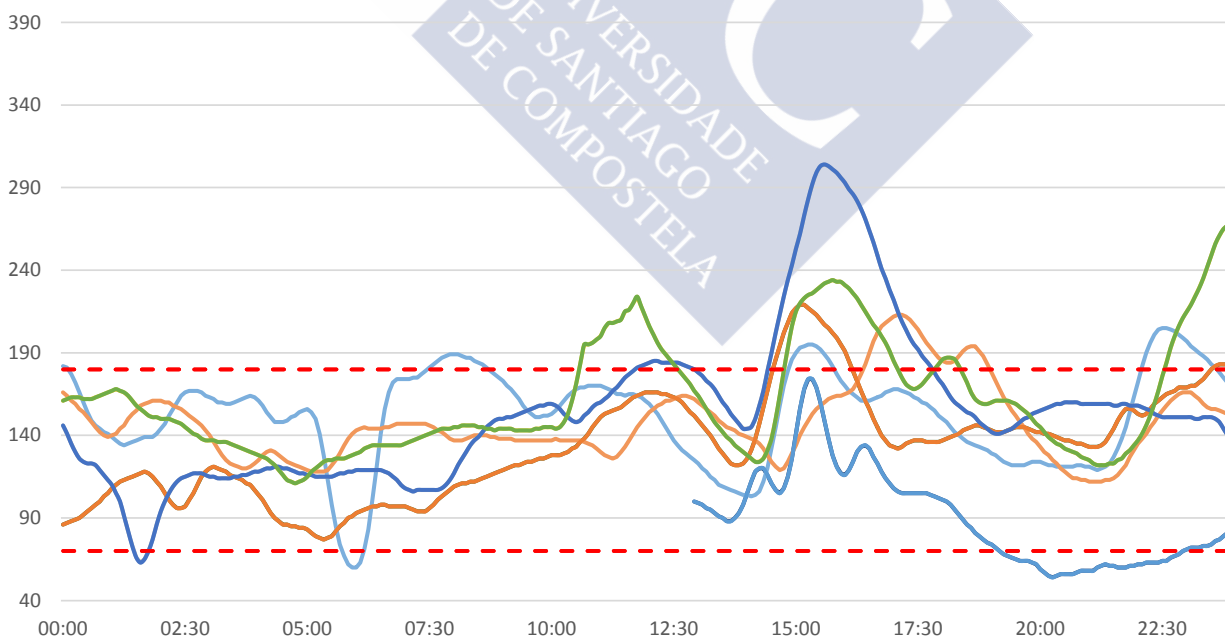


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 03

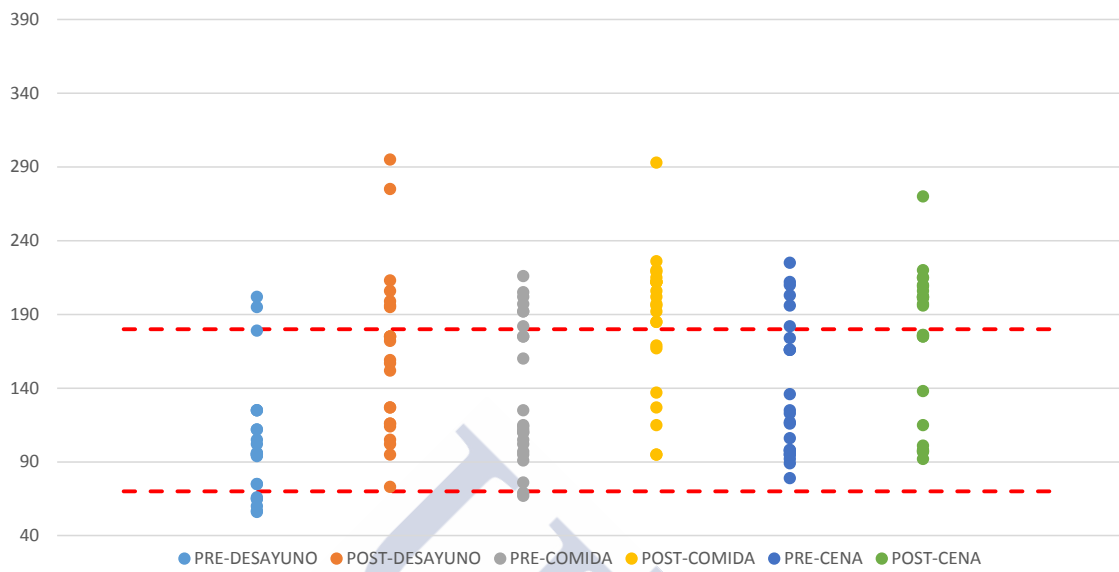


Registro estructurado de glucemia capilar.

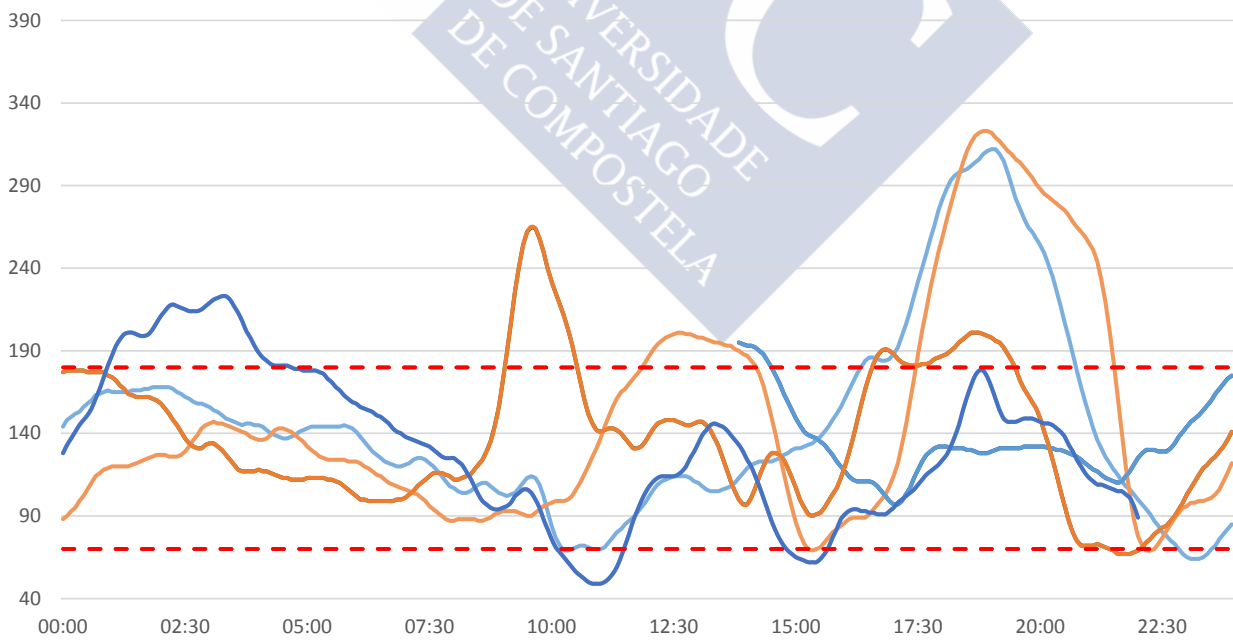


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 04

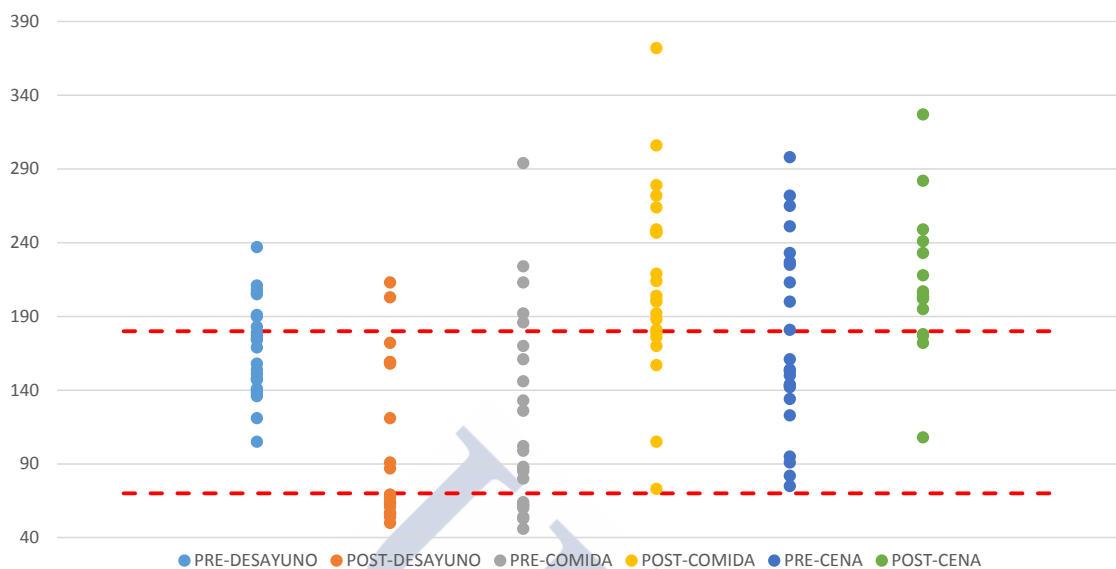


Registro estructurado de glucemia capilar.

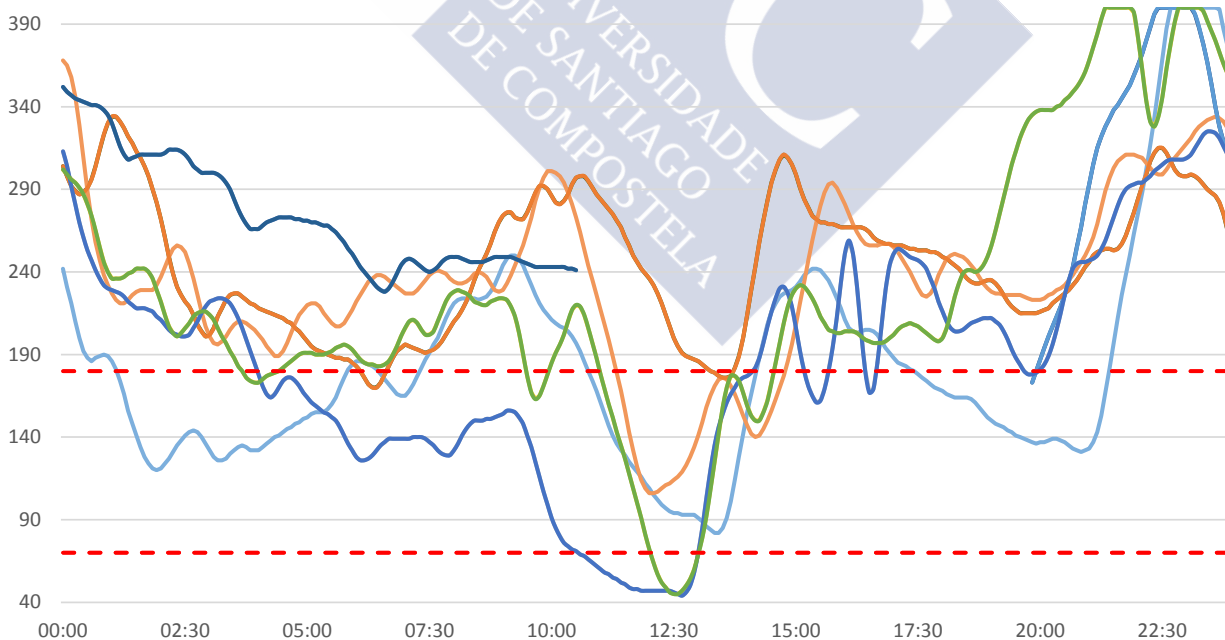


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 07

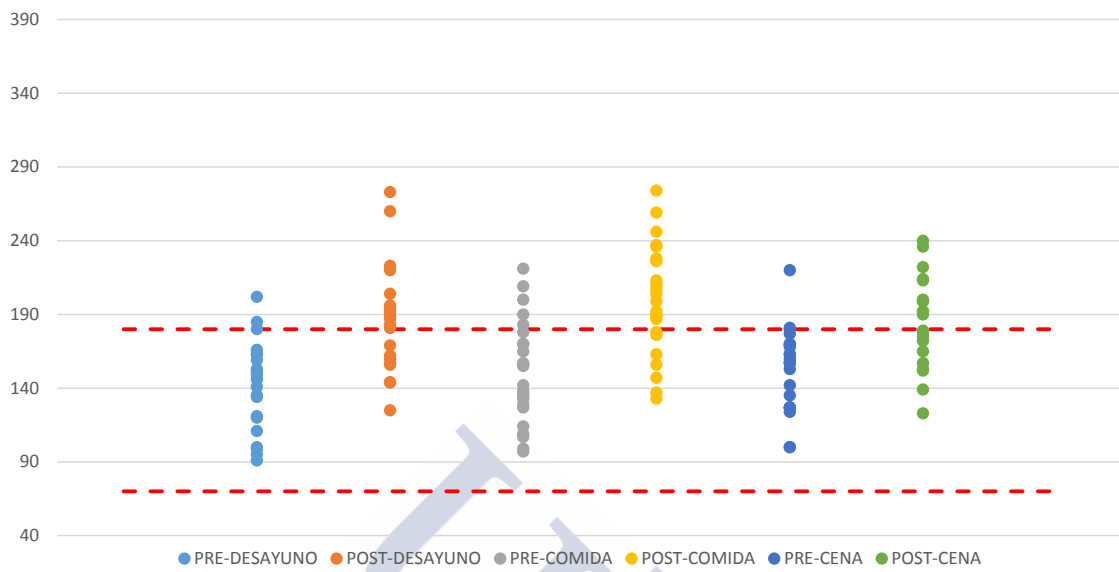


Registro estructurado de glucemia capilar.

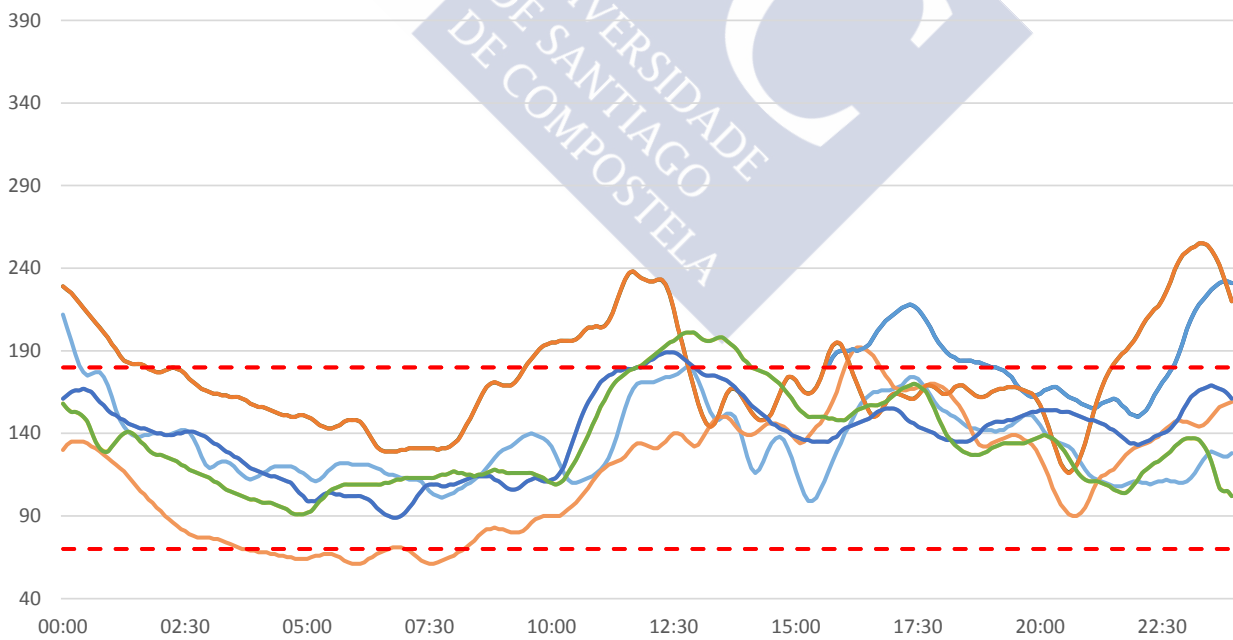


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 09

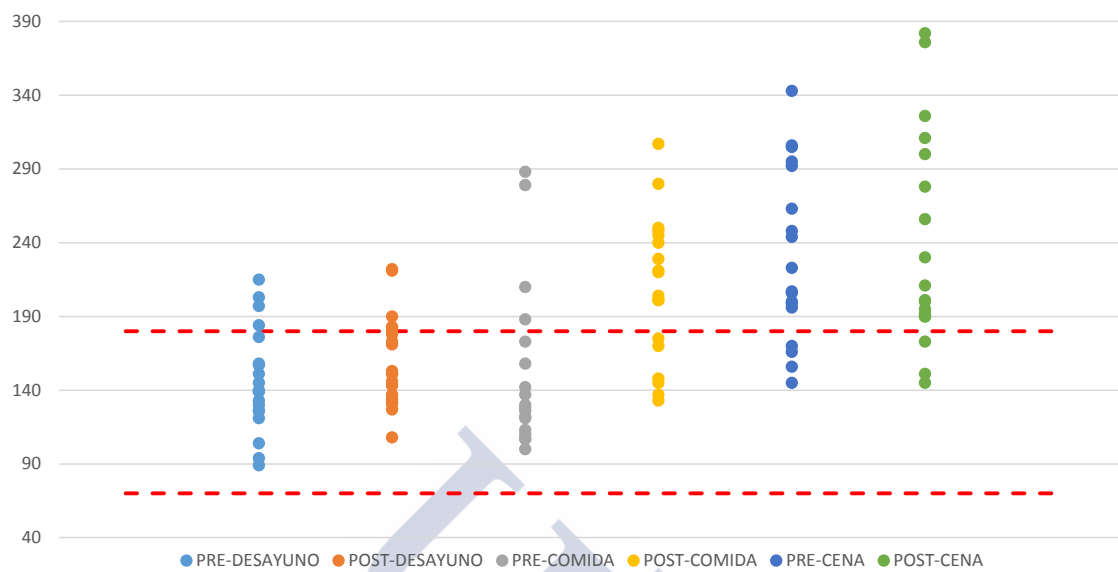


Registro estructurado de glucemia capilar.

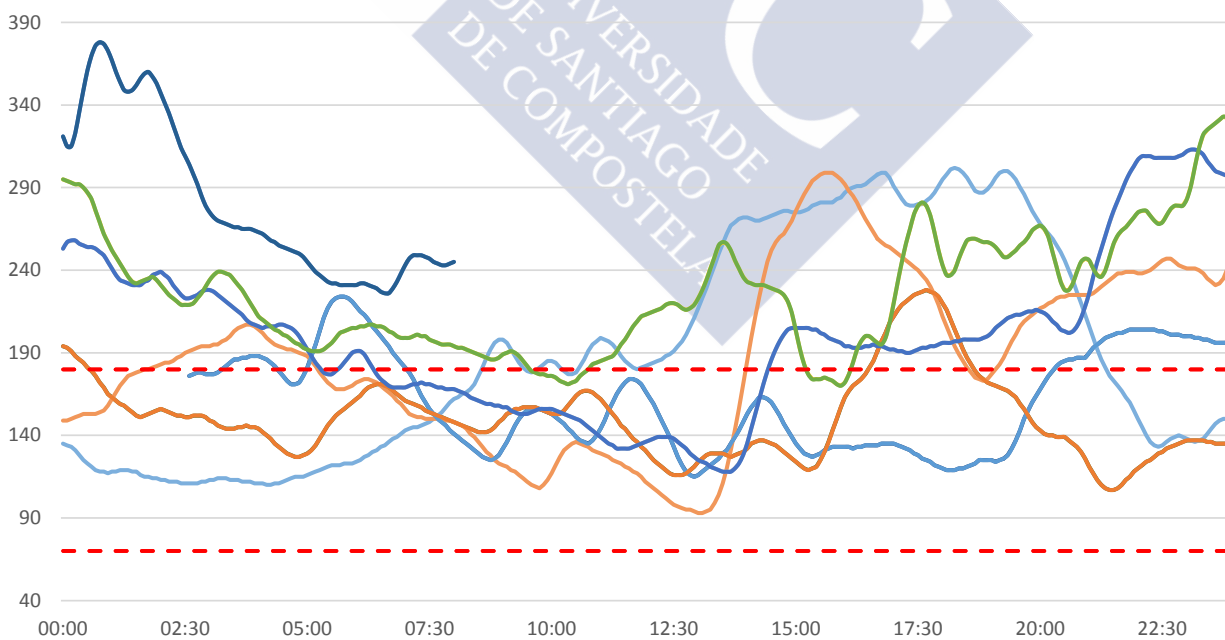


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 10

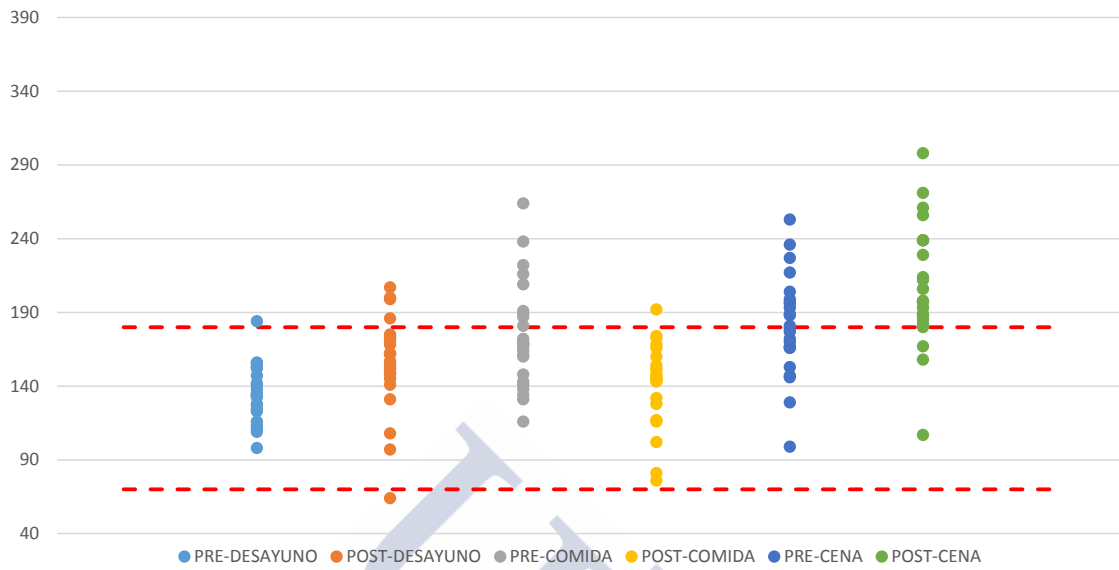


Registro estructurado de glucemia capilar.

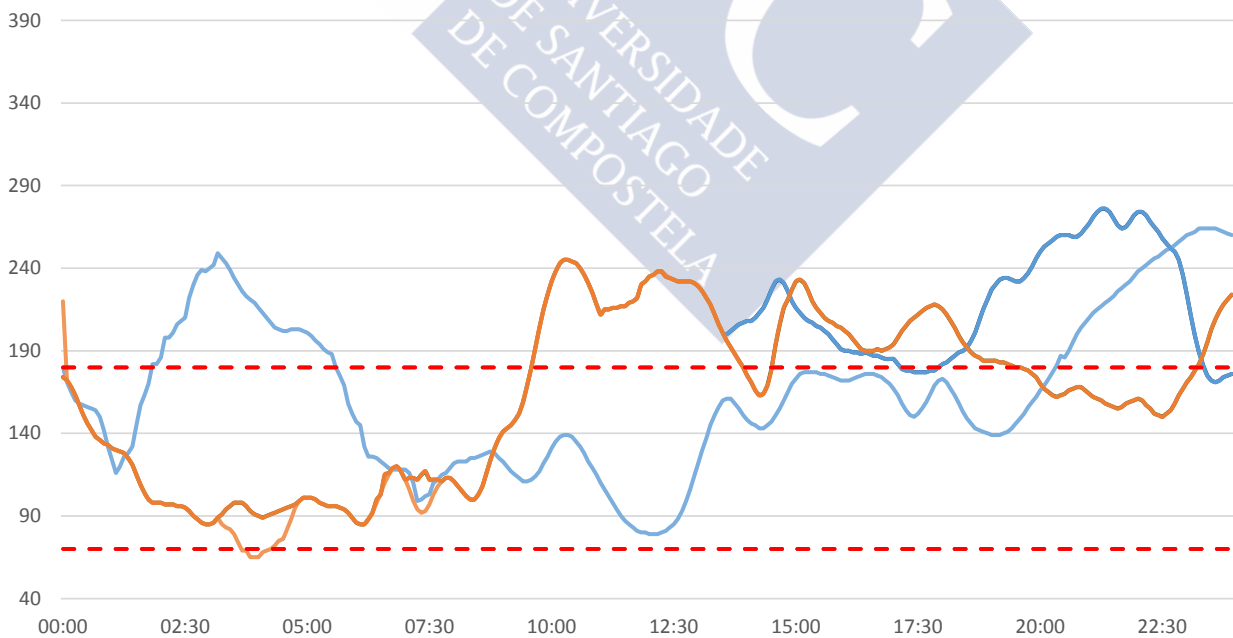


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 11

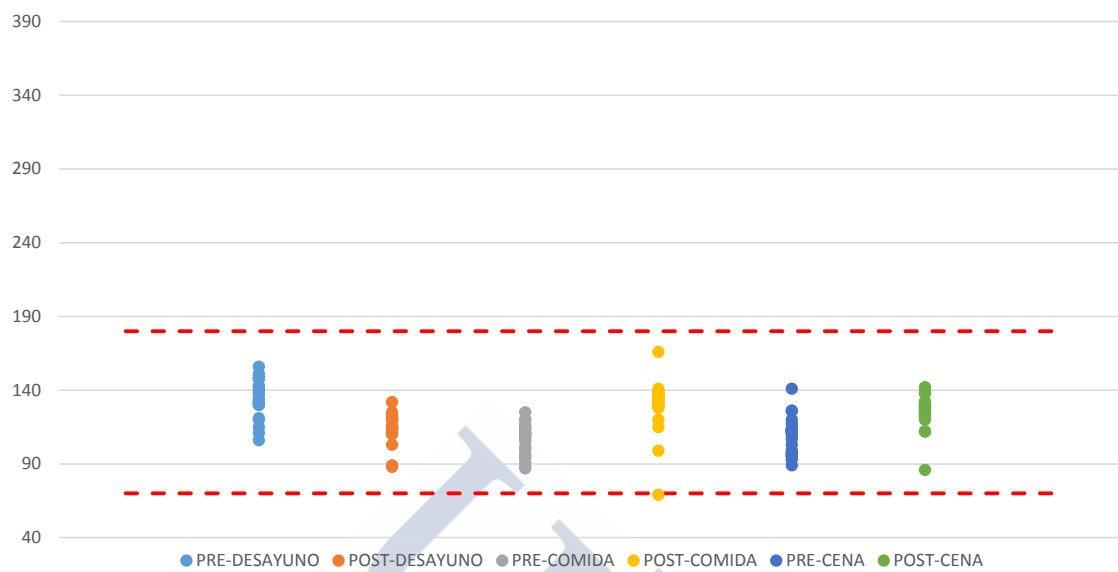


Registro estructurado de glucemia capilar.

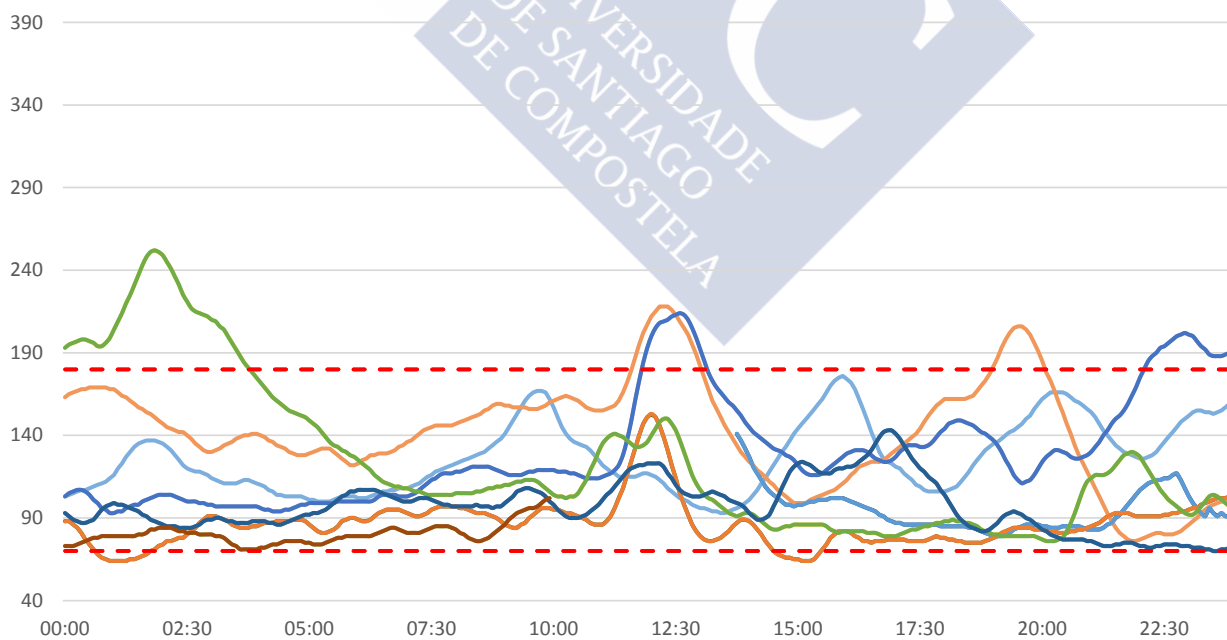


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 12

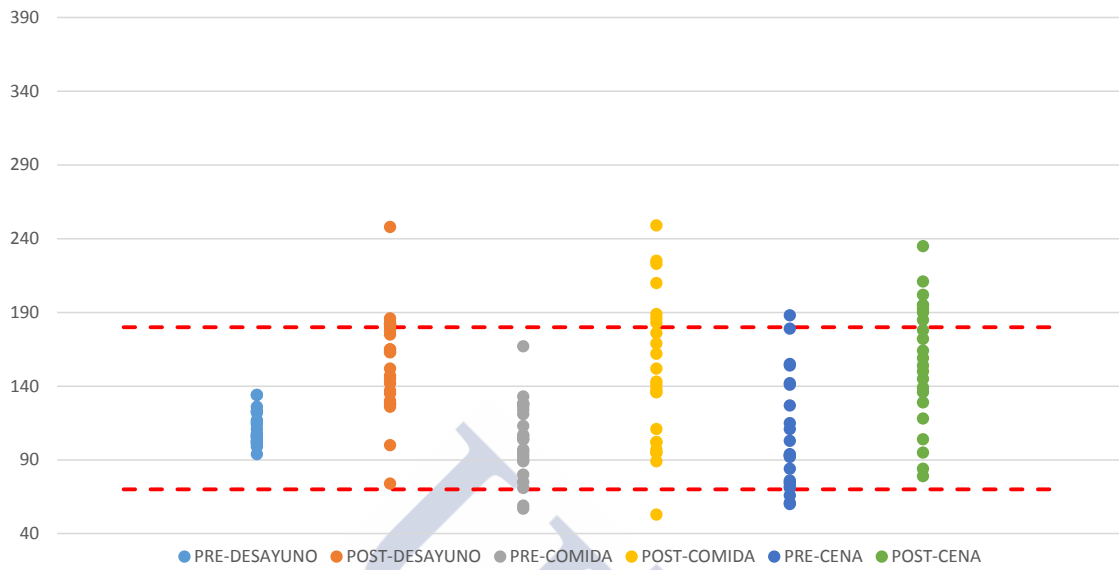


Registro estructurado de glucemia capilar.

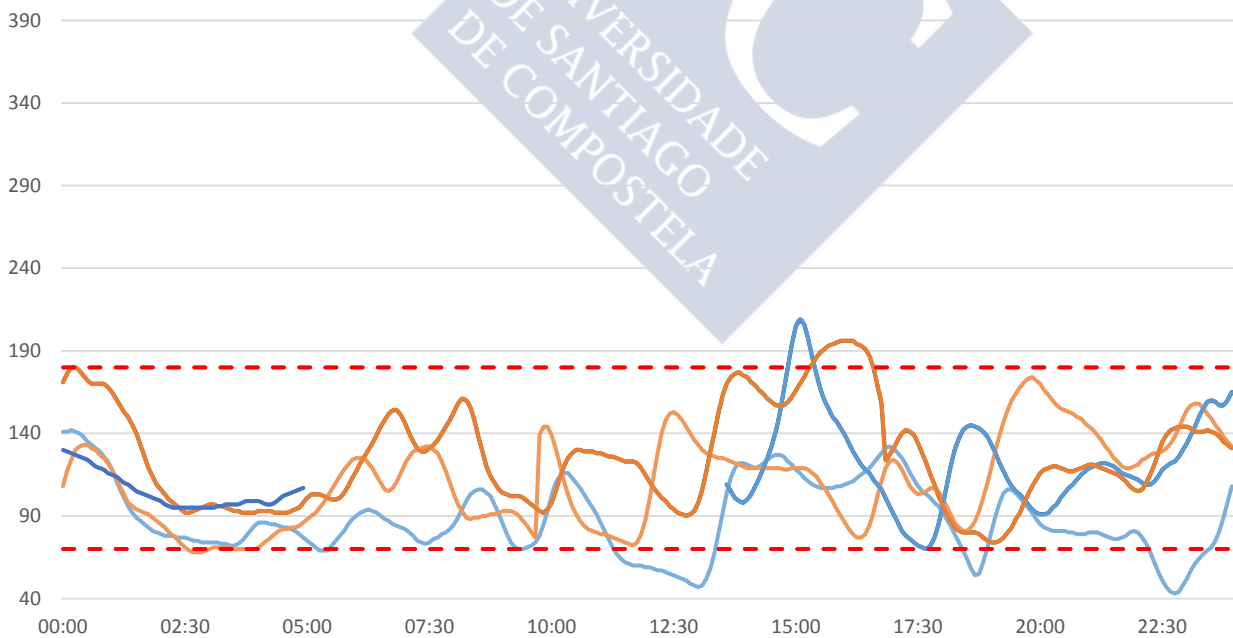


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 13

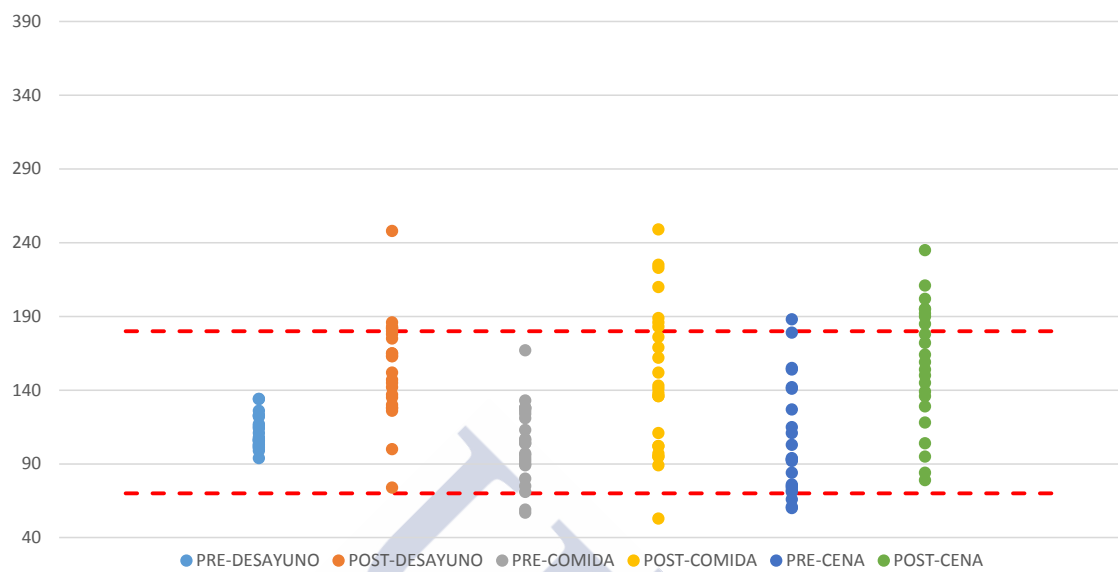


Registro estructurado de glucemia capilar.

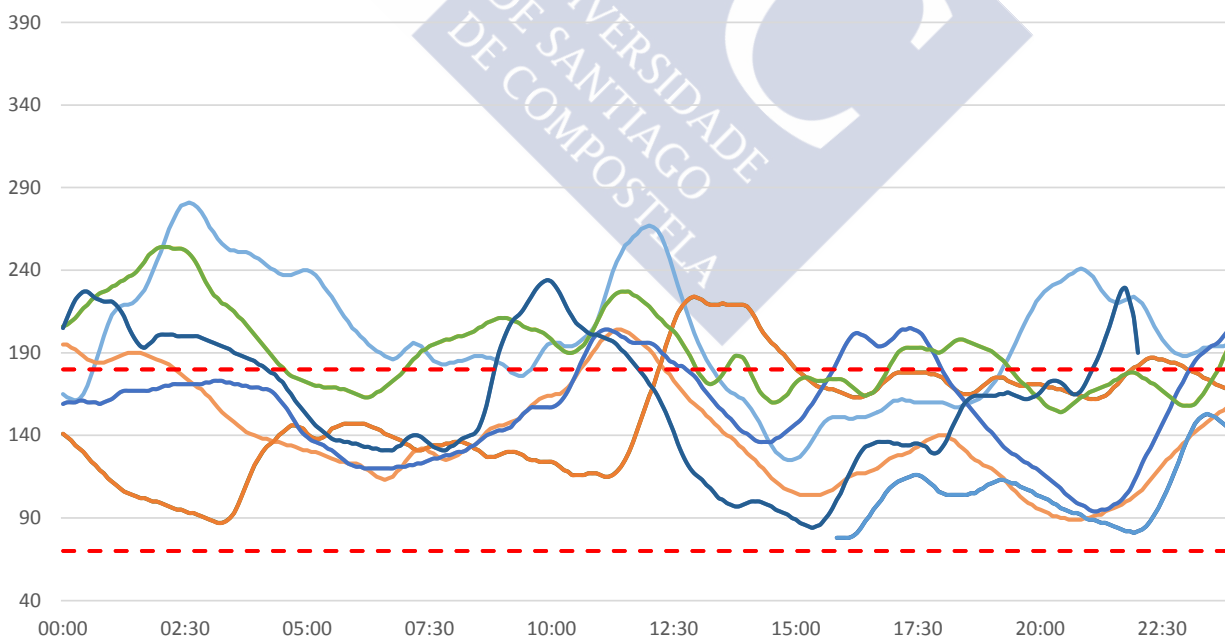


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 14

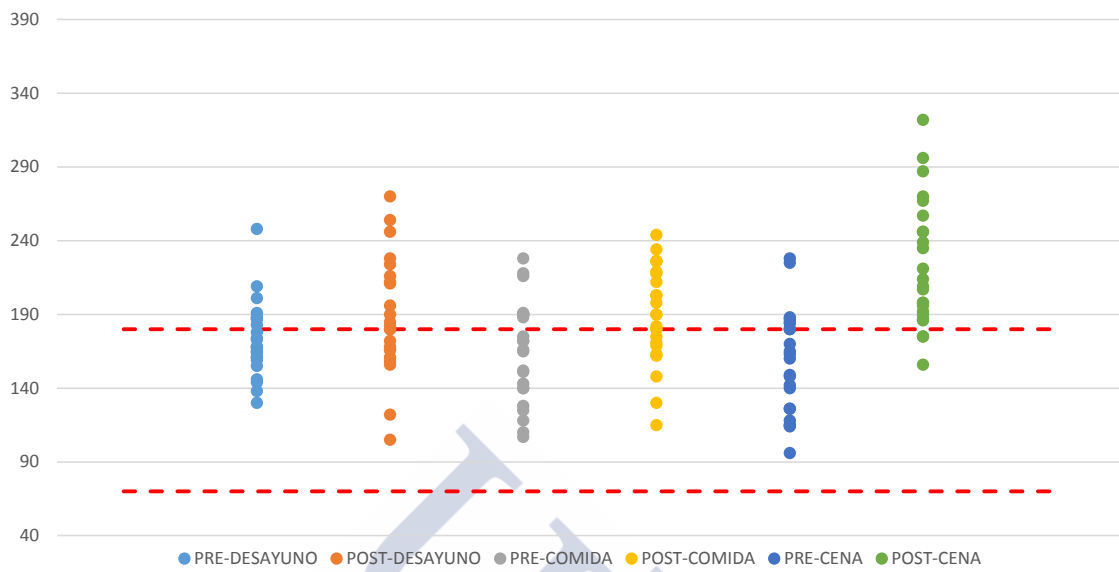


Registro estructurado de glucemia capilar.

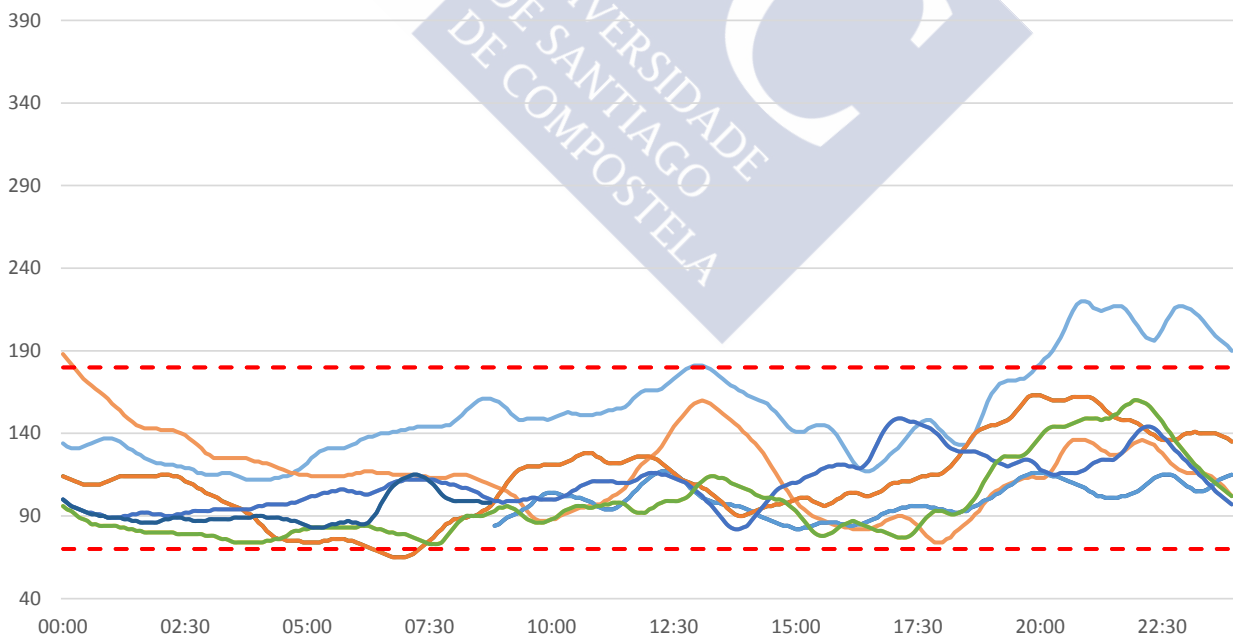


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 15

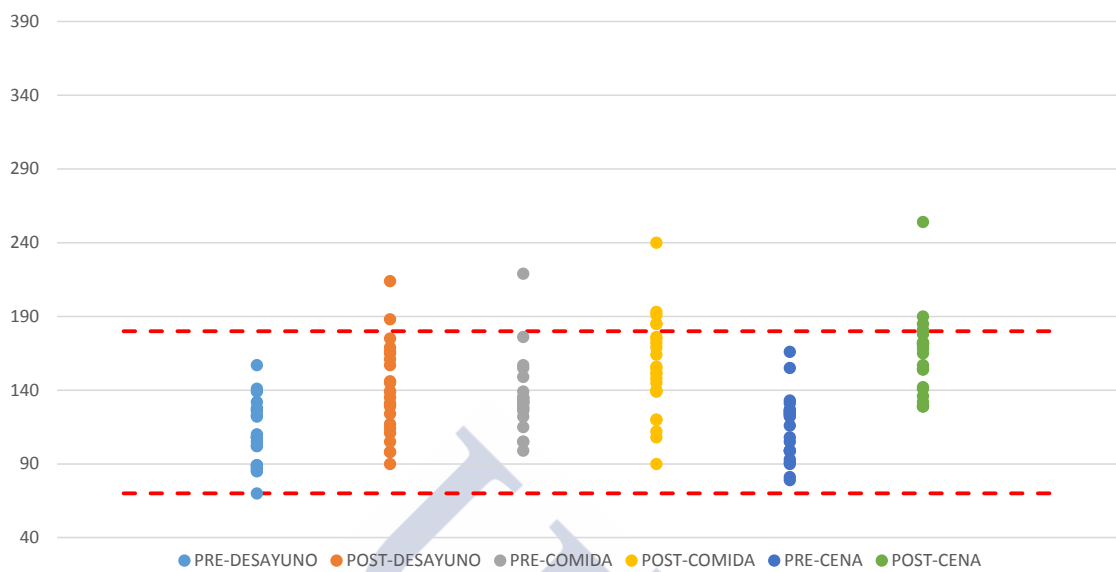


Registro estructurado de glucemia capilar.

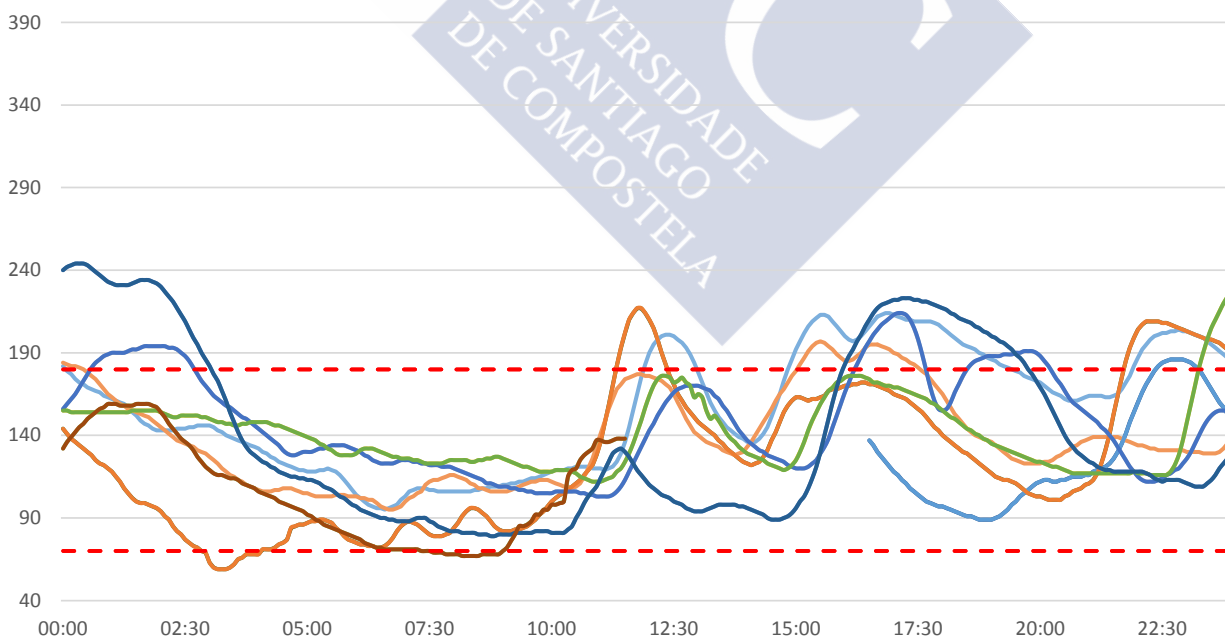


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 17

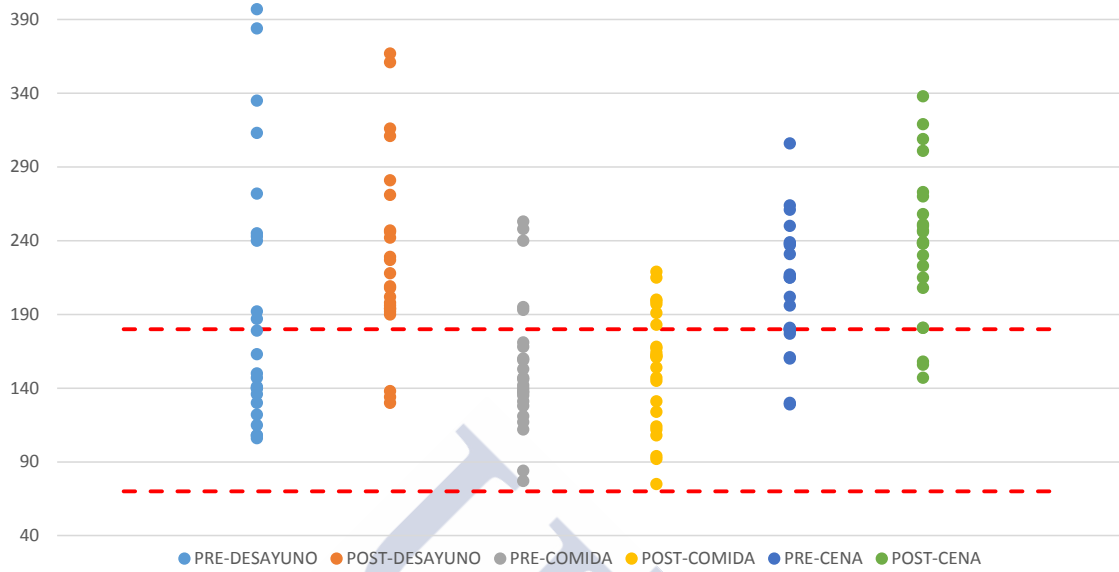


Registro estructurado de glucemia capilar.

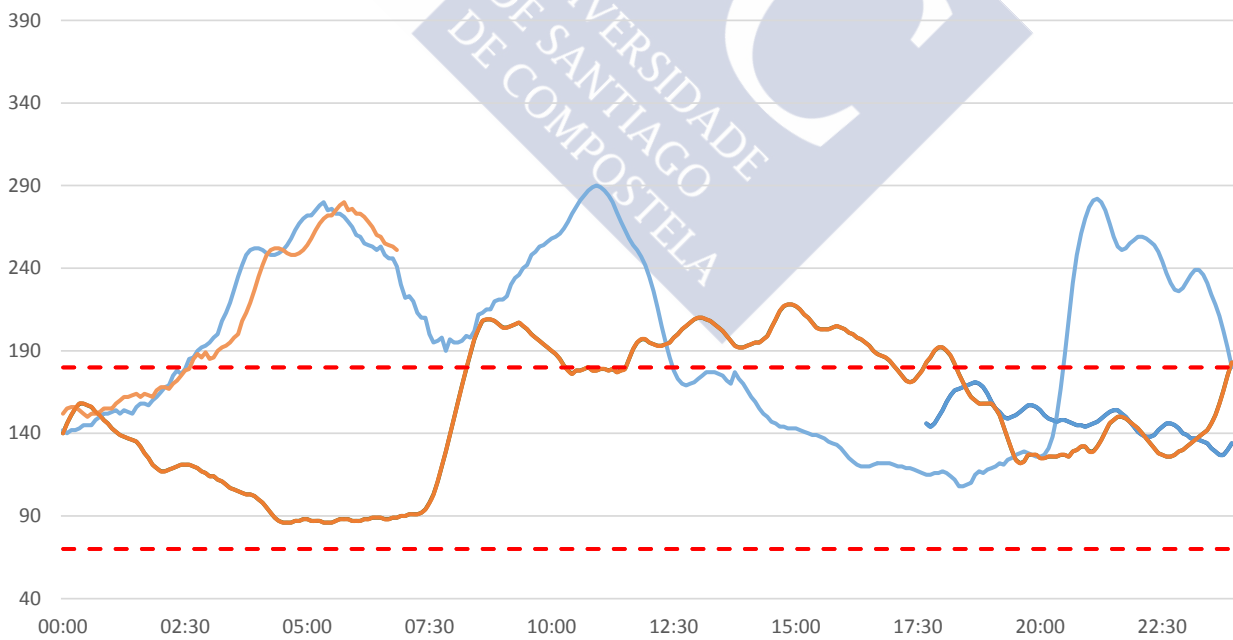


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 18

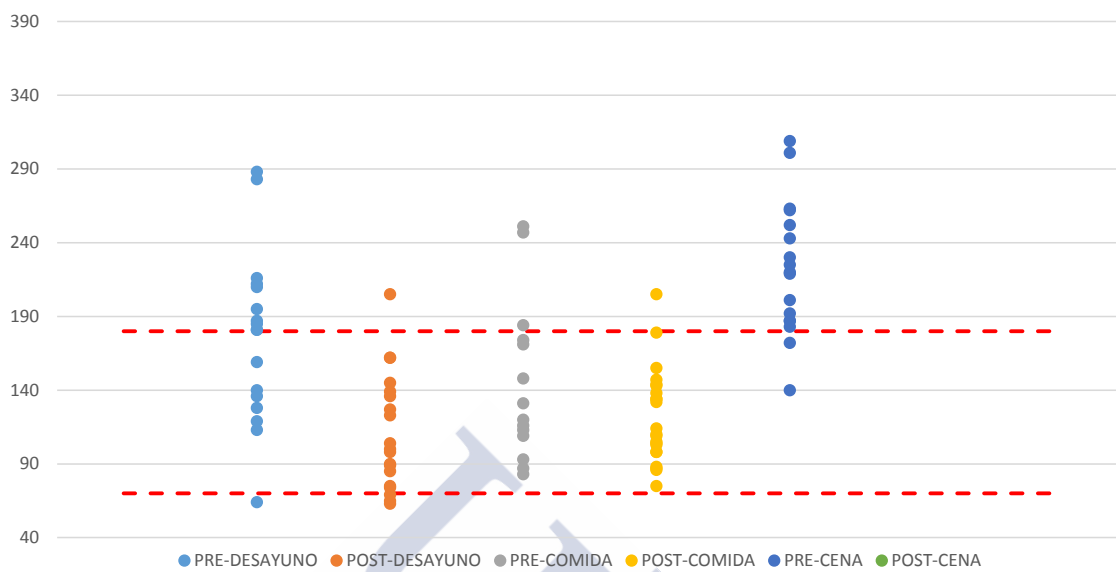


Registro estructurado de glucemia capilar.

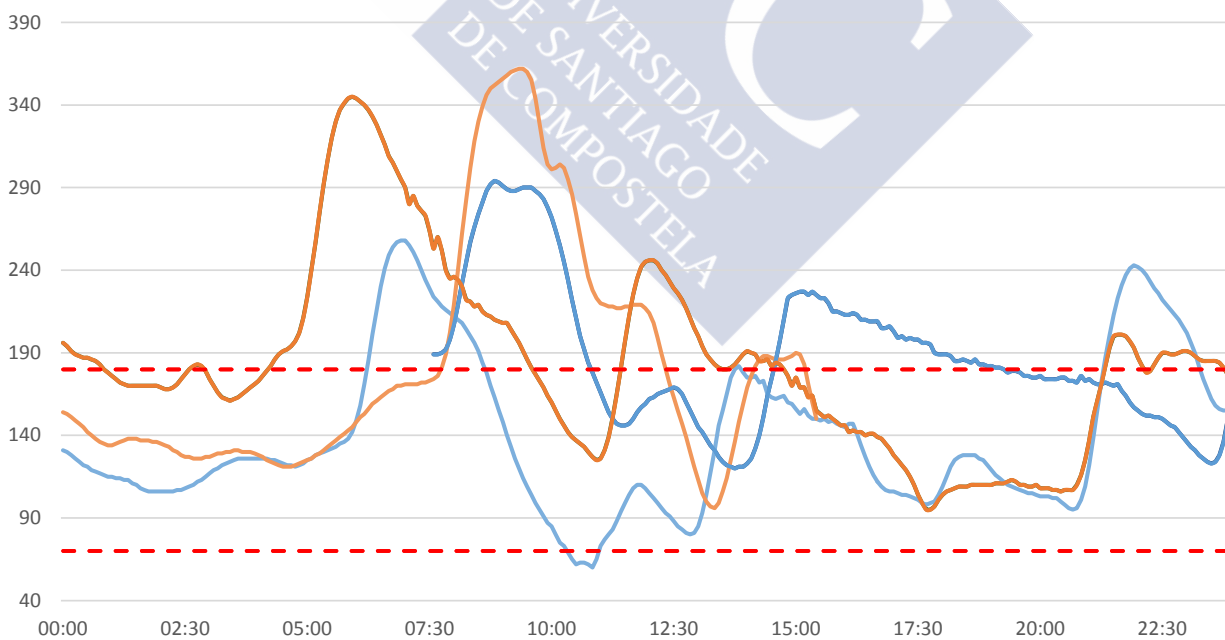


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 20

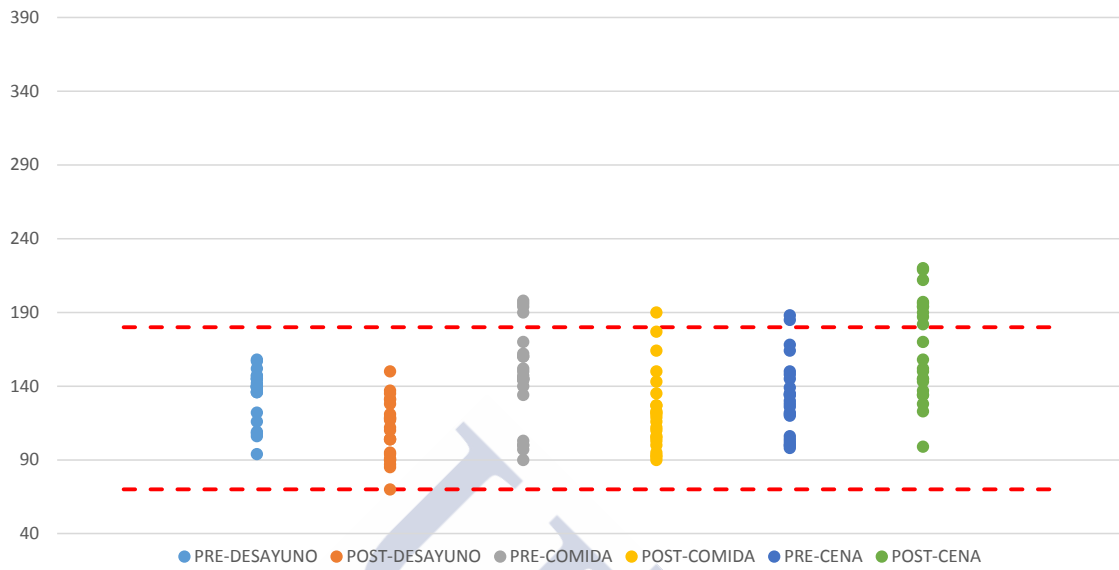


Registro estructurado de glucemia capilar.

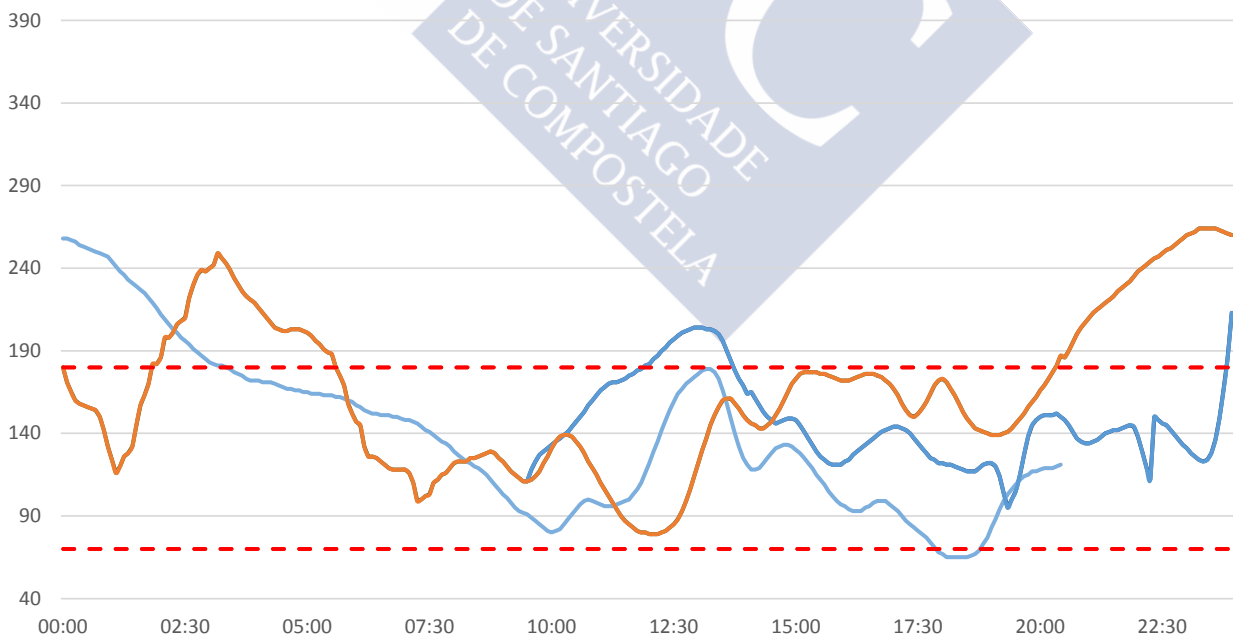


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 21

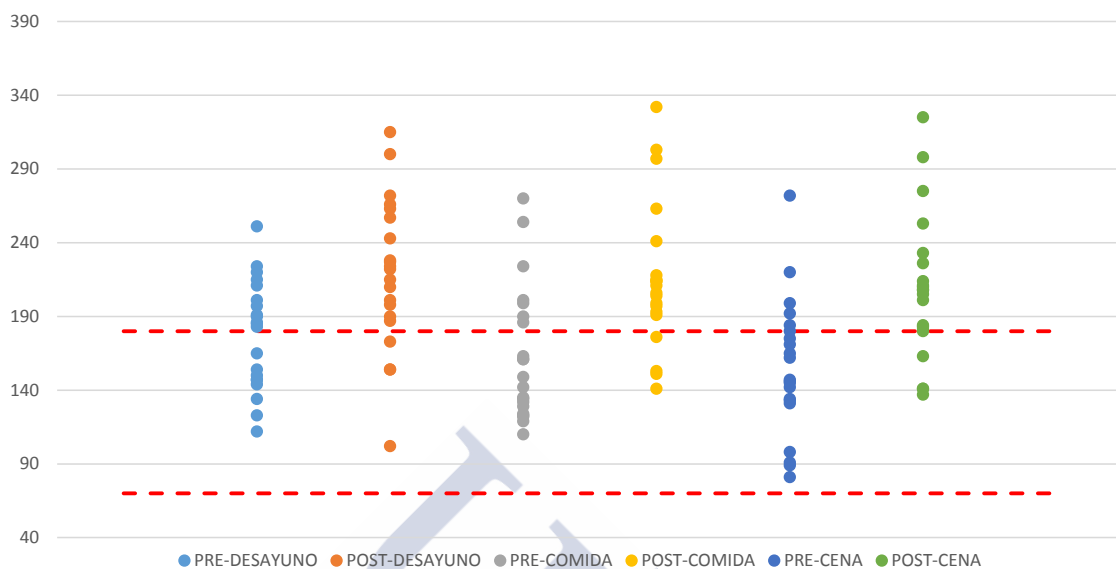


Registro estructurado de glucemia capilar.

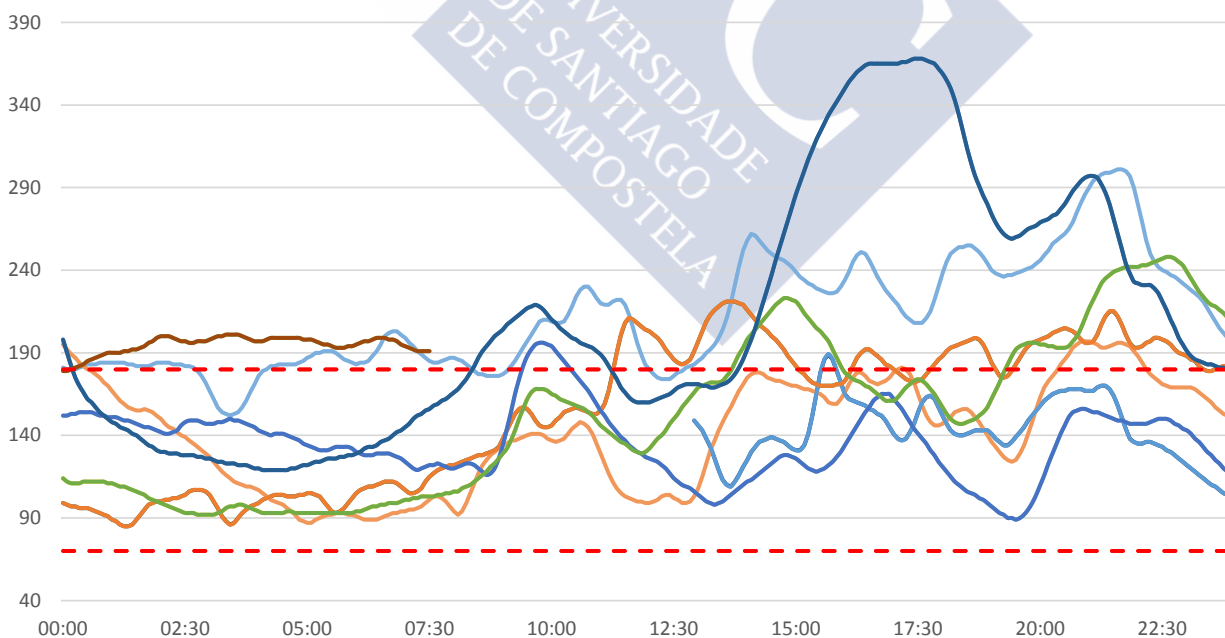


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 22

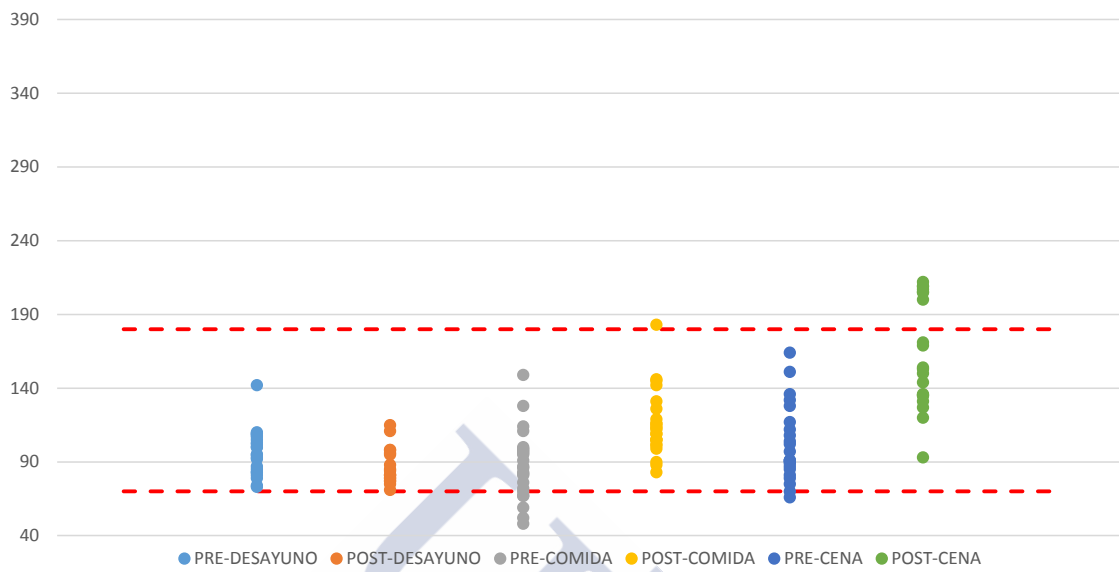


Registro estructurado de glucemia capilar.

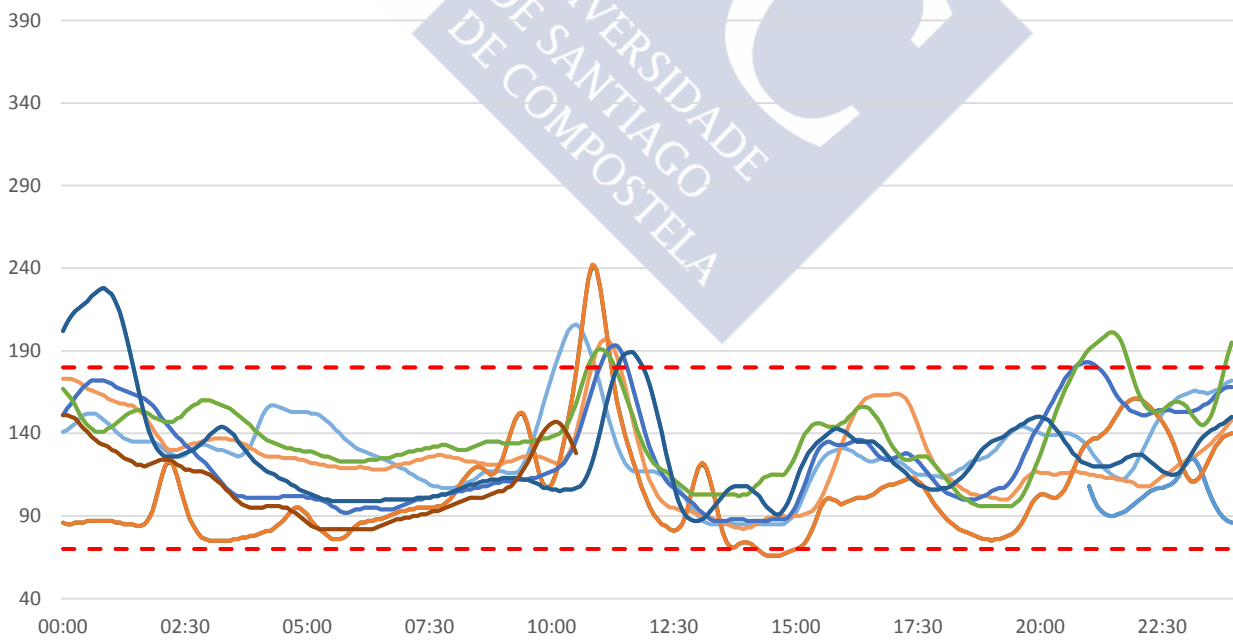


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 23

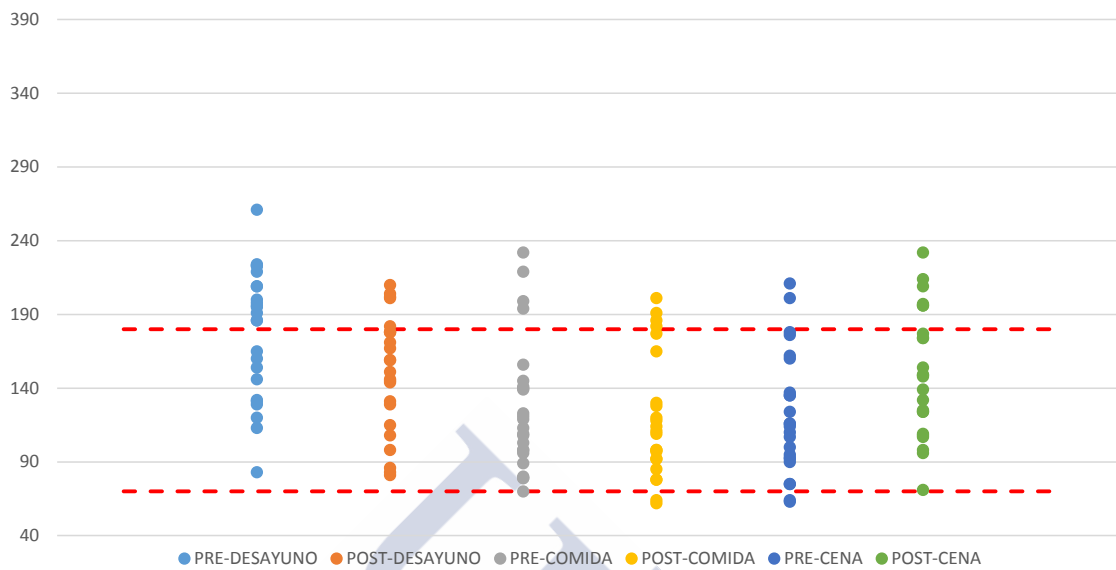


Registro estructurado de glucemia capilar.

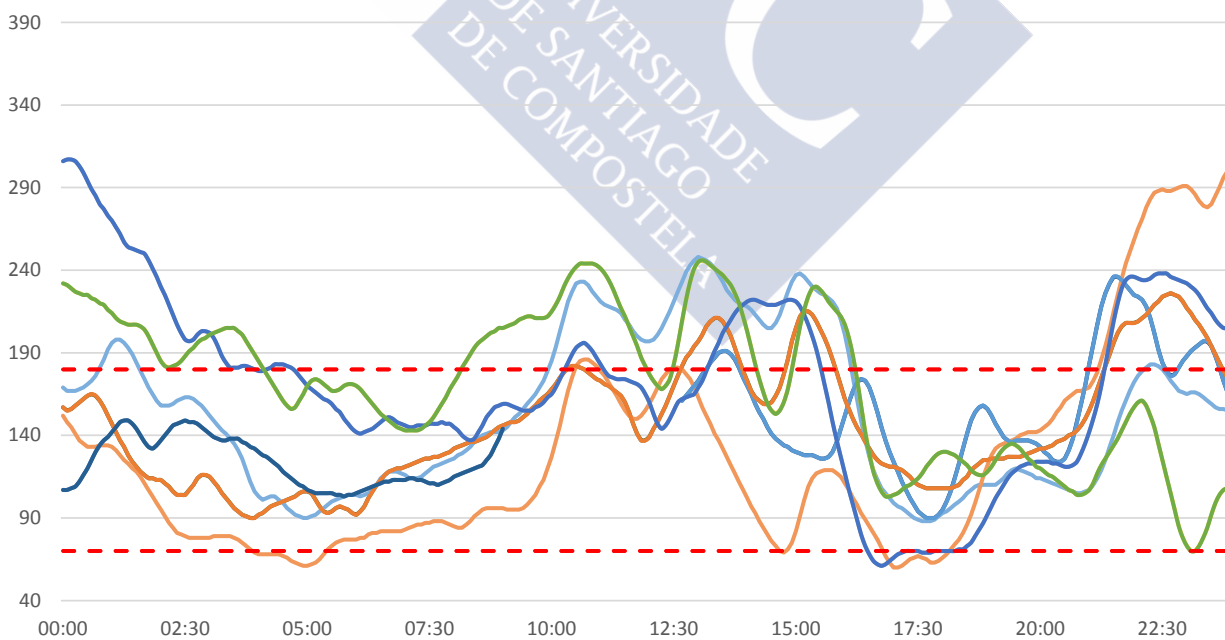


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 24

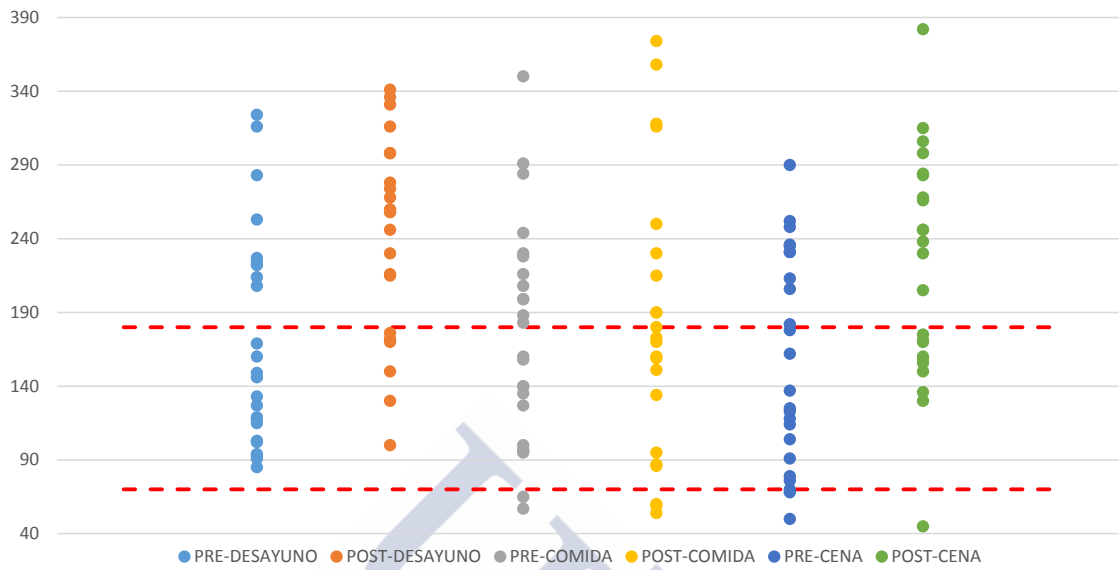


Registro estructurado de glucemia capilar.

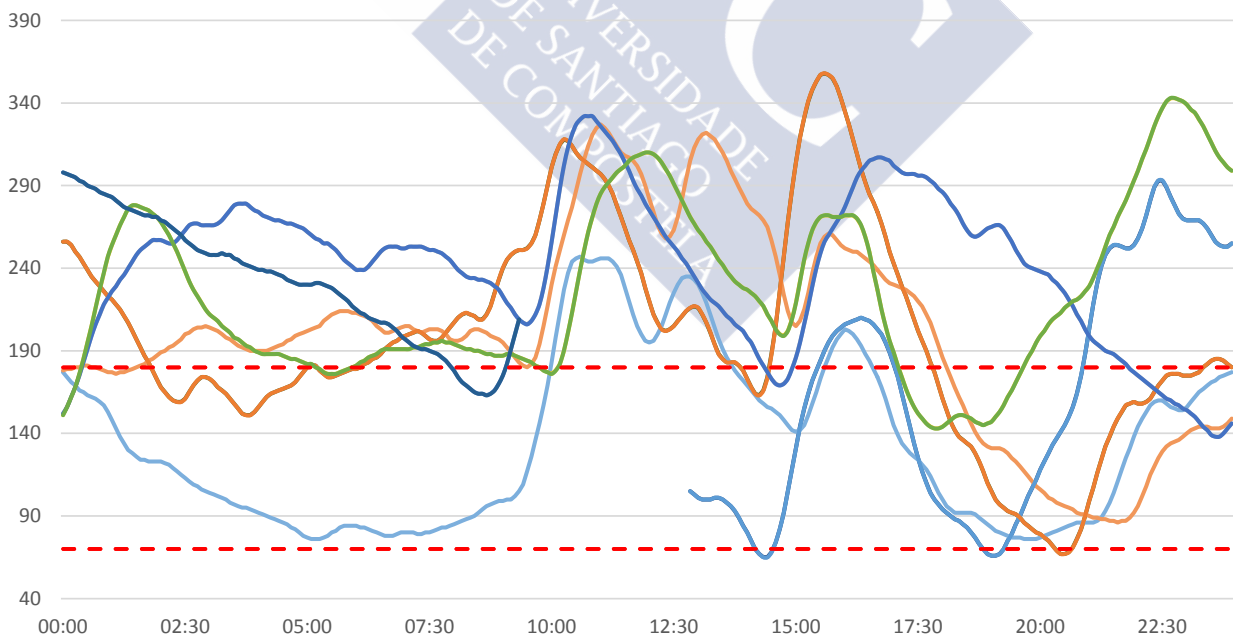


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 26

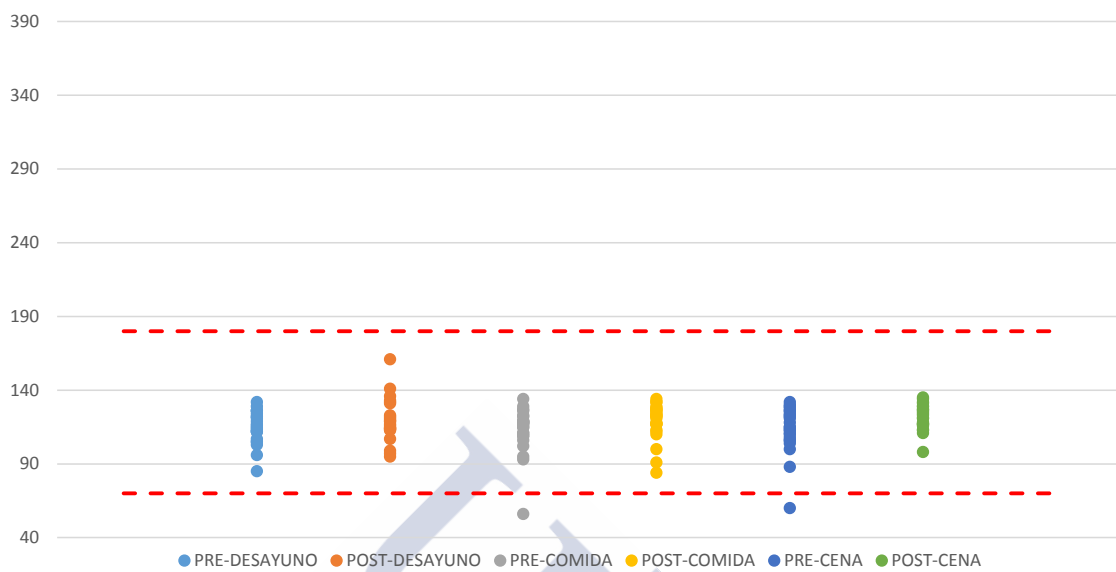


Registro estructurado de glucemia capilar.

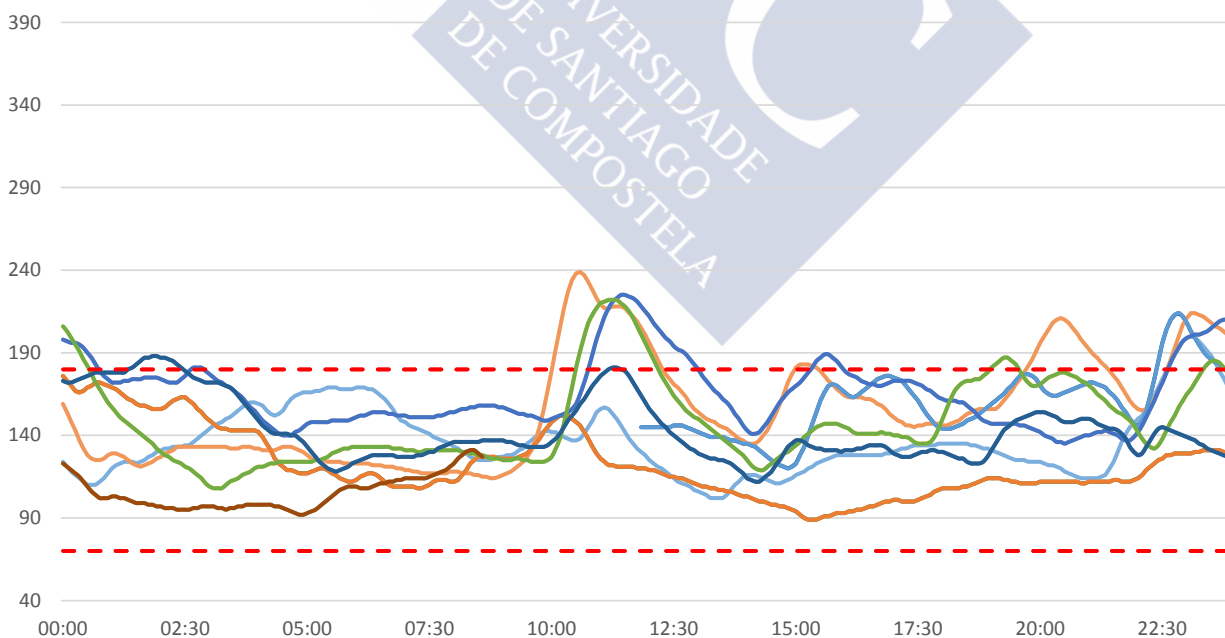


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 27

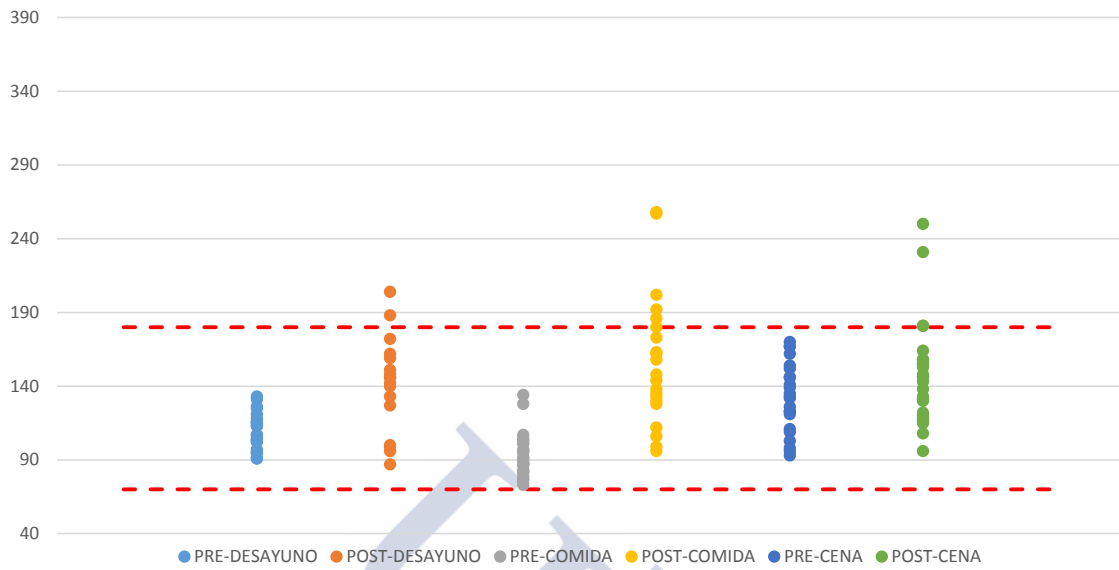


Registro estructurado de glucemia capilar.

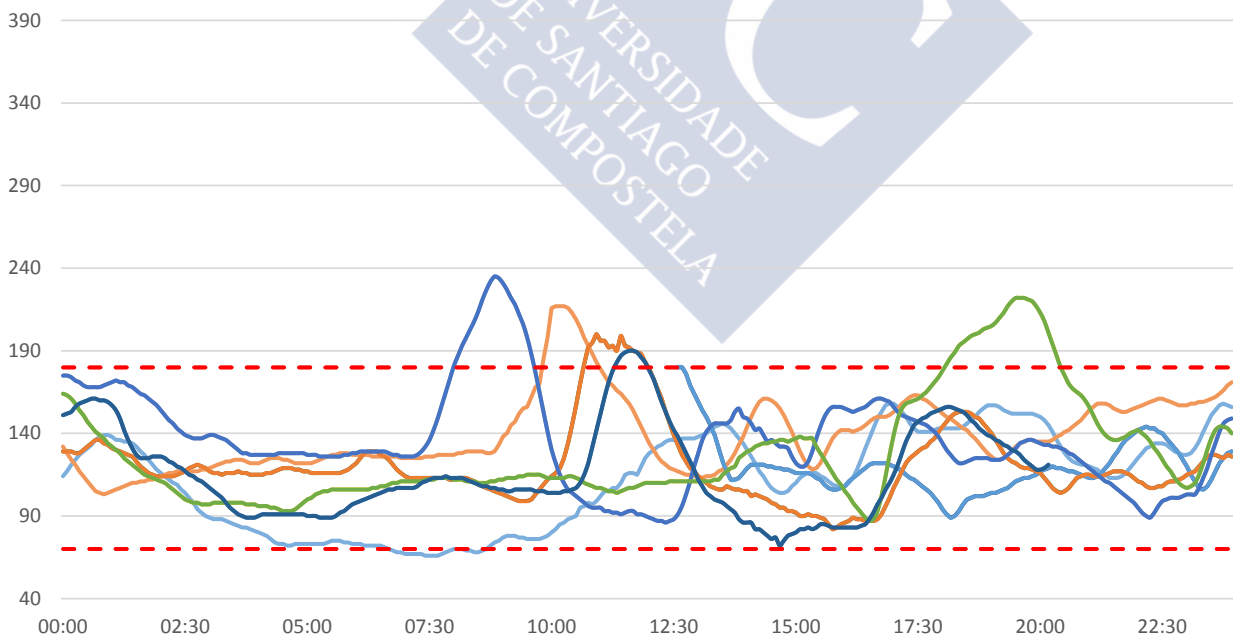


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 28

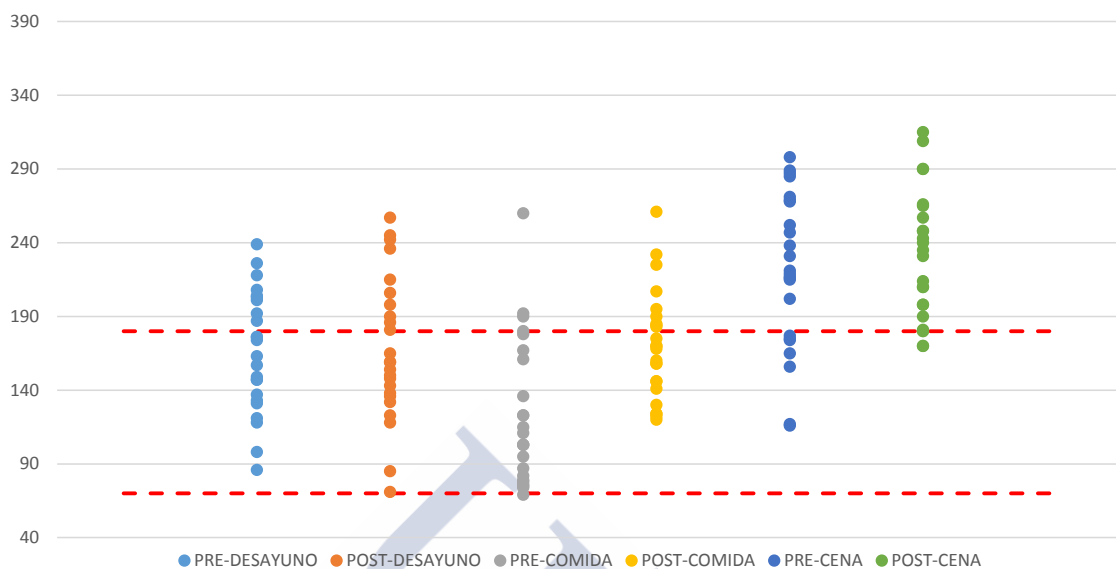


Registro estructurado de glucemia capilar.

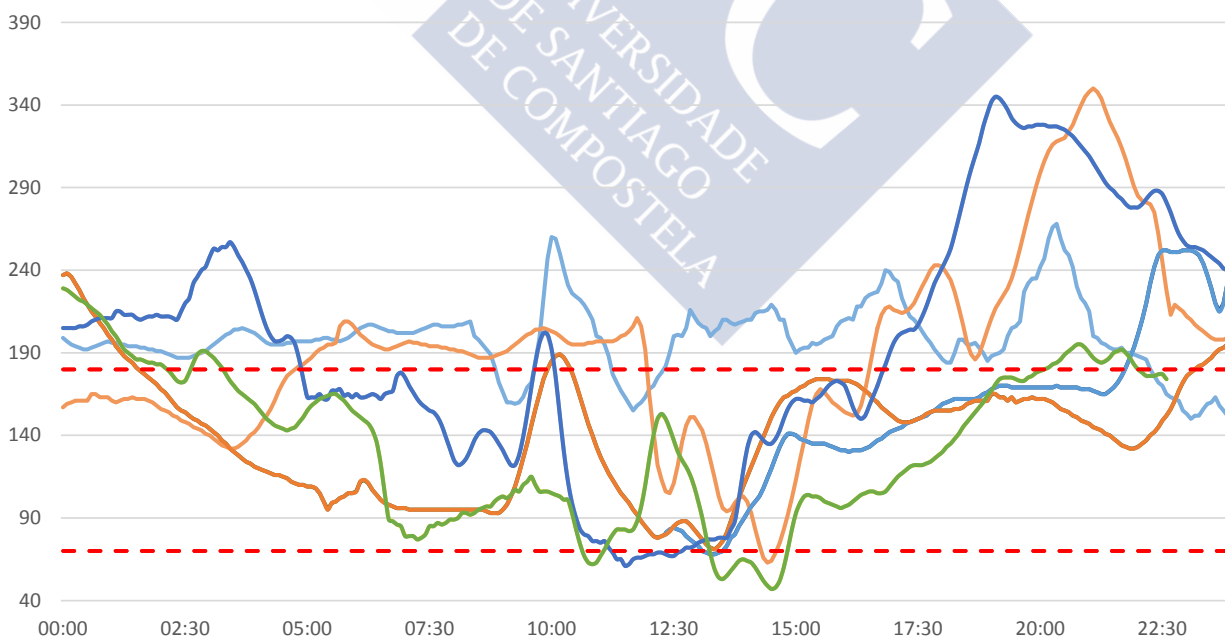


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 30

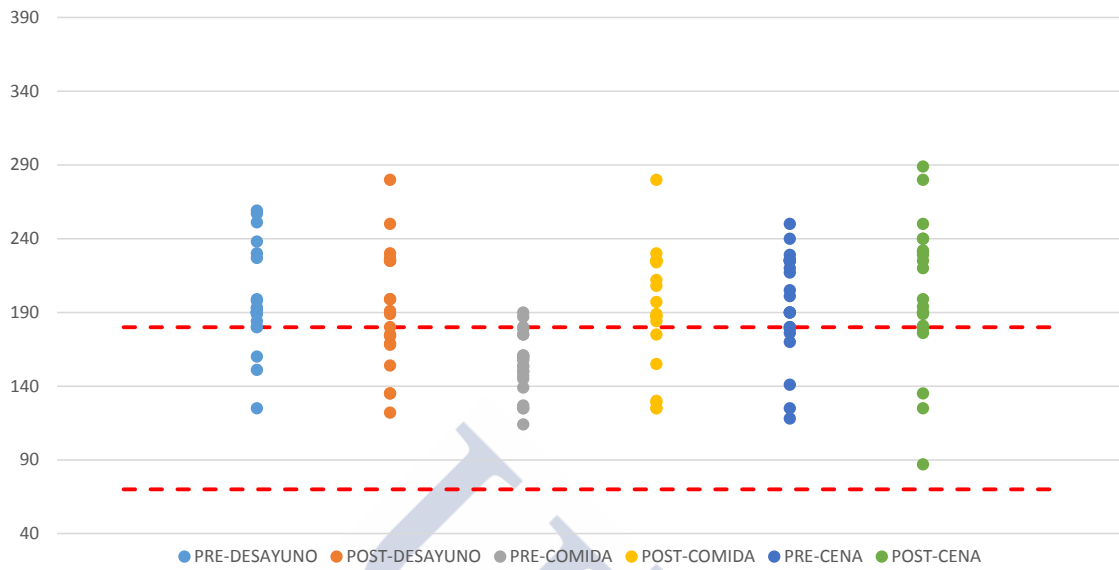


Registro estructurado de glucemia capilar.

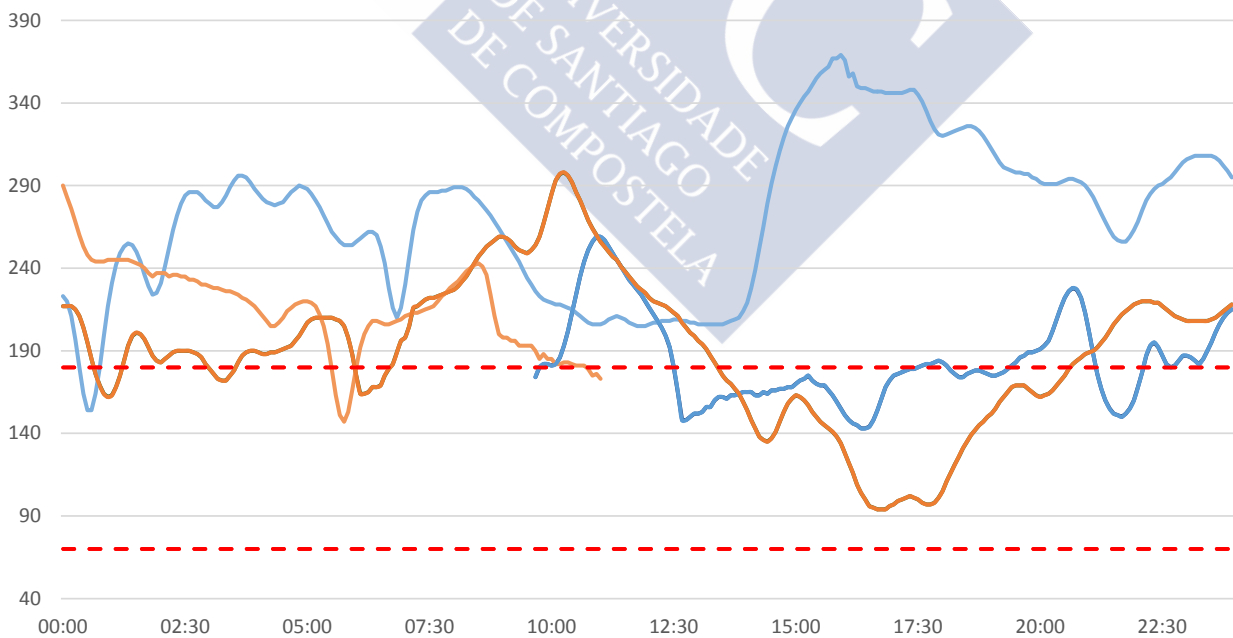


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 31

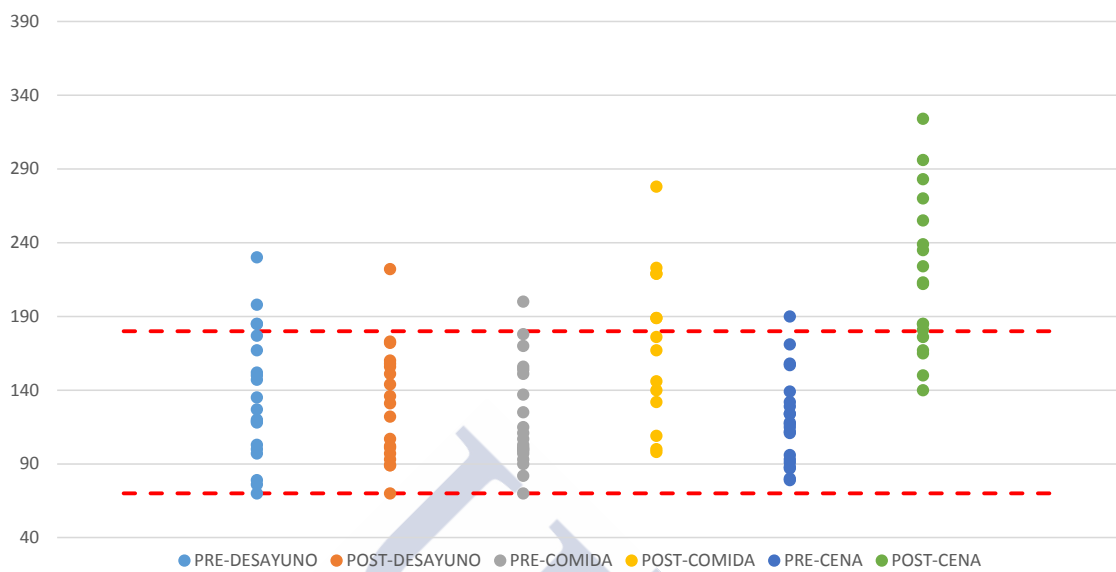


Registro estructurado de glucemia capilar.

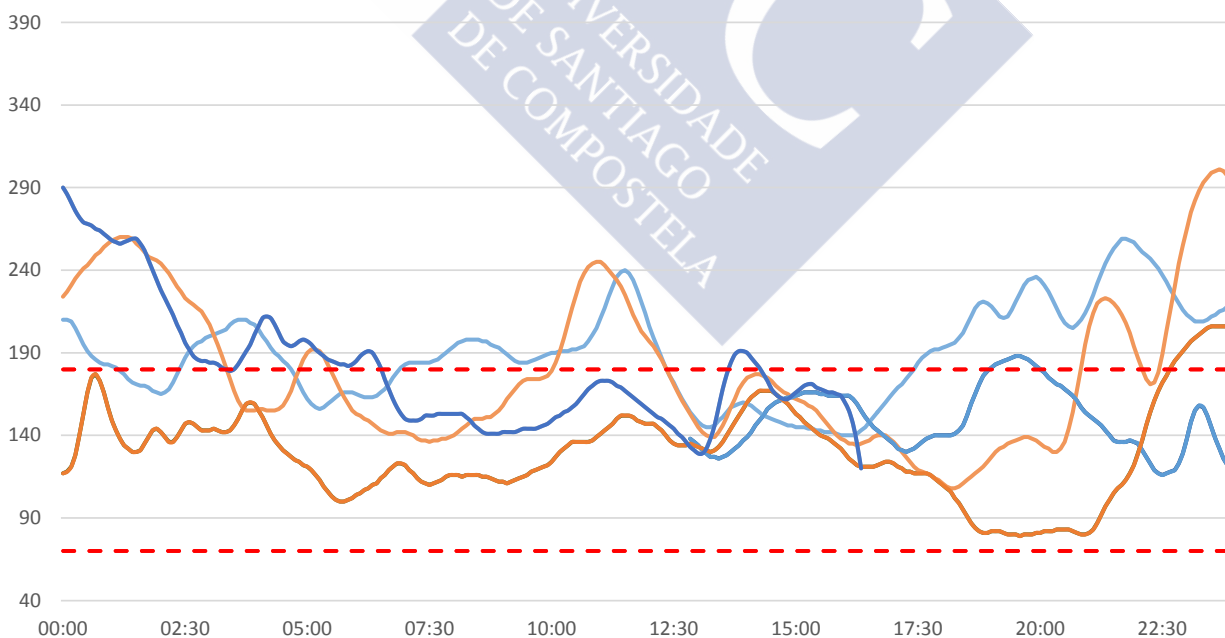


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 33

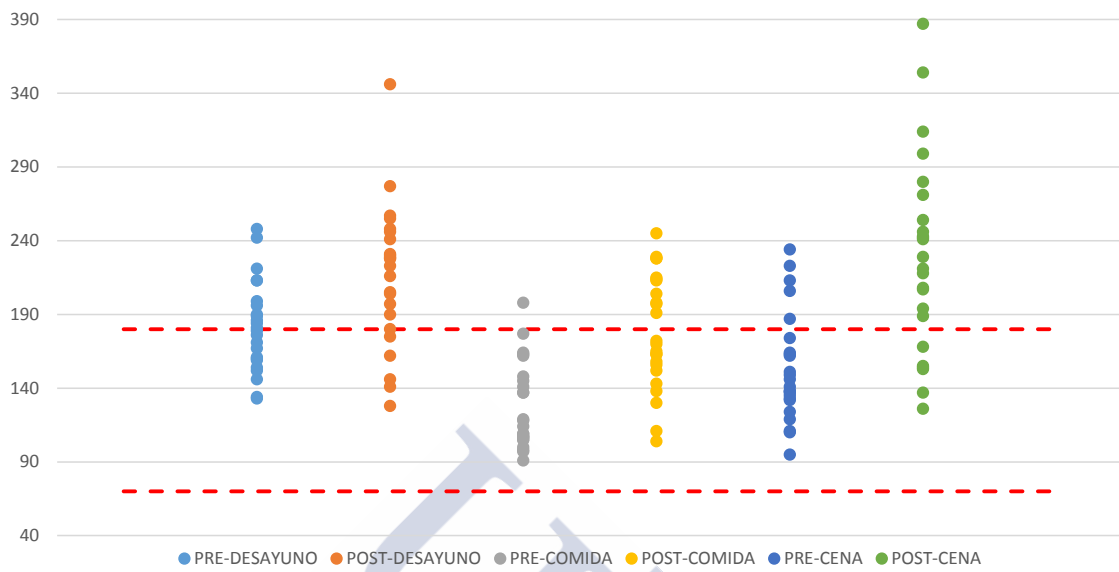


Registro estructurado de glucemia capilar.

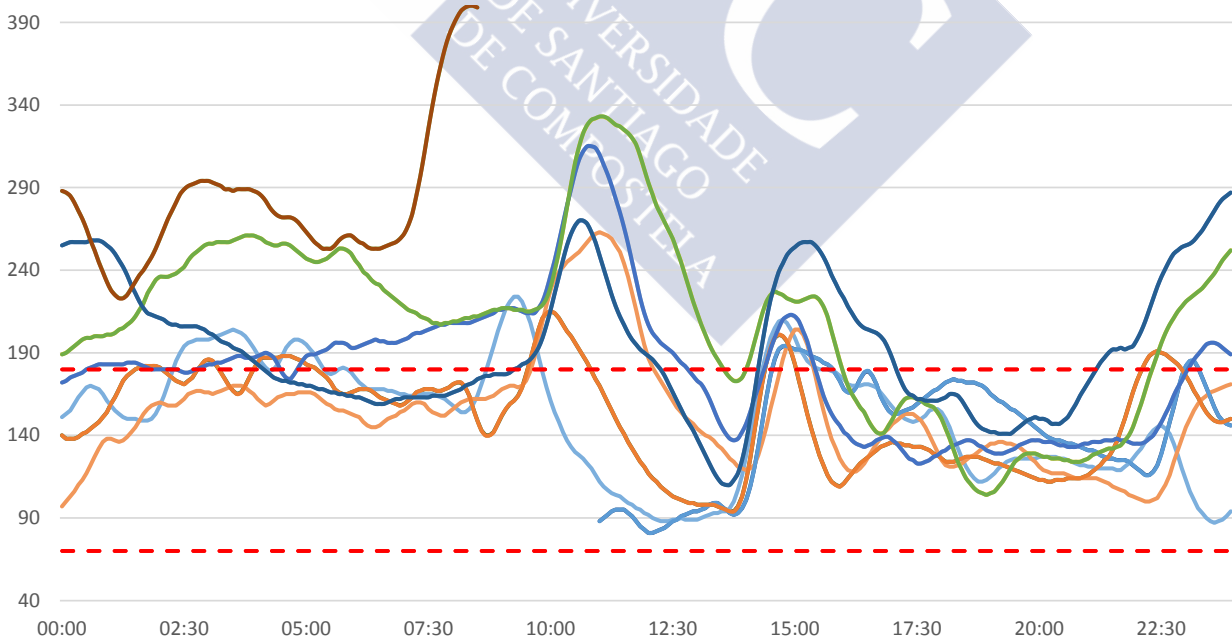


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 35

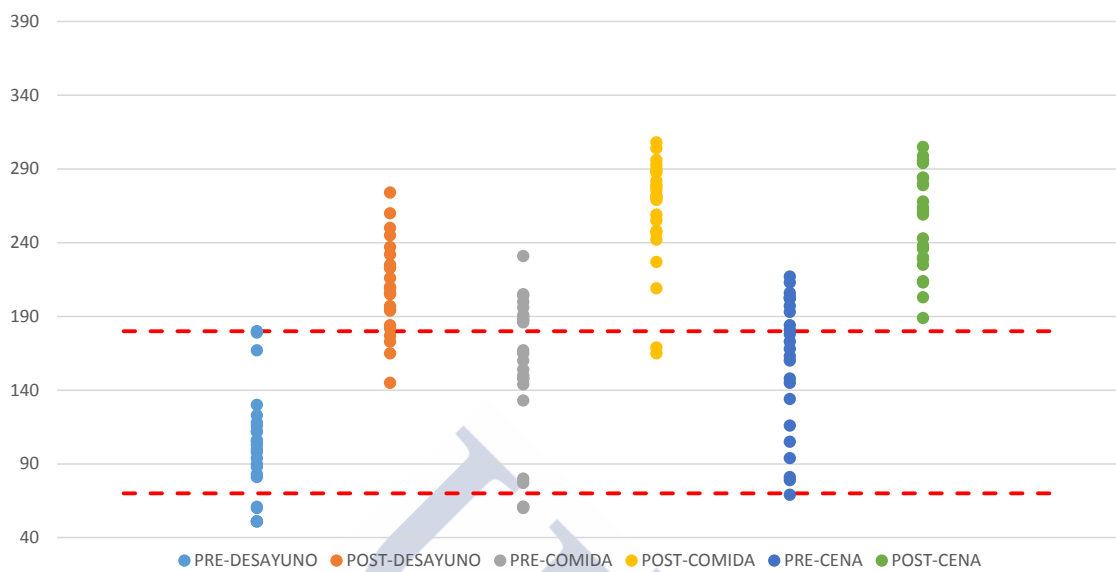


Registro estructurado de glucemia capilar.

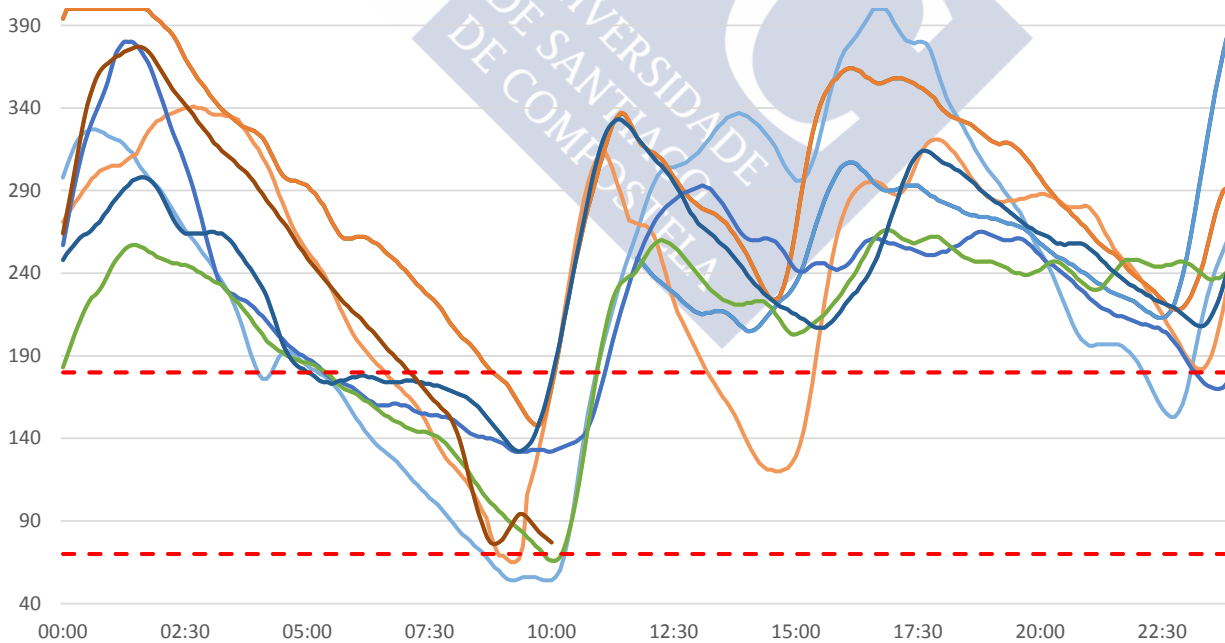


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 38

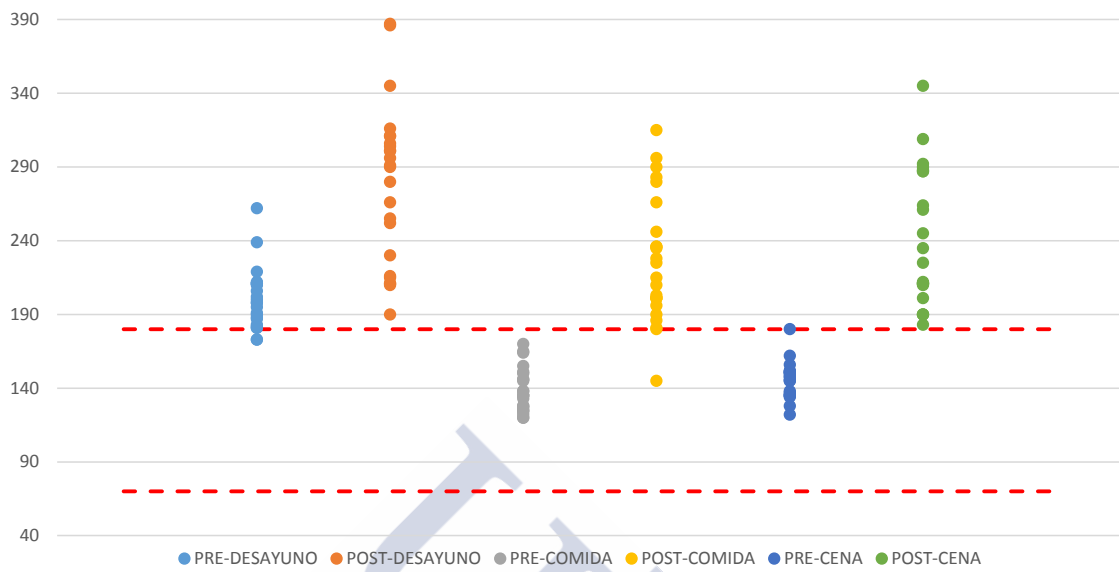


Registro estructurado de glucemia capilar.

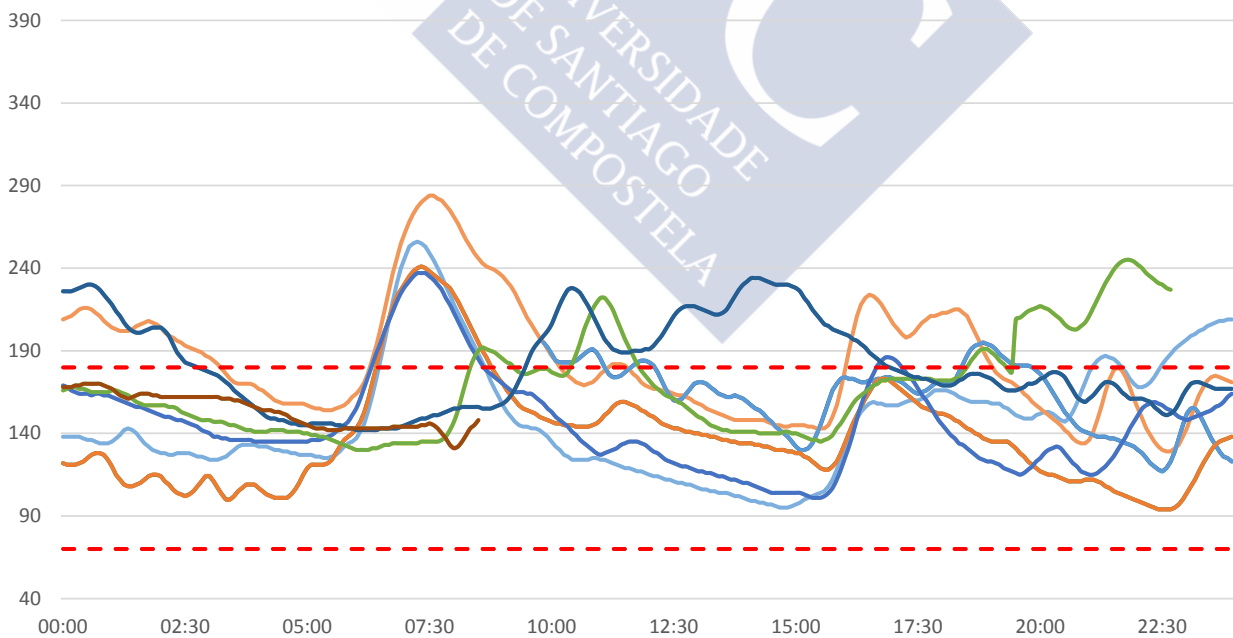


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 39

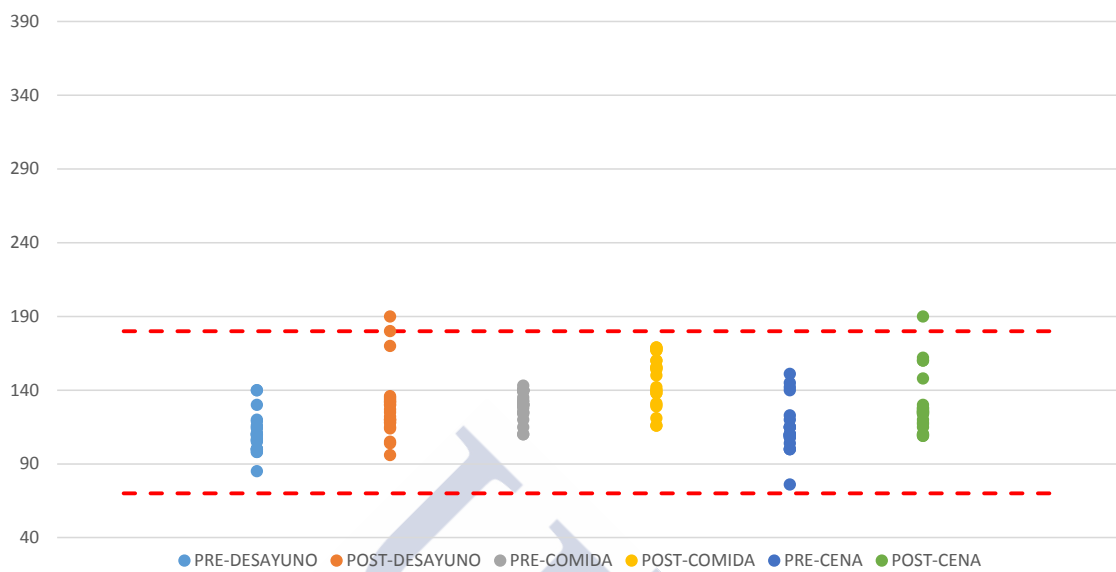


Registro estructurado de glucemia capilar.

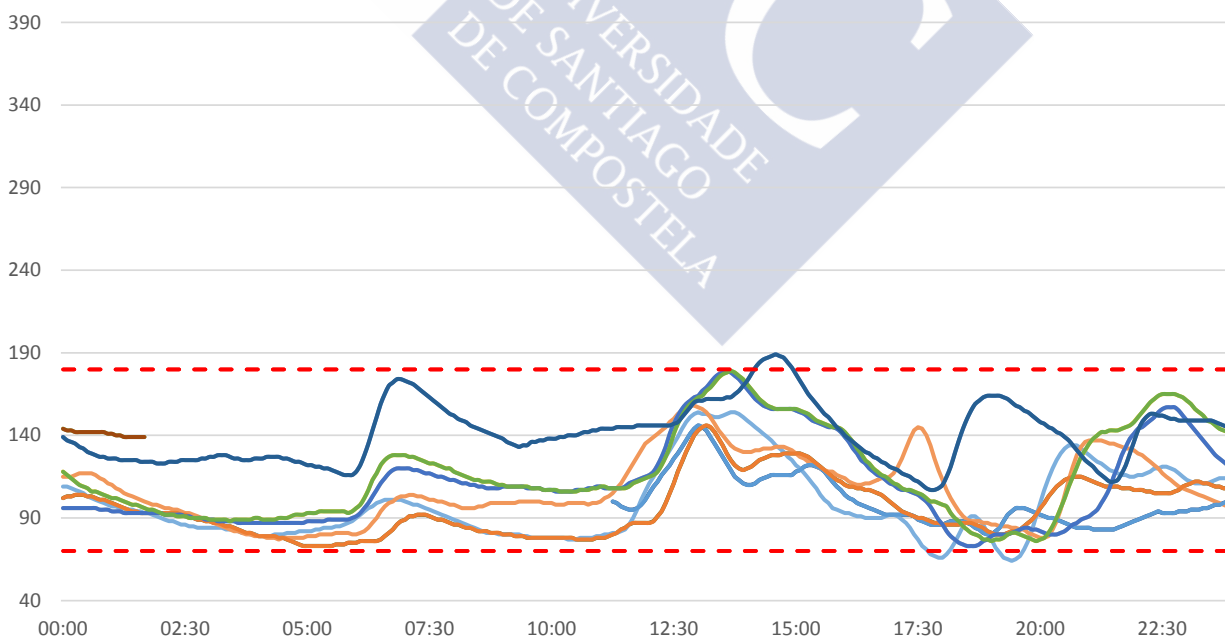


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 40

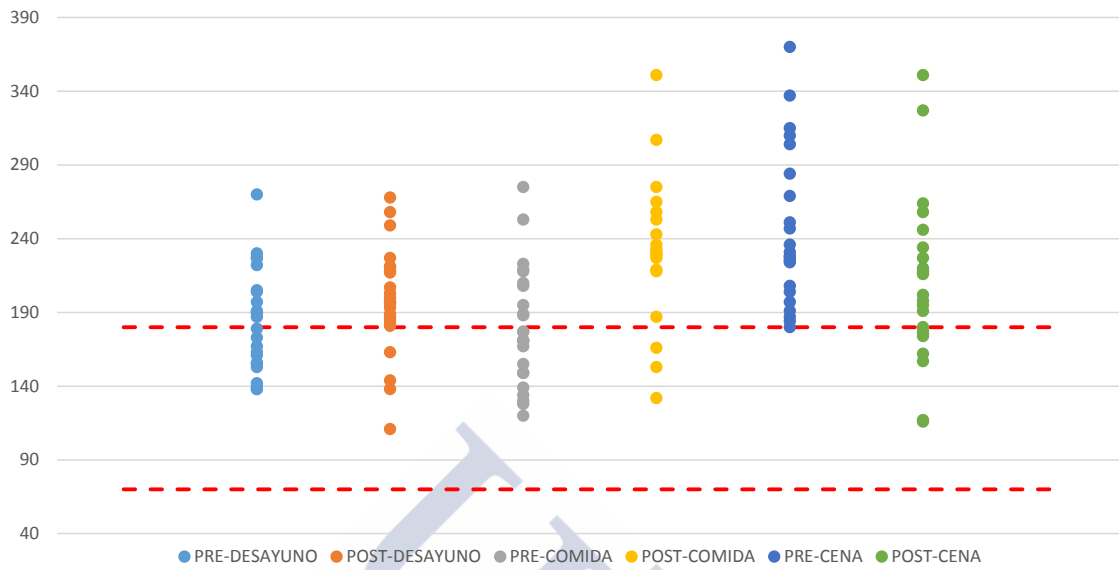


Registro estructurado de glucemia capilar.

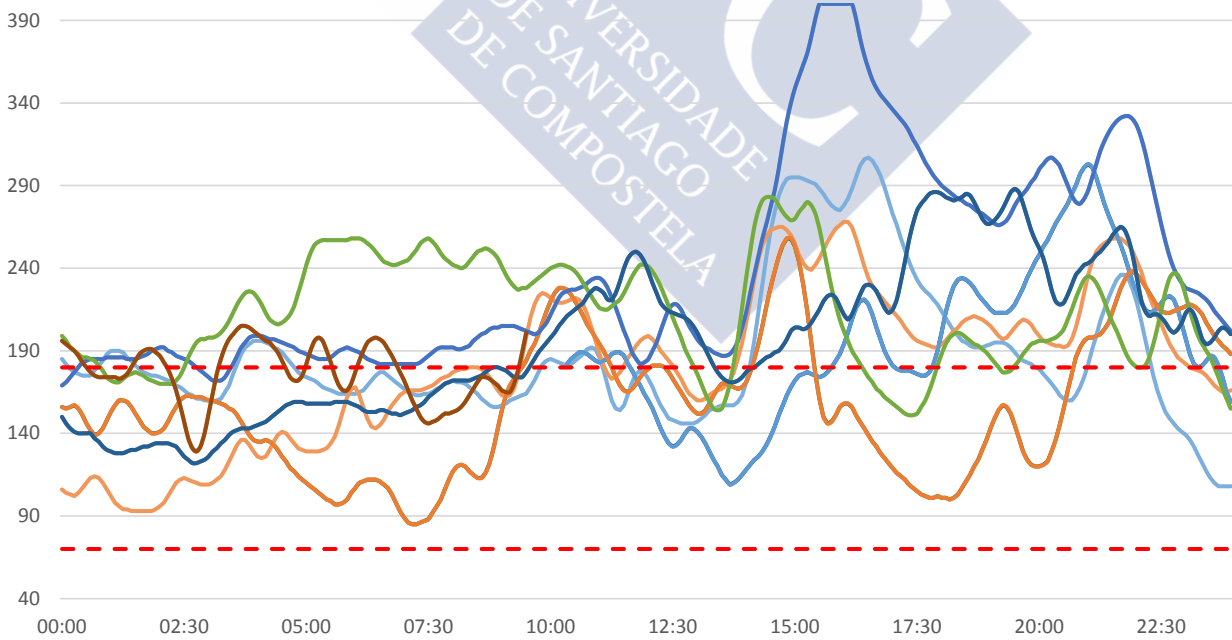


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 41

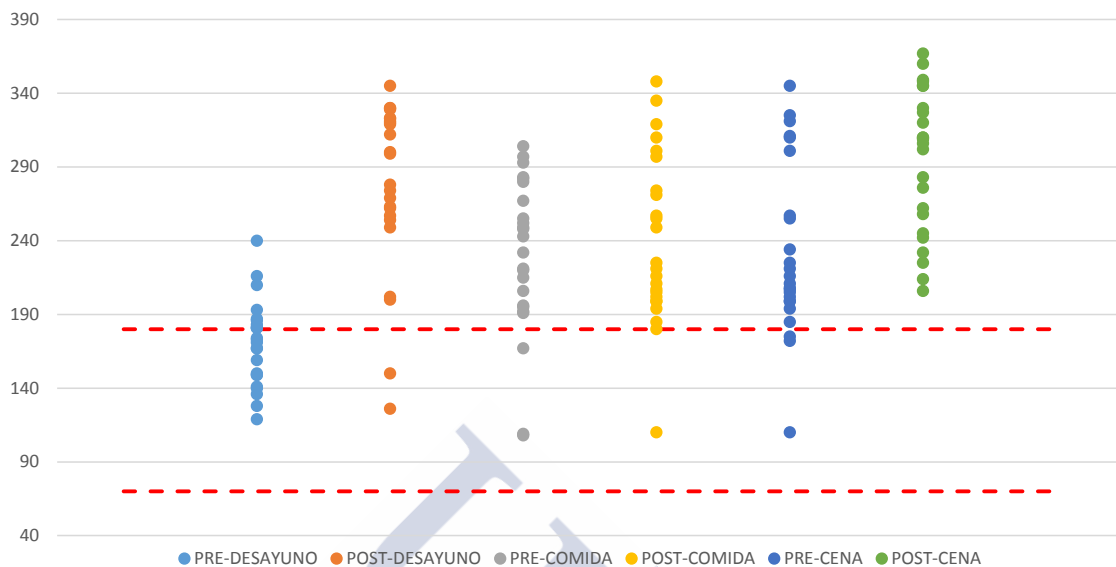


Registro estructurado de glucemia capilar.

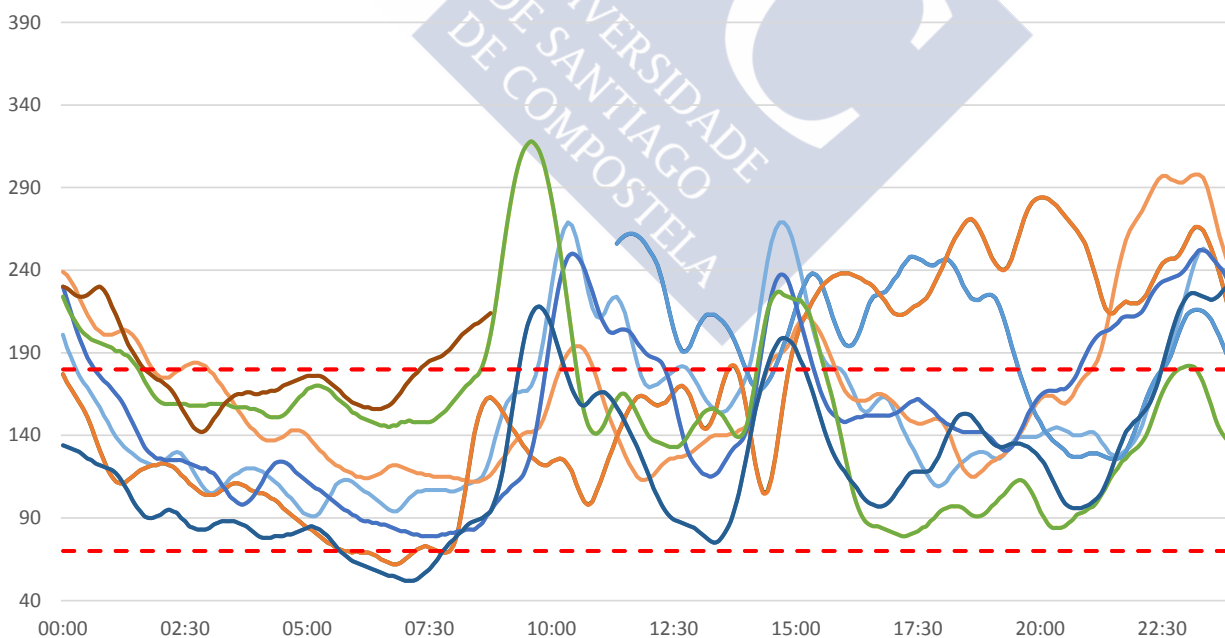


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 42

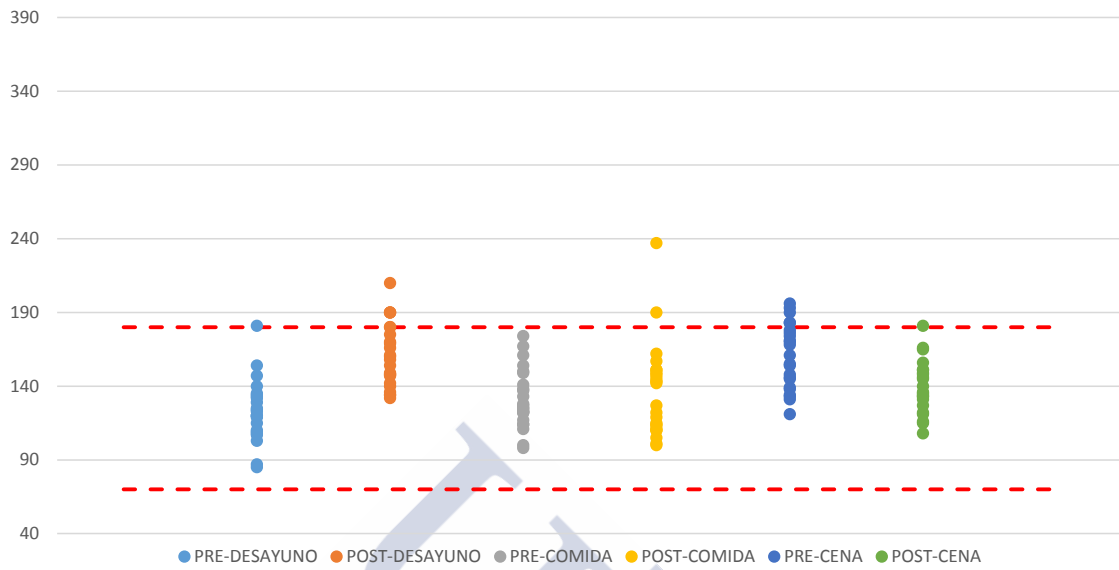


Registro estructurado de glucemia capilar.

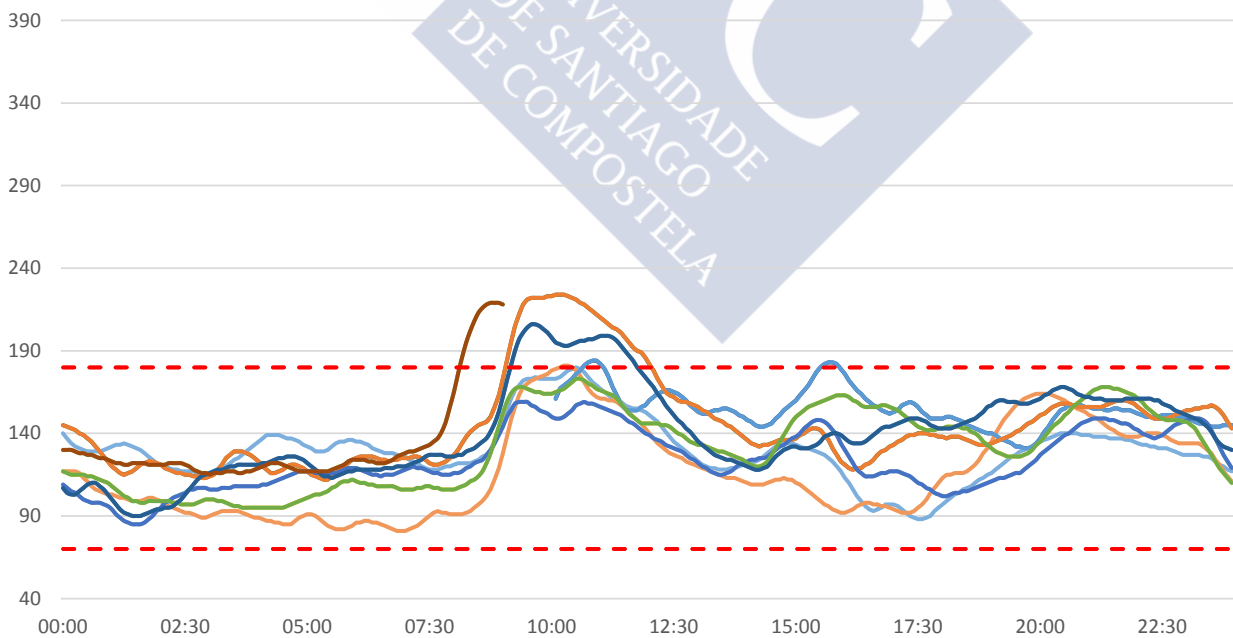


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 43

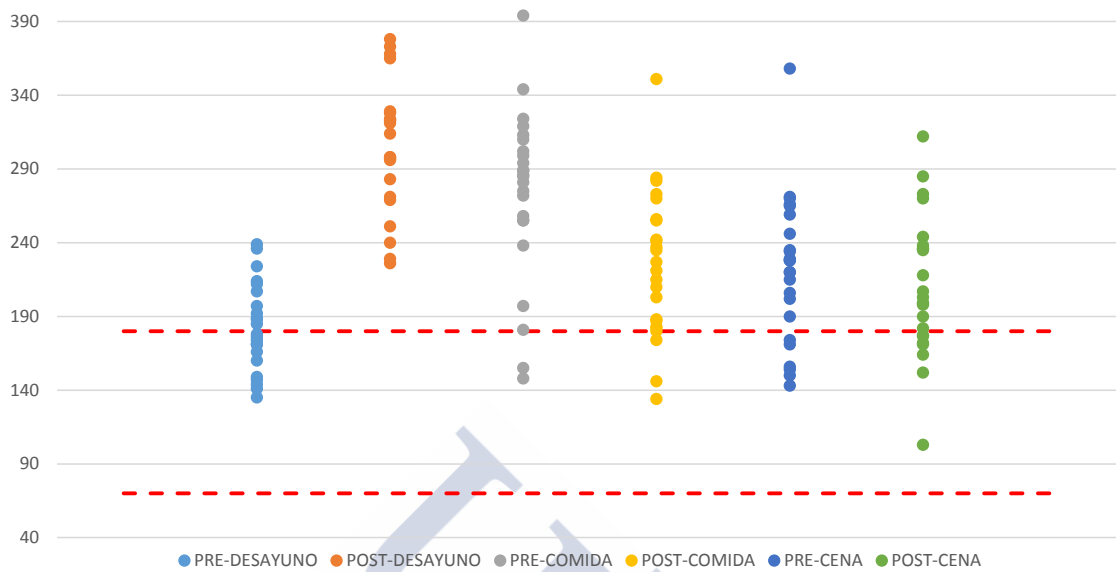


Registro estructurado de glucemia capilar.

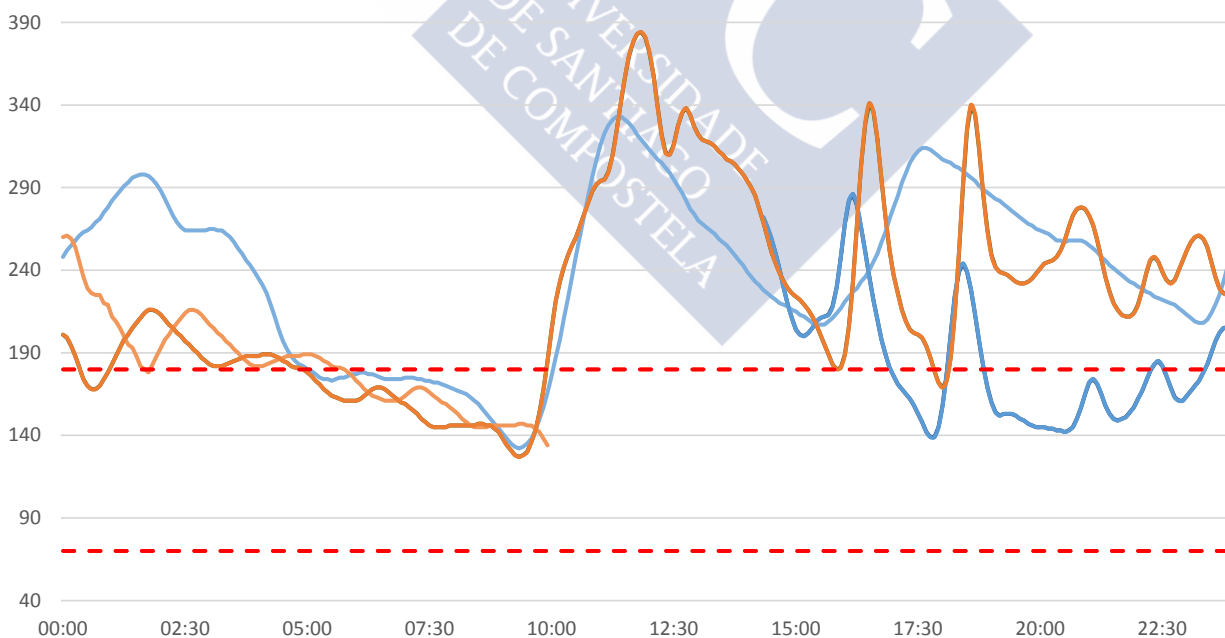


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 45

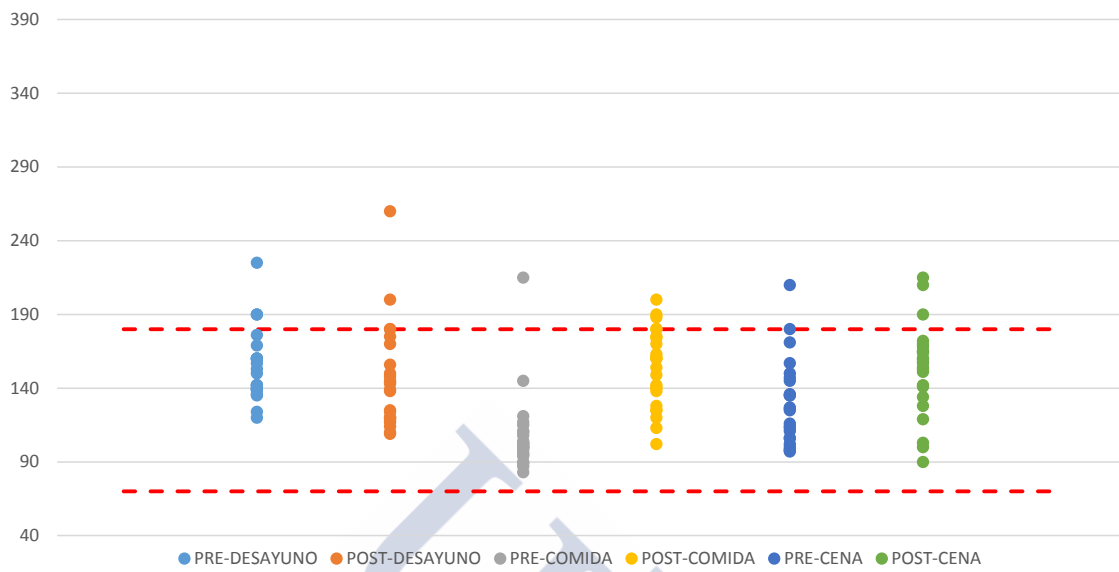


Registro estructurado de glucemia capilar.

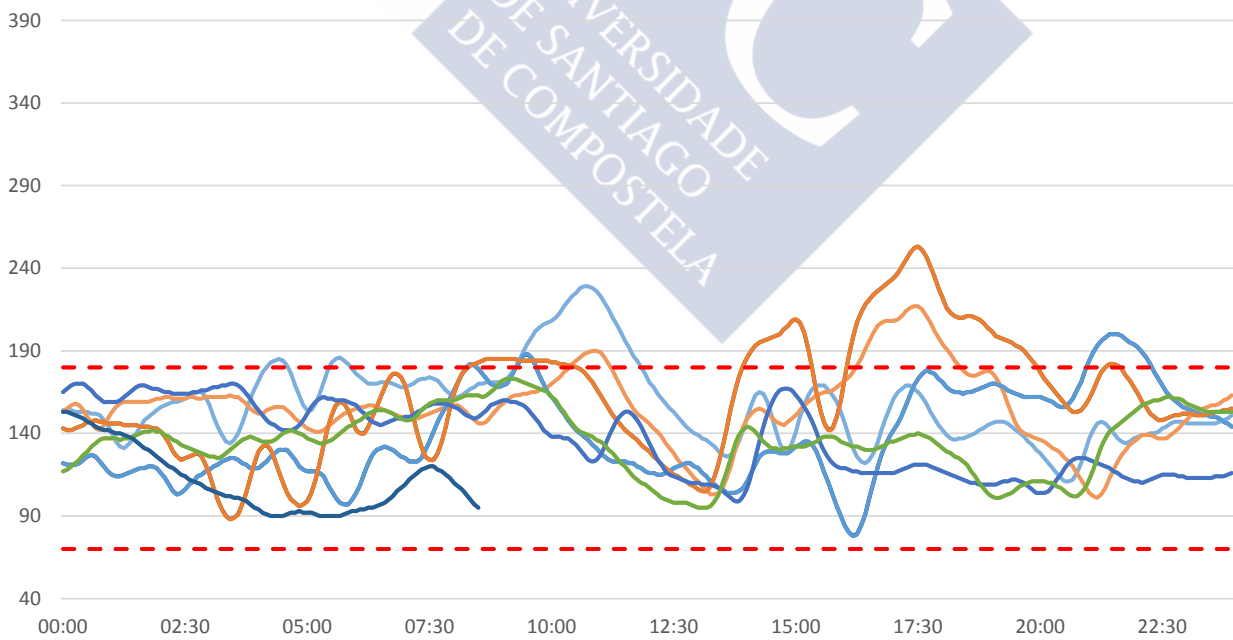


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 46

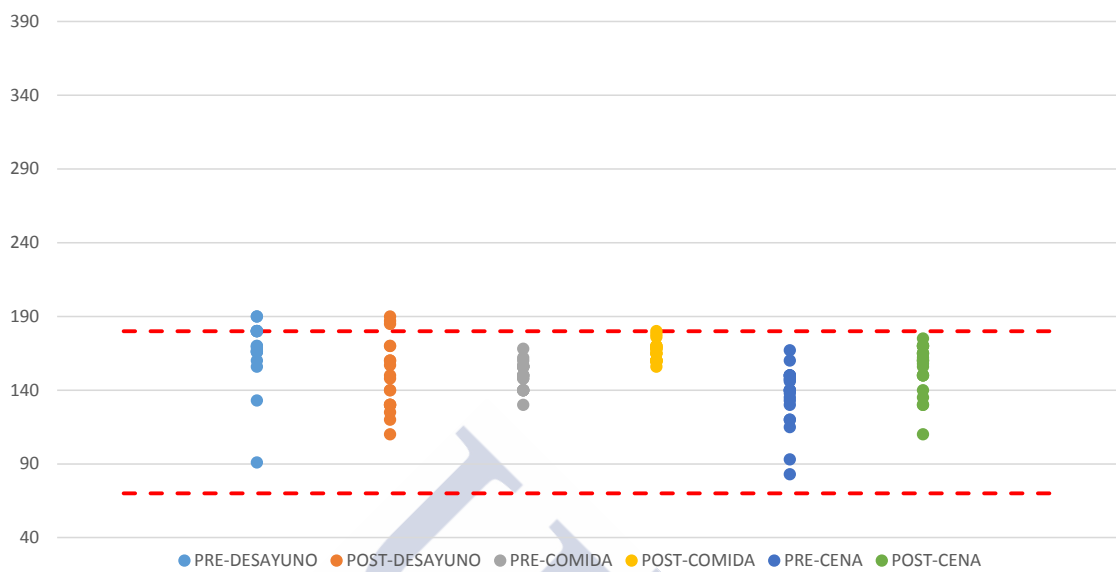


Registro estructurado de glucemia capilar.

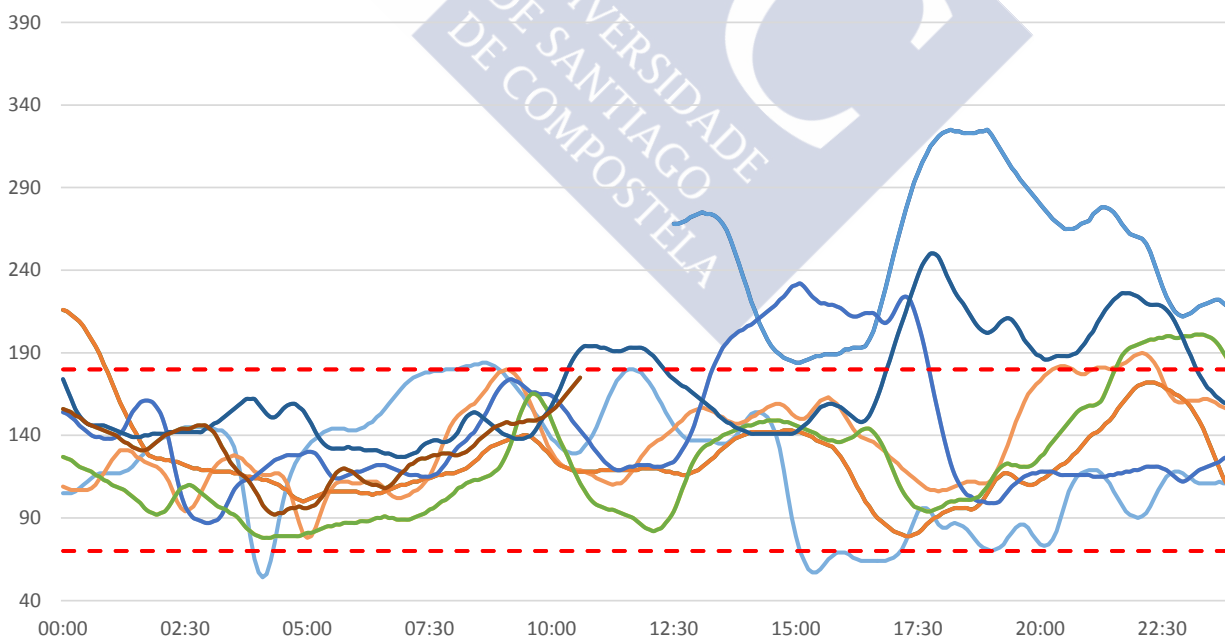


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 48

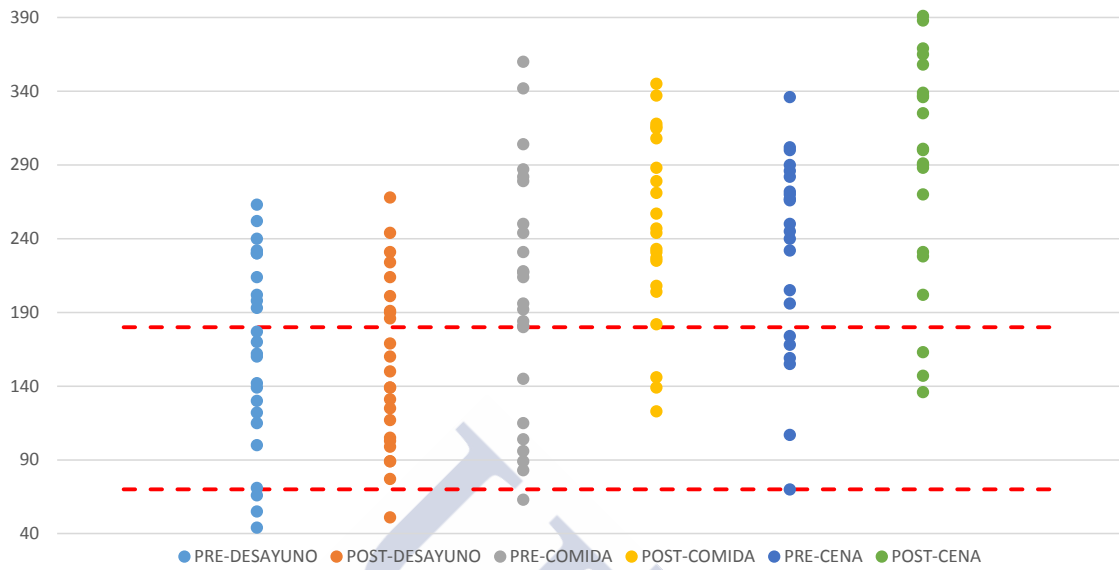


Registro estructurado de glucemia capilar.

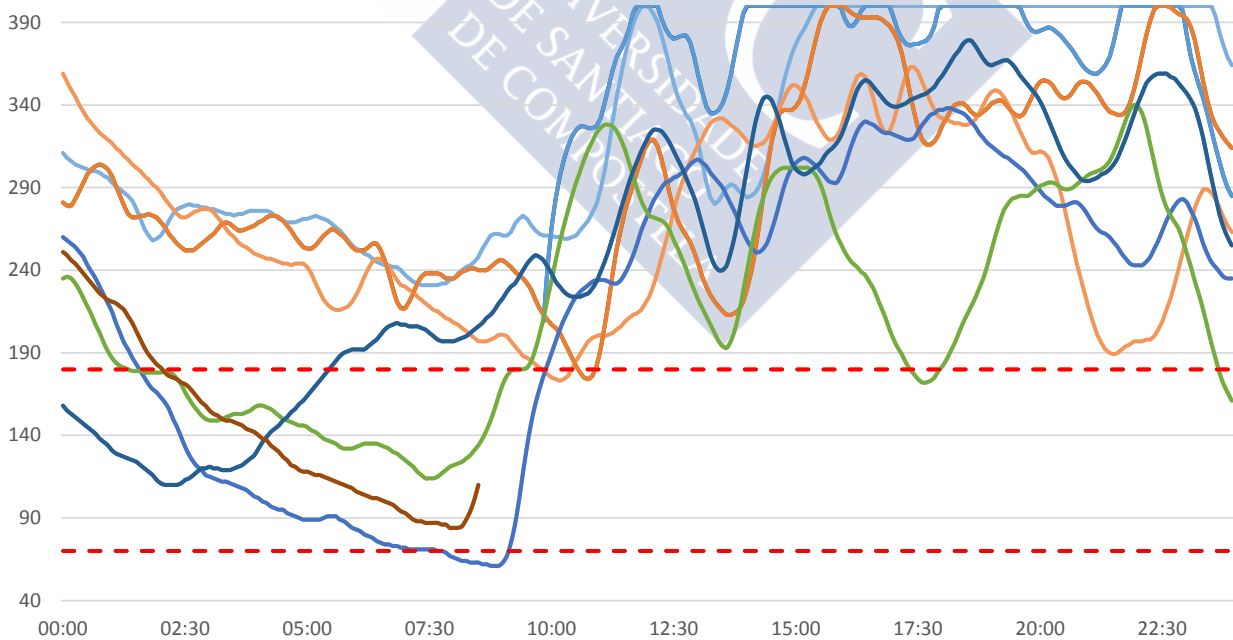


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 49

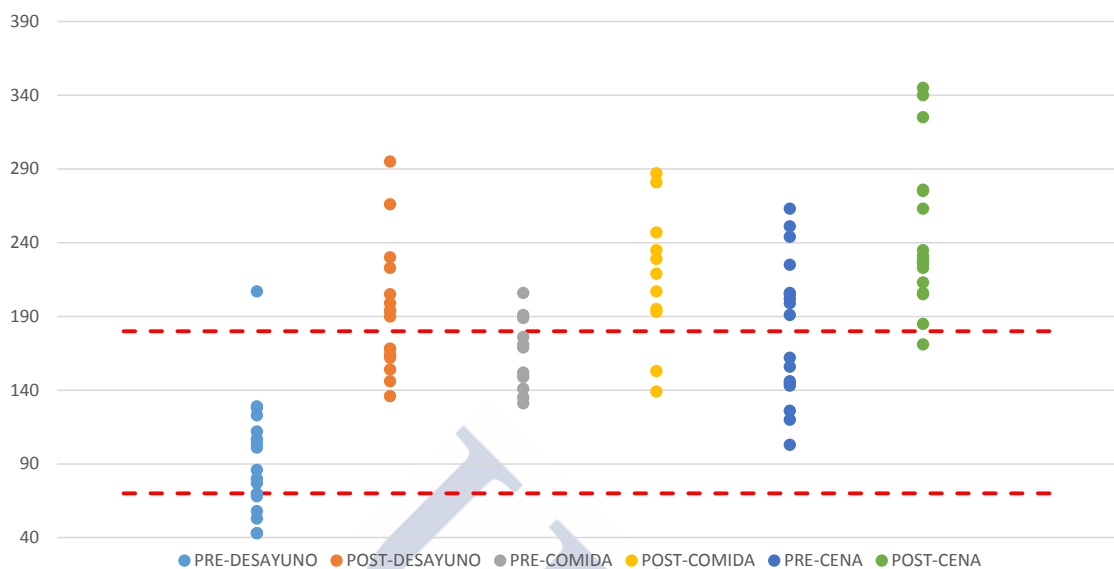


Registro estructurado de glucemia capilar.

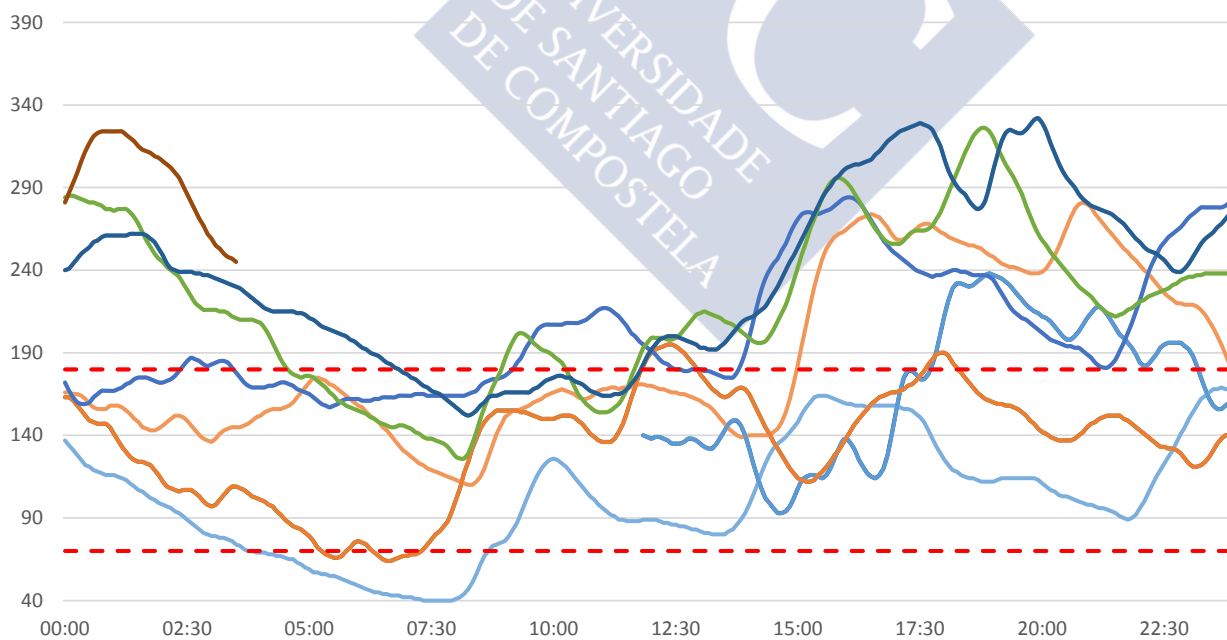


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 50

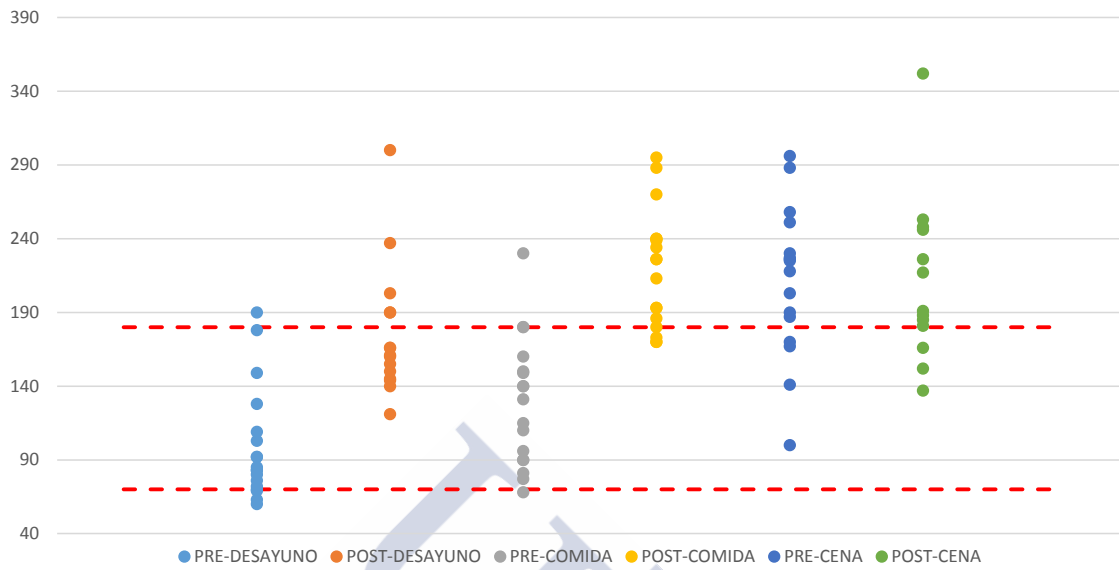


Registro estructurado de glucemia capilar.

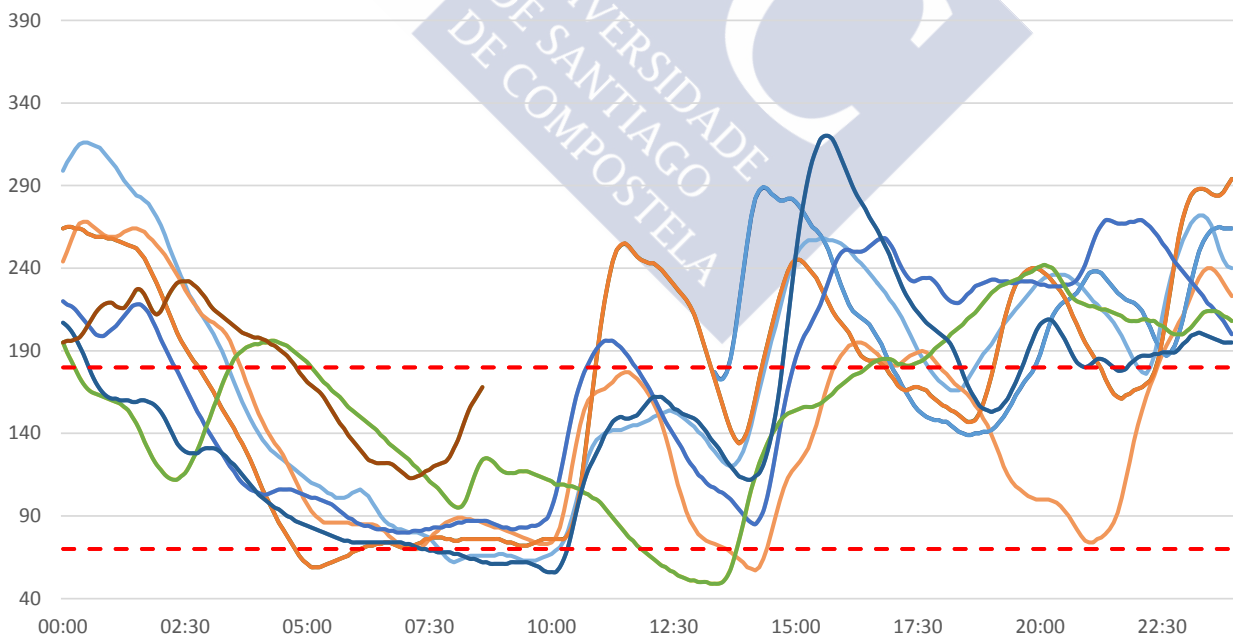


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 52

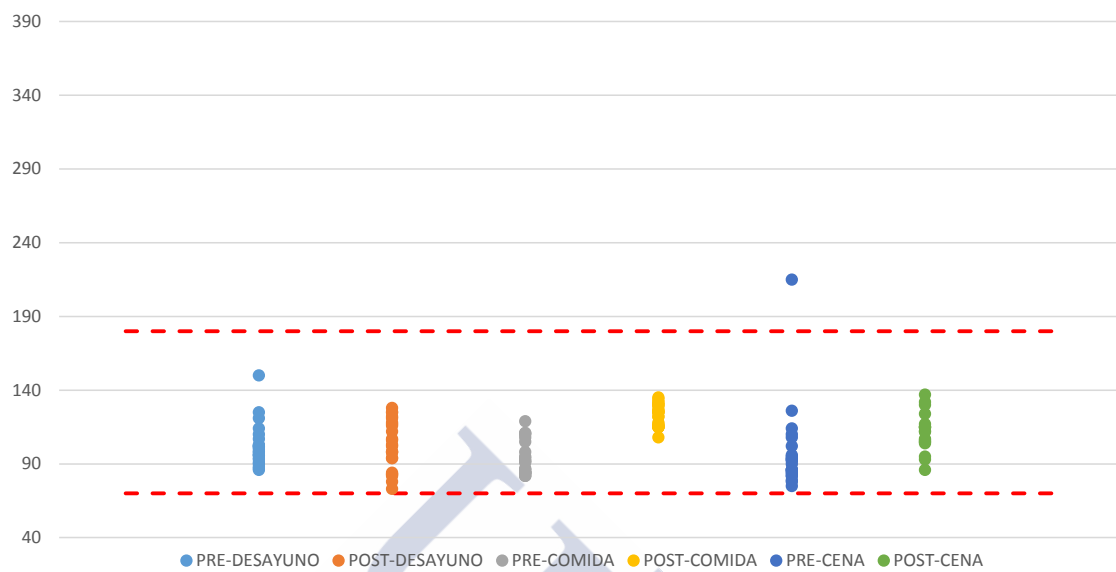


Registro estructurado de glucemia capilar.

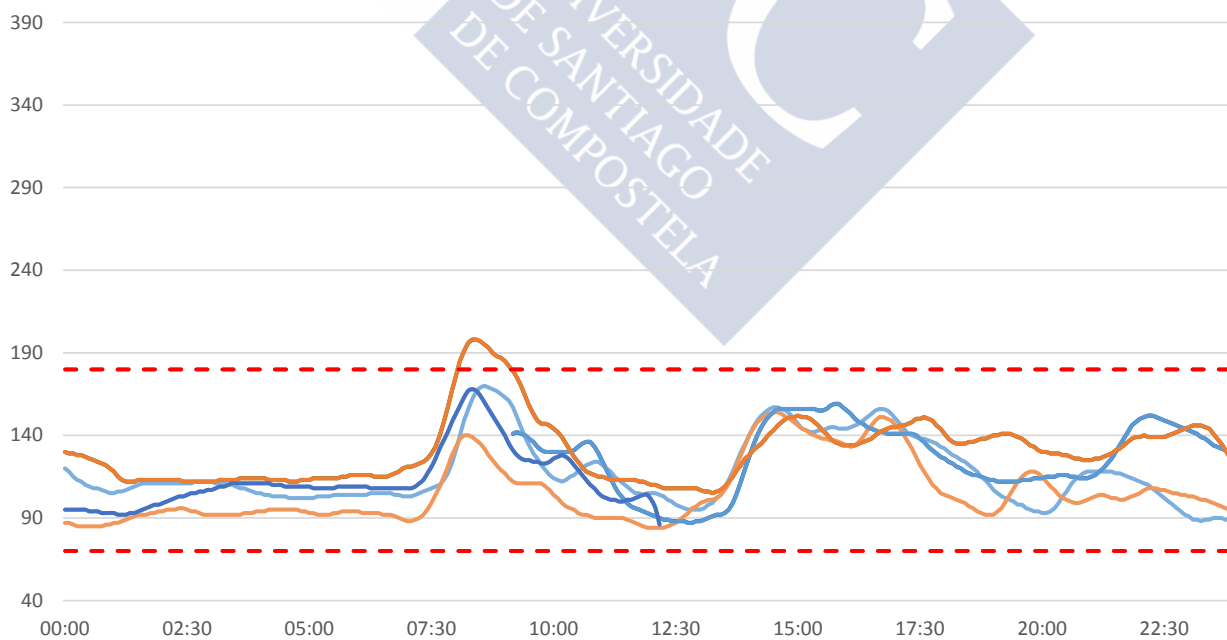


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 53

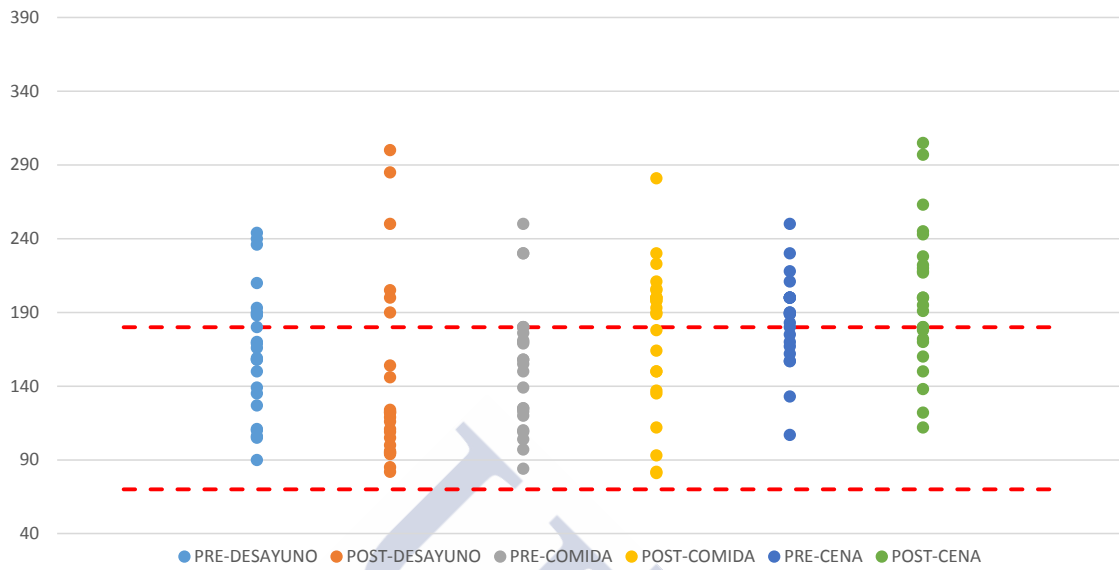


Registro estructurado de glucemia capilar.

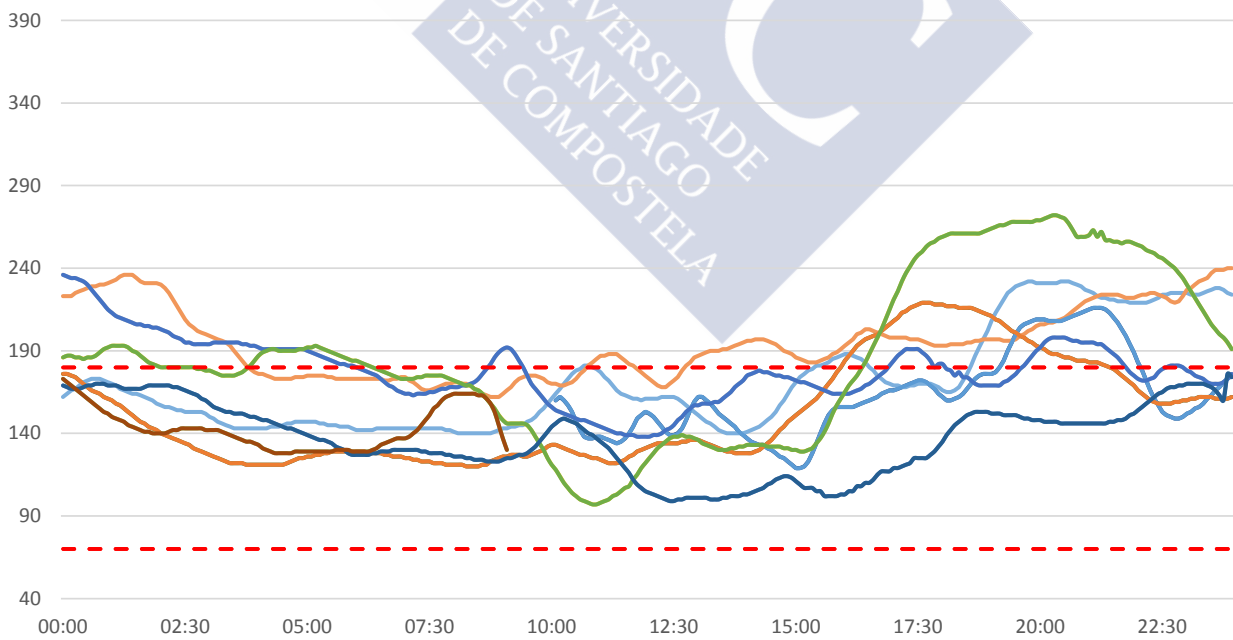


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 54

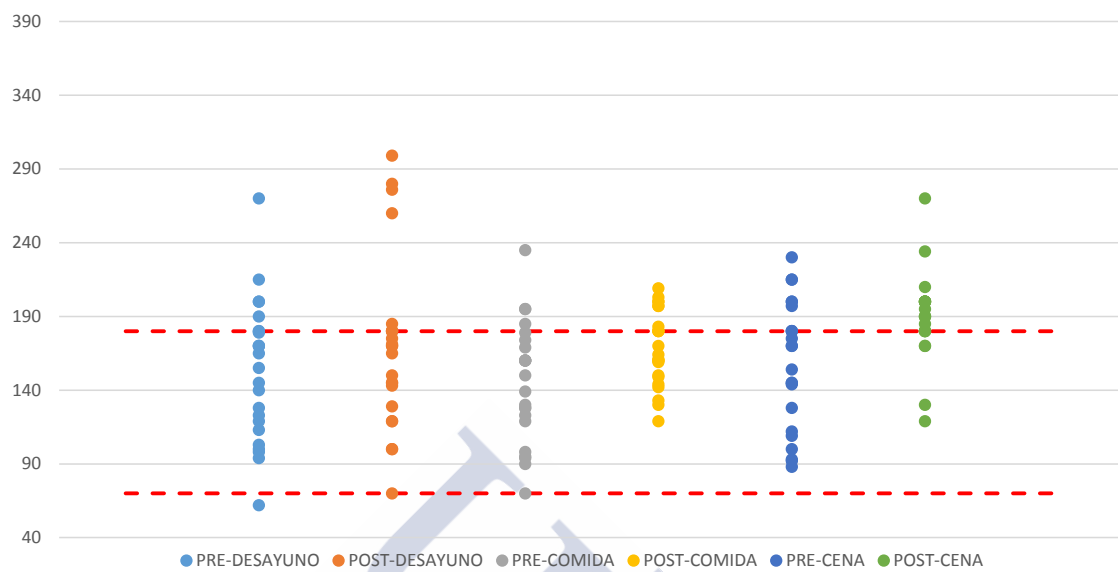


Registro estructurado de glucemia capilar.

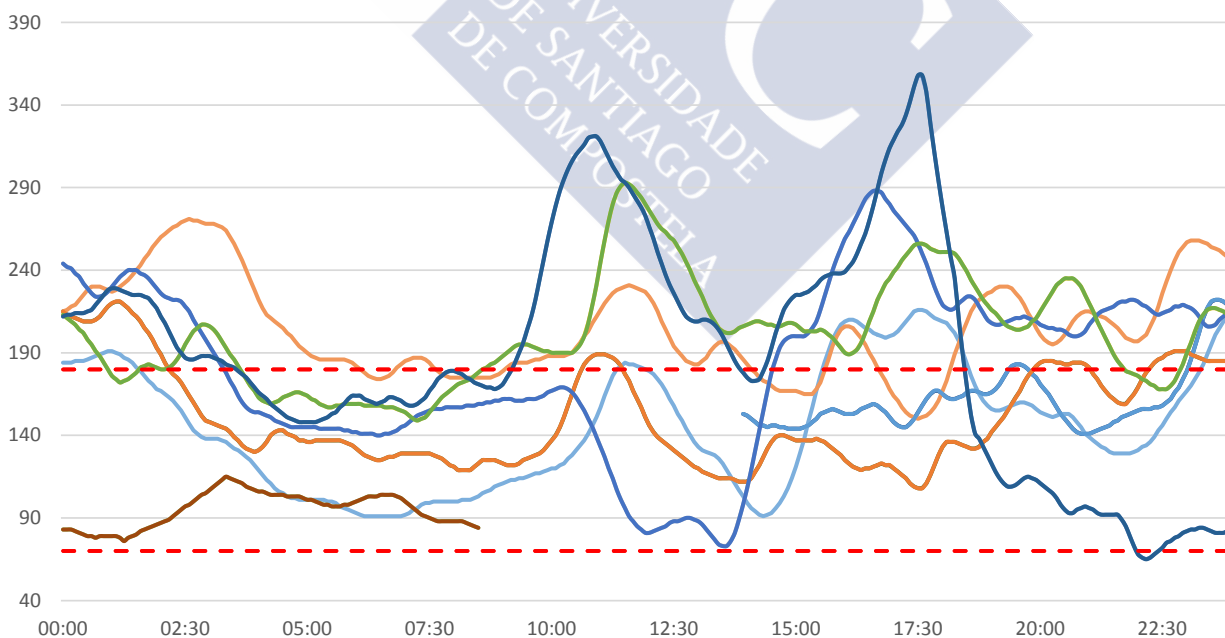


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 55

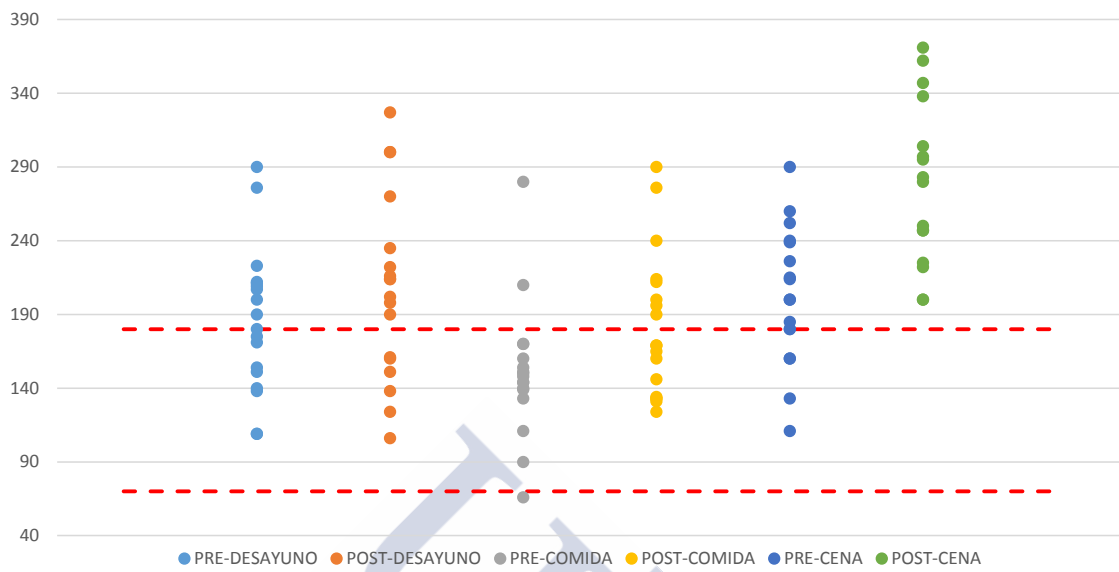


Registro estructurado de glucemia capilar.

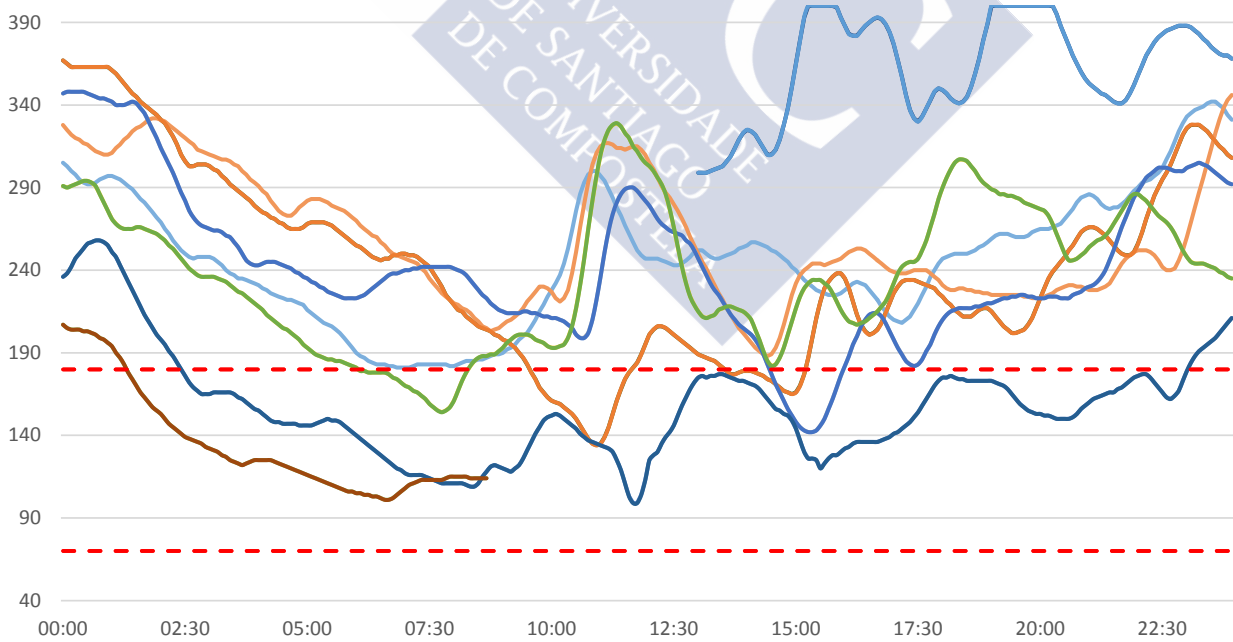


Monitorización continua de glucemia intersticial.

ID: 56



Registro estructurado de glucemia capilar.



Monitorización continua de glucemia intersticial.

### 5.1.4 Registro dietético

Los datos del registro dietético (de los pacientes que completaron el estudio) realizado durante la semana de monitorización (Tabla 9) muestran un consumo medio de 1958 Kcal.

En relación a la calidad de la dieta, la población estudiada presenta un consumo excesivo de alimentos ricos en proteínas y grasas (especialmente grasas saturadas y colesterol) y un déficit en la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono y fibra<sup>104</sup>.

Con respecto al consumo de alcohol 9 pacientes (21%) eran bebedores habituales realizando un consumo medio de 18,5 gr de etanol.

Un 45% de los pacientes que consumían alcohol de forma habitual sobrepasaban la cantidad diaria de etanol recomendada.

	MEDIA ± DE	
Energía (Kcal)	1958,8 ± 299,8	
Proteínas (g)	104,7 ± 16,4	
Lípidos (g)	79,9 ± 18,8	
Hidratos de Carbono (g)	196,4 ± 47,0	Recomendaciones EASD
Proteínas (%)	23	10-20
Lípidos (%)	37	25-35(<30 si sobrepeso)
Hidratos de Carbono (%)	40	45-60
Fibra (g)	19,9 ± 7,5	40
Colesterol (mg)	382,7 ± 171,8	<300
Ácidos Grasos Saturados (%)	11	<10
Ácidos Grasos Monoinsaturados (%)	17	10-20
Ácidos Grasos Polinsaturados (%)	6	≤10
Consumo de alcohol (g)*	18,5 ± 10,2	10(en mujeres) 20(hombres)

\*En los pacientes bebedores habituales de alcohol (n=9)

**Tabla 9:**  
**Resultados del registro dietético.**

### 5.1.5 Descripción de los datos por grupos de edad

Los datos de los pacientes separados por terciles en función de la edad se reflejan en la tabla 10.

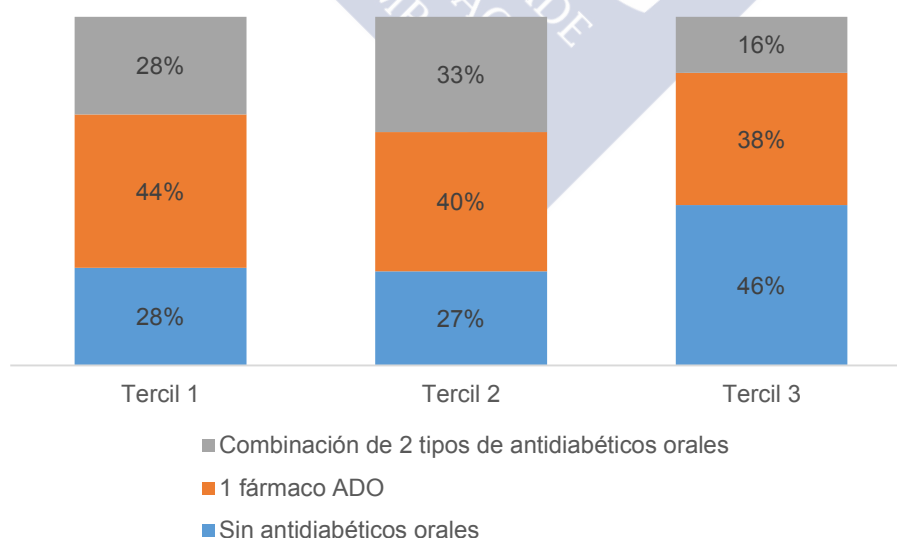
No existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad. Aunque podemos observar que:

- A medida que aumenta la edad disminuye el uso de los fármacos antidiabéticos orales (Figura 25).

- Con respecto al tratamiento con insulina (Figura 26) el uso de terapias que combinan insulina basal con análogos de insulina rápida aumentan en la franja de edad de los 56-64 y las mezclas de insulina estándar se concentran principalmente en los pacientes de mayor edad (tercil 3).

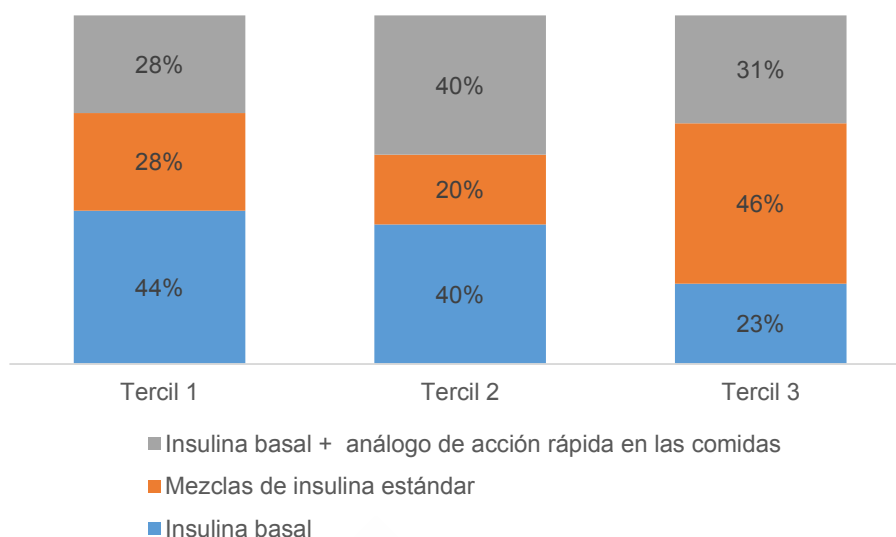
	MEDIA ± DE		
	Tercil 1 rango (años): 49-55	Tercil 2 rango (años): 56-64	Tercil 3 rango (años): 65-77
HbA1c fin del estudio (%)	8,0 ± 1,3	7,3 ± 0,9	7,7 ± 1,4
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	9,6 ± 7,9	11,5 ± 6,9	15,2 ± 7,9
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,1 ± 3,9	33,1 ± 3,4	31,7 ± 2,5

**Tabla 10:**  
**Datos clínicos separados por edad.**



**Figura 25:**  
**Tratamiento (antidiabéticos orales) separados por edad.**

Tercil 1 pacientes con edades comprendidas entre los 49 y 55 años; tercil 2 pacientes con edades comprendidas entre los 56 y 64 años; tercil 3 pacientes con edades comprendidas entre los 67 y 77 años.



**Figura 26:**  
**Tratamiento (insulina) separados por edad.**

Tercil 1 pacientes con edades comprendidas entre los 49 y 55 años; tercil 2 pacientes con edades comprendidas entre los 56 y 64 años; tercil 3 pacientes con edades comprendidas entre los 67 y 77 años.

Con respecto al registro dietético (Tabla 11), aunque no existan diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad, podemos observar que en los terciles 2 y 3 existen más consumidores habituales de alcohol y conforme aumenta la edad la cantidad de etanol(g) ingerida es mayor.

	MEDIA ± DE		
	Tercil 1 rango (años): 49-55	Tercil 2 rango (años): 56-64	Tercil 3 rango (años): 65-77
Energía (Kcal)	1964,0 ± 376,8	1906,2 ± 185,3	2013,8 ± 326,3
Proteínas (g)	110,4 ± 14,5	97,0 ± 14,9	107,4 ± 17,6
Lípidos (g)	80,8 ± 20,5	77,2 ± 19,4	82,0 ± 17,4
Hidratos de Carbono (g)	192,8 ± 67,8	198,3 ± 30,1	198,1 ± 38,5
Proteínas (%)	24	21	23
Lípidos (%)	37	37	36
Hidratos de Carbono (%)	39	42	41
Fibra (g)	19,9 ± 8,3	19,6 ± 6,7	20,2 ± 8,1
Colesterol (mg)	352,6 ± 170,9	377,9 ± 174,6	420,7 ± 176,3
Ácidos Grasos Saturados (g)	9,8 ± 4,3	9,5 ± 4,7	11,0 ± 4,5
Ácidos Grasos Monoinsaturados (g)	16,5 ± 4,5	15,2 ± 2,8	18,1 ± 5,1
Ácidos Grasos Polinsaturados (g)	5,8 ± 3,1	6,3 ± 4,1	5,0 ± 2,2
Bebedores habituales (n)	1	4	4
Bebedores habituales etanol (g)	12	15,1 ± 7,6	23,7 ± 12,5

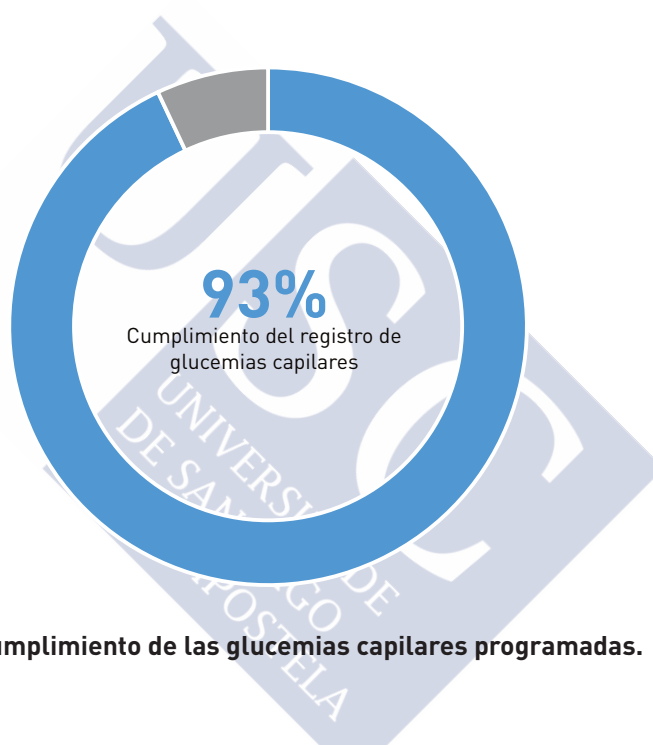
**Tabla 11:**  
**Datos del registro dietético separados por edad.**

## 5.2 Glucemia capilar

### 5.2.1 Descripción global de los datos

De las 144 determinaciones de glucemia capilar programadas a cada paciente en las 8 semanas de observación se realizaron un promedio de 134 (93%) determinaciones por paciente (Figura 27), obteniéndose un total de 5642 registros de glucemia capilar durante los 2 meses de observación.

Los resultados globales obtenidos en las 2 semanas de registro de glucemia capilar se reflejan en la tabla 12.



**Figura 27:**  
Porcentaje de cumplimiento de las glucemias capilares programadas.

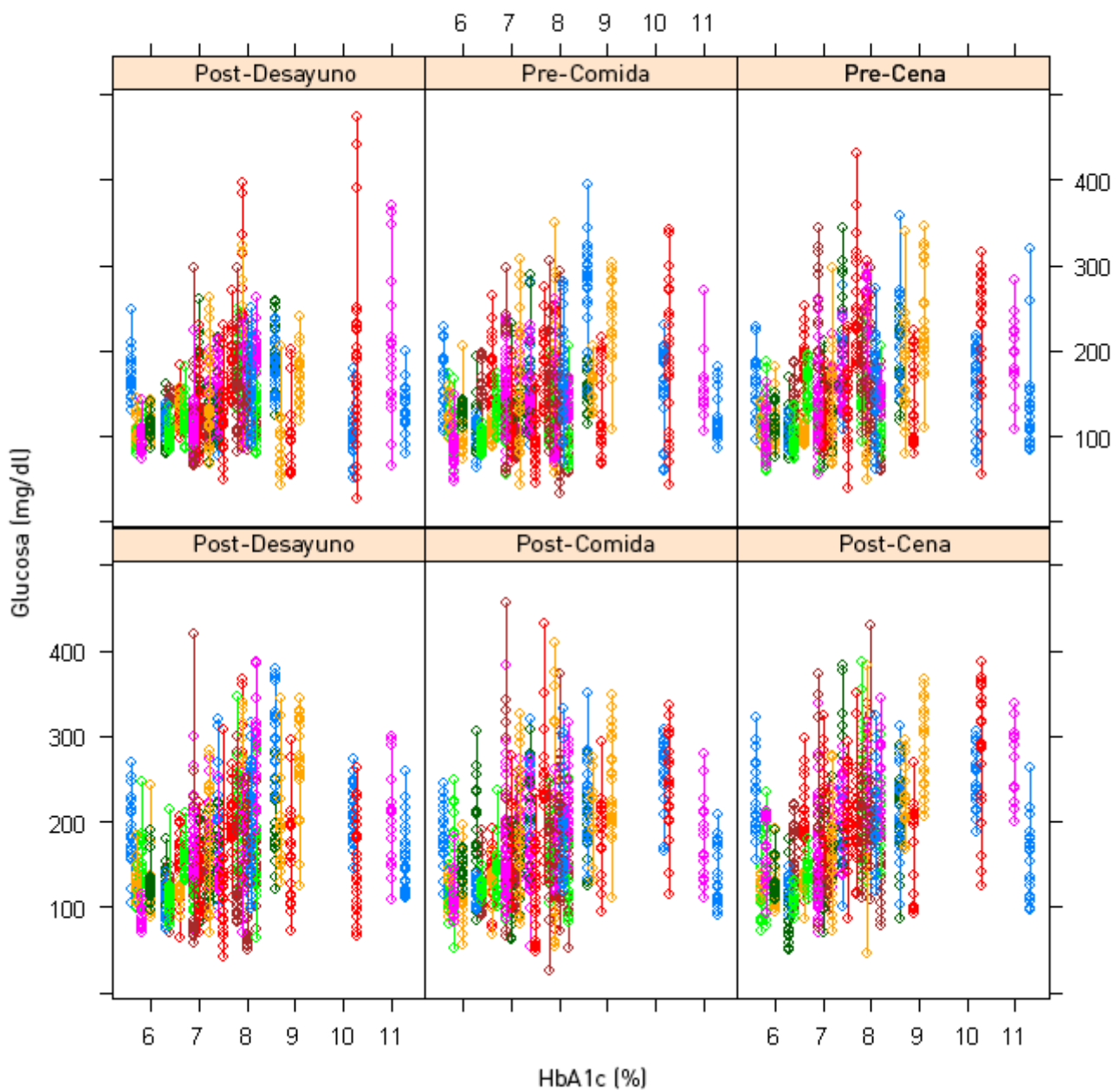
N	42
Mediciones de glucemia capilar por paciente (nº)	134,3
Glucemia Media (mg/dl)	164,4
Desviación Estándar (mg/dl)	48,7
Valores por debajo de 70 mg/dl (%)	1,8
Valores entre 70 y 180 mg/dl (%)	63,7
Valores por encima de 180 mg/dl (%)	34,4

**Tabla 12:**  
Datos globales del registro estructurado de glucemias capilares.

En la figura 28 se muestran las glucemias capilares de todos los sujetos (cada paciente está representado por un color) separados por momentos del día y ordenados por HbA1c

Si relacionamos los datos de glucemia capilar obtenidos por cada paciente en los diferentes momentos del día con su HbA1c (Figura 28) podemos observar que en la mayoría de los registros existe una relación directa entre glucemia capilar y los niveles de HbA1c.

Sin embargo, hay pacientes con excursiones similares en sus glucemias capilares que presentan niveles de HbA1c muy diferentes.



**Figura 28:**  
Relación de los registros de glucemia capilar en los diferentes momentos del día con la HbA1c.

## 5.2.2 Análisis por grupos de variabilidad glucémica

En la tabla 13 y la figura 29 se pueden observar la media de la HbA1c y los datos obtenidos en el registro de glucemia capilar agrupados por terciles de variabilidad glucémica (medida como coeficiente de variación).

El tercil 1 agrupa los pacientes con variabilidad baja, el tercil 2 los pacientes con variabilidad media y el tercil 3 los pacientes con variabilidad alta.

	MEDIA ± DE			p
	Tercil 1 Variabilidad baja	Tercil 2 Variabilidad media	Tercil 3 Variabilidad alta	
HbA1c (%)	7,2 ± 0,9	7,8 ± 1,3	8,0 ± 1,3	0,219
Glucemia media (mg/dl)	151 ± 35	173 ± 36	169 ± 26	0,193
Edad (años)	62,4 ± 7,2	63,6 ± 9,4	57,6 ± 5,7	0,096
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	11,1 ± 8,2	11,8 ± 8,0	13,1 ± 7,1	0,801
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33,5 ± 3,0	32,1 ± 3,7	29,3 ± 3,5	0,008
Valores por encima de 180 mg/dl (%)	21,1	41,9	40,5	0,03
Valores por debajo de 70 mg/dl (%)	0,2	1,0	4,0	< 0,001
Eventos de hiperglucemia por paciente (n°)	56,9 ± 40,7	79,4 ± 37,8	68,6 ± 25,0	0,249
Eventos hipoglucemia por paciente (n°)	0,3 ± 0,6	1,4 ± 2,2	5,1 ± 4,9	0,001

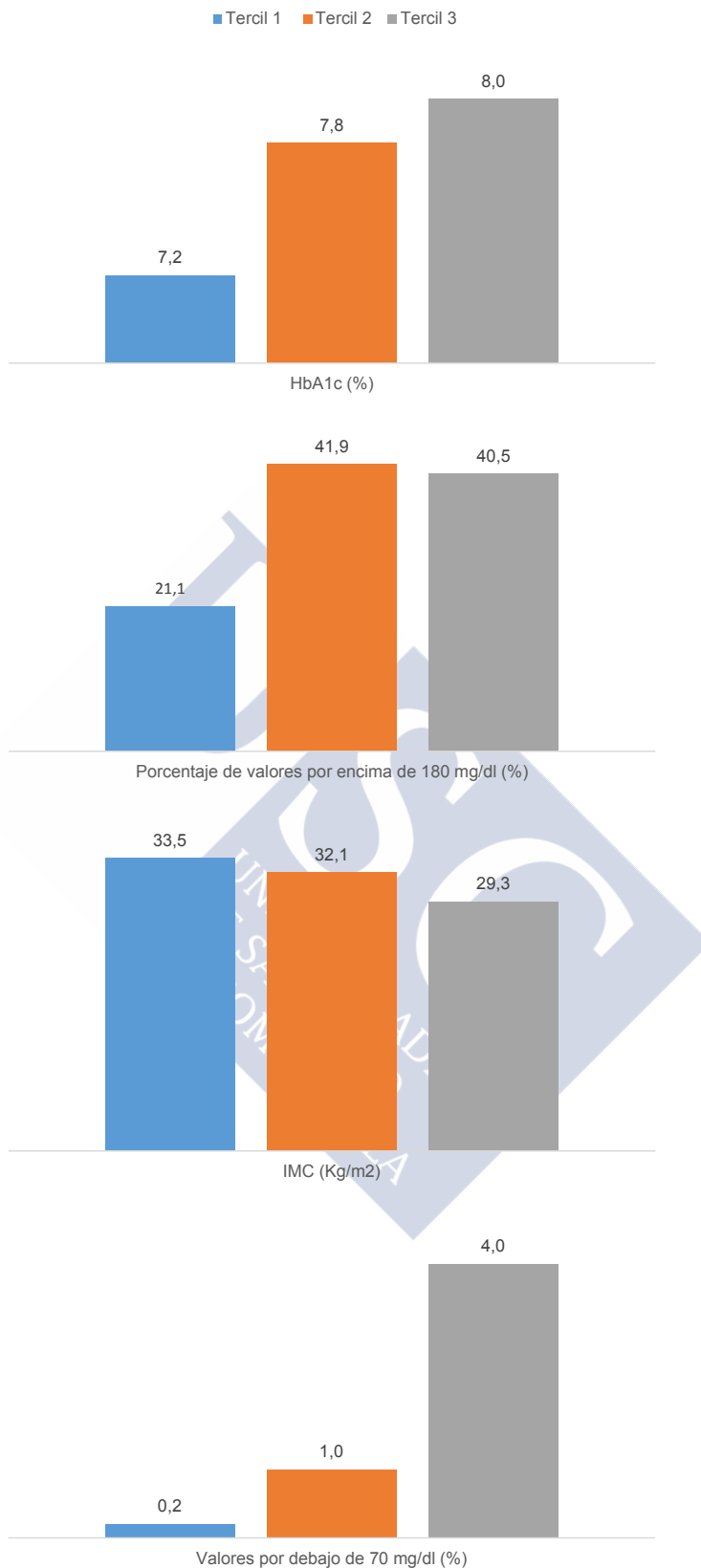
**Tabla 13:**  
**Registro de glucemia capilar. Terciles de variabilidad glucémica.**

Datos clínicos, registro de glucemia capilar y significación estadística de la diferencia entre los grupos.

Conforme aumenta la variabilidad glucémica (Figura 29) se produce:

- Mayor porcentaje de valores en hiperglucemia (p=0,03)
- Mayor porcentaje de valores en hipoglucemia (p < 0,001)
- Mayor número de episodios de hipoglucemia por paciente (p=0,001)

Con respecto al IMC la variabilidad glucémica es mayor en pacientes con el IMC más bajo (p=0,008).



**Figura 29:** Registro de glucemia capilar. HbA1c, hiperglucemia ,hipoglucemia e IMC separadas por variabilidad glucémica.

El tercil 1 corresponde al grupo de pacientes con los variabilidad glucémica baja; el tercil 2 corresponde al grupo de pacientes con los variabilidad glucémica baja; el tercil 3 al grupo de los pacientes con mayor variabilidad glucémica.

### 5.2.3 Episodios de hiperglucemia e hipoglucemia

En las figuras 30, 31 y 32 podemos ver la distribución de los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia a lo largo del día.

En la figura 32 se observa un aumento de la glucemia media a lo largo del día, especialmente en el periodo post-prandial

#### 5.2.3.1 Hiperglucemia:

Todos los pacientes presentaron al menos un episodio de hiperglucemia pre-prandial y la mayoría 39 (93%) presentaron también al menos 1 episodio de hiperglucemia post-prandial.

De las variables clínicas analizadas (edad, sexo, IMC, HbA1c, tiempo de evolución de la DM2 y tipo de tratamiento), sólo los niveles elevados de HbA1c se asociaron significativamente con la aparición de episodios de hiperglucemia ( $p < 0.001$ )

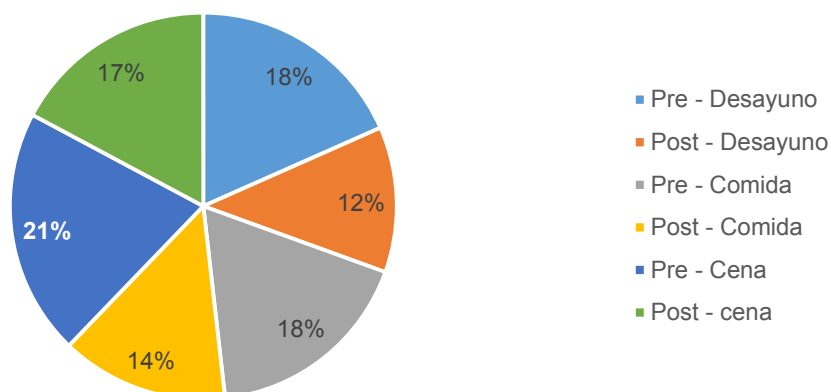
En relación a los momentos del día en el que existe un mayor porcentaje de valores de hiperglucemia en la figura 30 se puede observar que la pre-cena es el momento del día en el que el porcentaje de episodios de hiperglucemia es mayor (21%).

#### 5.2.3.2 Hipoglucemia

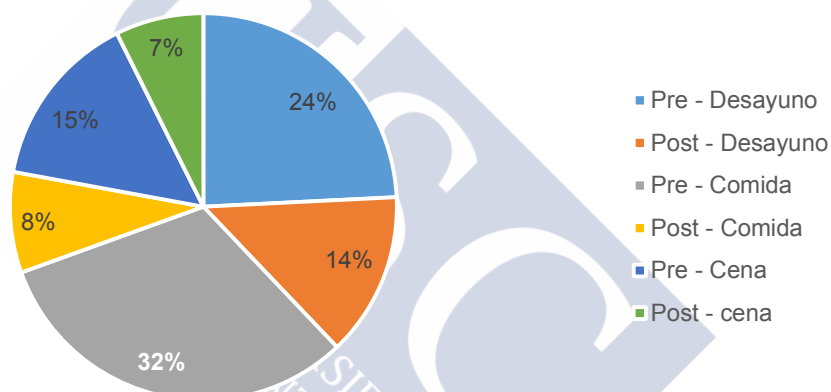
20 pacientes (48%) presentaron al menos un episodio de hipoglucemia capilar.

De las variables clínicas estudiadas, sólo el IMC se encuentra asociado significativamente a la hipoglucemia ( $p = 0,001$ ), existiendo un mayor número de episodios de hipoglucemia en individuos con el IMC más bajo.

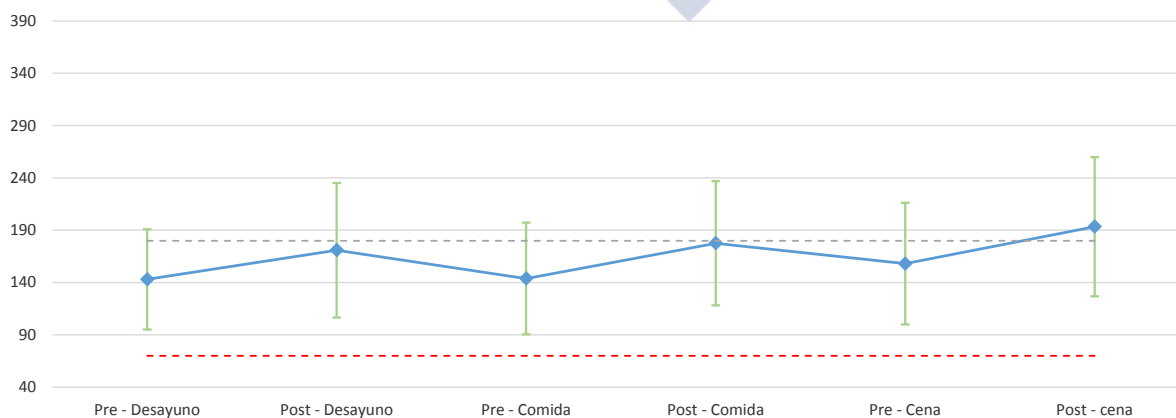
En relación a los momentos del día en el que existe un mayor porcentaje de valores capilares por debajo de 70 mg/dl en la figura 31 podemos ver que el momento pre-comida, seguido del pre-desayuno son los momentos del día en el que el porcentaje de episodios de hipoglucemia es mayor (32% y 24% respectivamente).



**Figura 30:**  
Registro de glucemia capilar. Porcentaje de valores de hiperglucemia en los diferentes momentos del día.



**Figura 31:**  
Registro de glucemia capilar. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.



**Figura 32:**  
Registro de glucemia capilar. Día modal.  
Glucemia media y DE de los valores de glucemia capilar en los diferentes momentos del día.

## 5.3 Monitorización continua de glucemia intersticial

### 5.3.1 Relación de los datos de glucemia intersticial con la calibración de glucemia capilar

La diferencia media absoluta (%DAM) entre los datos del sensor y la calibración de glucemia capilar de los 42 registros fue  $11,1 \pm 4,4\%$ . Este valor se encuentra en el valor óptimo de precisión que debe ser menor del  $28\%$ <sup>105</sup>.

De manera parecida la correlación media de los datos de glucemia capilar con la información obtenida por el sensor continuo de glucosa fue de  $r = 0,9 \pm 0,1$  este valor se encuentra en el valor óptimo de precisión que debe ser  $r >$  de  $0,79$ .

### 5.3.2 Descripción global de los datos

De las 42 monitorizaciones continuas de glucemia realizadas 7 (17%) no se completaron con éxito por diferentes causas:

- 3 pacientes (7%) no aportaron datos suficientes para la calibración del sensor.
- 2 sensores (5%) se despegaron de la piel durante la prueba.
- 2 sensores (5%) perdieron de señal durante la prueba.

De las 42 monitorizaciones de glucemia intersticial la duración media de los registros fué de  $5,8 \pm 1,4$  días.

Los resultados globales obtenidos en la semanas del registro de glucemia capilar intersticial se reflejan en la tabla 14.

N	42
Mediciones de glucemia intersticial por paciente (nº)	1687,9
Glucemia Media (mg/dl)	164,3
Desviación Estándar (mg/dl)	47,4
Valores por debajo de 70 mg/dl(%)	1,3
Valores entre 70 y 180 mg/dl (%)	65,2
Valores por encima de 180 mg/dl (%)	33,5

**Tabla 14:**  
Datos globales obtenidos de la monitorización continua de glucemia.

### 5.3.3 Análisis por grupos de variabilidad glucémica

En la tabla 15 y la figura 33 se pueden observar la media de la HbA1c y los datos obtenidos en el registro de glucemia intersticial separados por terciles de variabilidad glucémica (medida como coeficiente de variación).

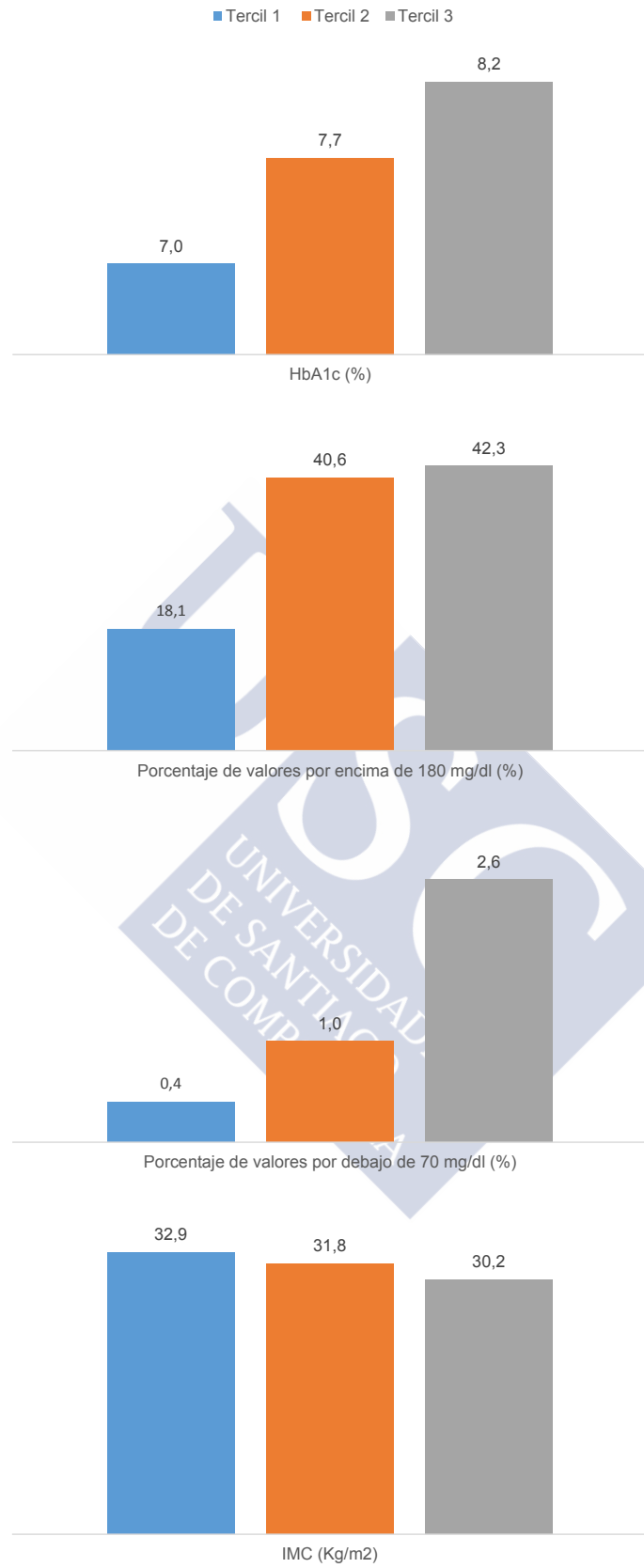
El tercil 1 agrupa los pacientes con variabilidad baja, el tercil 2 los pacientes con variabilidad media y el tercil 3 los pacientes con variabilidad alta.

Conforme aumenta la variabilidad glucémica se produce un aumento significativo de la HbA1c ( $p=0,033$ ), porcentaje de valores en hipoglucemia ( $p=0,01$ ) y número de eventos de hipoglucemia ( $p=0,015$ ). (Tabla 15)

	MEDIA ± DE			p
	Tercil 1 Variabilidad baja	Tercil 2 Variabilidad media	Tercil 3 Variabilidad alta	
HbA1c (%)	7,0 ± 0,9	7,7 ± 1,4	8,2 ± 1,0	0,033
Glucemia media (mg/dl)	146 ± 31	173 ± 39	175 ± 35	0,075
Edad (años)	60,9 ± 7,2	63,6 ± 7,8	59,1 ± 7,5	0,307
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	10,9 ± 8,2	12,8 ± 6,6	12,4 ± 8,3	0,79
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32,9 ± 3,0	31,8 ± 4,1	30,2 ± 3,4	0,161
Valores por encima de 180 mg/dl (%)	18,1	40,6	42,3	0,079
Valores por debajo de 70 mg/dl (%)	0,4	1,0	2,6	0,01
Eventos de hiperglucemia por paciente (n°)	20,4 ± 9,6	26,9 ± 13,6	27,6 ± 9,3	0,213
Eventos hipoglucemia por paciente (n°)	0,4 ± 0,6	1,5 ± 2,0	3,6 ± 2,7	0,015

**Tabla 15:**  
**Monitorización continua de glucemia. Terciles de variabilidad glucémica.**

Datos clínicos, registro de glucemia capilar y significación estadística de la diferencia entre los grupos.



**Figura 33:** Monitorización continua de glucemia. HbA1c, hiperglucemia, hipoglucemia e IMC separadas por variabilidad glucémica.

El tercil 1 corresponde al grupo de pacientes con los variabilidad glucémica baja; el tercil 2 corresponde al grupo de pacientes con los variabilidad glucémica baja; el tercil 3 al grupo de los pacientes con mayor variabilidad glucémica.

### 5.3.4 Episodios de hiperglucemia e hipoglucemia

En las figuras 34, 35 y 36 podemos ver la distribución de los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia a lo largo del día.

En la figura 36 se observa una disminución de la glucemia media intersticial en el periodo nocturno. Durante el día se registra un aumento de los valores de glucemia en el post-desayuno y desde la post-comida hasta la post-cena.

#### 5.3.4.1 Hiperglucemia:

Todos los pacientes presentaron al menos un episodio de hiperglucemia pre-prandial y post-prandial durante el tiempo que estuvieron monitorizados.

De las variables clínicas analizadas (edad, sexo, IMC, HbA1c, tiempo de evolución de la DM2 y tipo de tratamiento), sólo los niveles elevados de HbA1c se asociaron significativamente con la aparición de episodios de hiperglucemia ( $p < 0.001$ ).

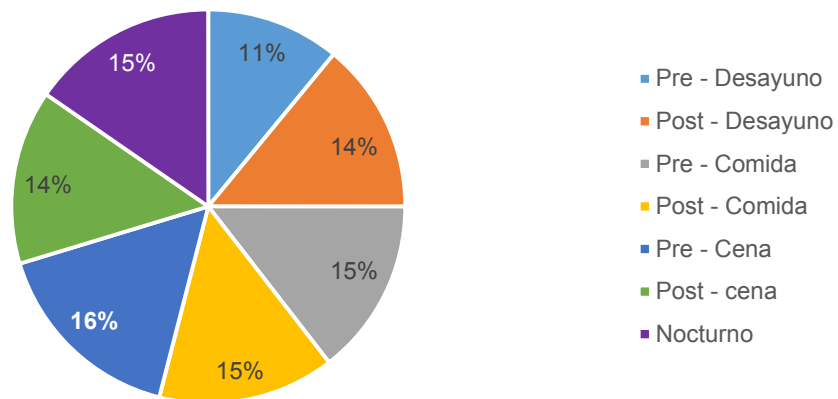
En relación a los momentos del día en el que existe un mayor porcentaje de valores de hiperglucemia, en la figura 34 se puede observar que los episodios de hiperglucemia se reparten a lo largo del día de forma similar, siendo el momento pre-cena el que tiene un porcentaje mayor (16%).

#### 5.3.4.2 Hipoglucemia

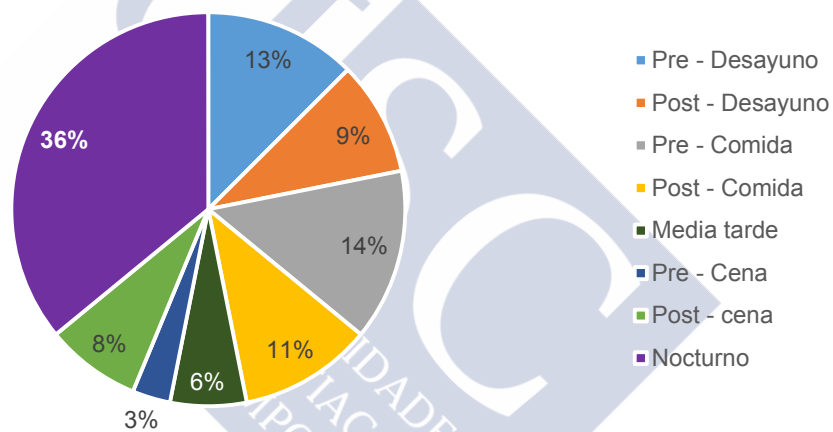
Del total de la muestra, 25 pacientes (60%) presentaron al menos un episodio de hipoglucemia intersticial.

De las variables clínicas estudiadas, solo el IMC se encuentra asociado significativamente a la hipoglucemia ( $p = 0.002$ ), existiendo un mayor número de episodios de hipoglucemia en individuos con el IMC más bajo.

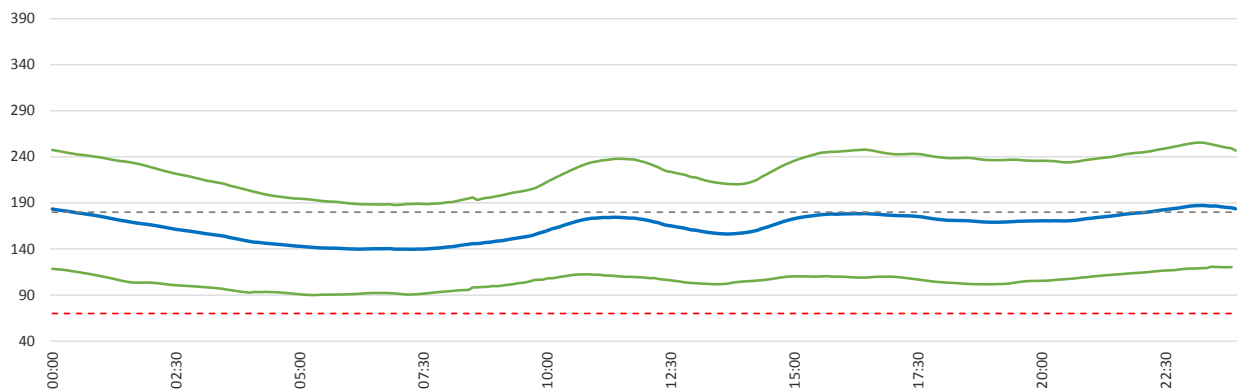
En relación a los momentos del día en el que existe un mayor porcentaje de valores capilares por debajo de 70 mg/dl, en la figura 35 podemos ver que el periodo nocturno es el que presenta un mayor porcentaje de valores por debajo de 70 mg/dl.



**Figura 34:** Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hiperglucemia en los diferentes momentos del día.



**Figura 35:** Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.



**Figura 36:** Monitorización continua de glucemia. Día modal.

Glucemia media y DE de los valores de glucemia intersticial cada 5 minutos a lo largo de las 24 horas del día.

## 5.4 Comparación de los resultados de glucemia capilar e intersticial

No existen diferencias significativas entre la glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia con respecto a glucemia media, desviación estándar porcentaje de valores por encima de 180 mg/dl y por debajo de 70 mg /dl. Dos meses de registro estructurado de glucemia capilar nos dan una información parecida a 1 semana de monitorización continua de glucemia intersticial en relación a resultados globales. (Tabla16)

	CAPILAR	INTERSTICIAL
Tiempo de medición (días)	56	6
Promedio de mediciones de glucemia por paciente (n°)	134,3	1687,9
Glucemia Media (mg/dl)	164,4	164,3
Desviación Estándar (mg/dl)	48,7	47,4
Valores por debajo de 70 mg/dl(%)	1,8	1,3
Valores entre 70 y 180 mg/dl (%)	63,7	65,2
Valores por encima de 180 mg/dl (%)	34,4	33,5

**Tabla 16: Datos globales.**

**Registro de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.**

Comparación de los datos obtenidos mediante el registro de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia.

Si comparamos el número de eventos de hiperglucemia e hipoglucemia registrados en relación al número de registros totales con los 2 métodos podemos ver como la monitorización registra un mayor porcentaje de episodios de hiperglucemia ( $p=0,047$ ) e hipoglucemia ( $p=0,016$ ). (Tabla 17)

Si nos centramos en los momentos del día, existe una diferencia significativa entre la GC y la MCG en:

- Porcentaje de eventos de hiperglucemia detectados en los períodos post-desayuno ( $p=0,001$ ) post-comida ( $p=0,017$ ) y nocturno ( $p<0,001$ ).
- Porcentaje de eventos de hipoglucemia detectados en el periodo nocturno ( $p=0,001$ ). (Tabla 17)

De 245 periodos nocturnos examinados mediante la monitorización continua de glucemia encontramos que en 24 (9,8%) de éstos existió un evento de hipoglucemia nocturna.

	Registros (n)		Eventos de hiperglucemia (%)		p	Eventos de hipoglucemia (%)		p
	GC	MCG	GC	MCG		GC	MCG	
Totales	5642	1715	50,8	61,1	0,047	1,7	3,8	0,016
Pre-desayuno	964	245	54,7	46,9	0,254	2,4	3,3	0,826
Post-desayuno	929	245	37,6	60,0	0,001	1,4	2,4	0,562
Pre-comida	953	245	53,1	62,0	0,192	3,1	3,7	0,489
Post-comida	927	245	43,4	62,0	0,017	0,9	2,9	0,140
Pre-cena	950	245	62,2	69,8	0,345	1,5	0,8	0,361
Post-cena	919	245	53,6	61,2	0,445	0,8	2,0	0,251
Nocturnos	0	245	0,0	65,7	<0,001	0,0	9,8	0,001

**Tabla 17:****Eventos registrados mediante glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.**

Porcentaje de eventos de hiperglucemia e hipoglucemia obtenidos en función de los registros totales de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.



## 5.5 Hipoglucemia

### 5.5.1 Detección de episodios de hipoglucemia

En la figura 37 se muestran los pacientes con episodios de hipoglucemia detectados mediante los 2 métodos de análisis.

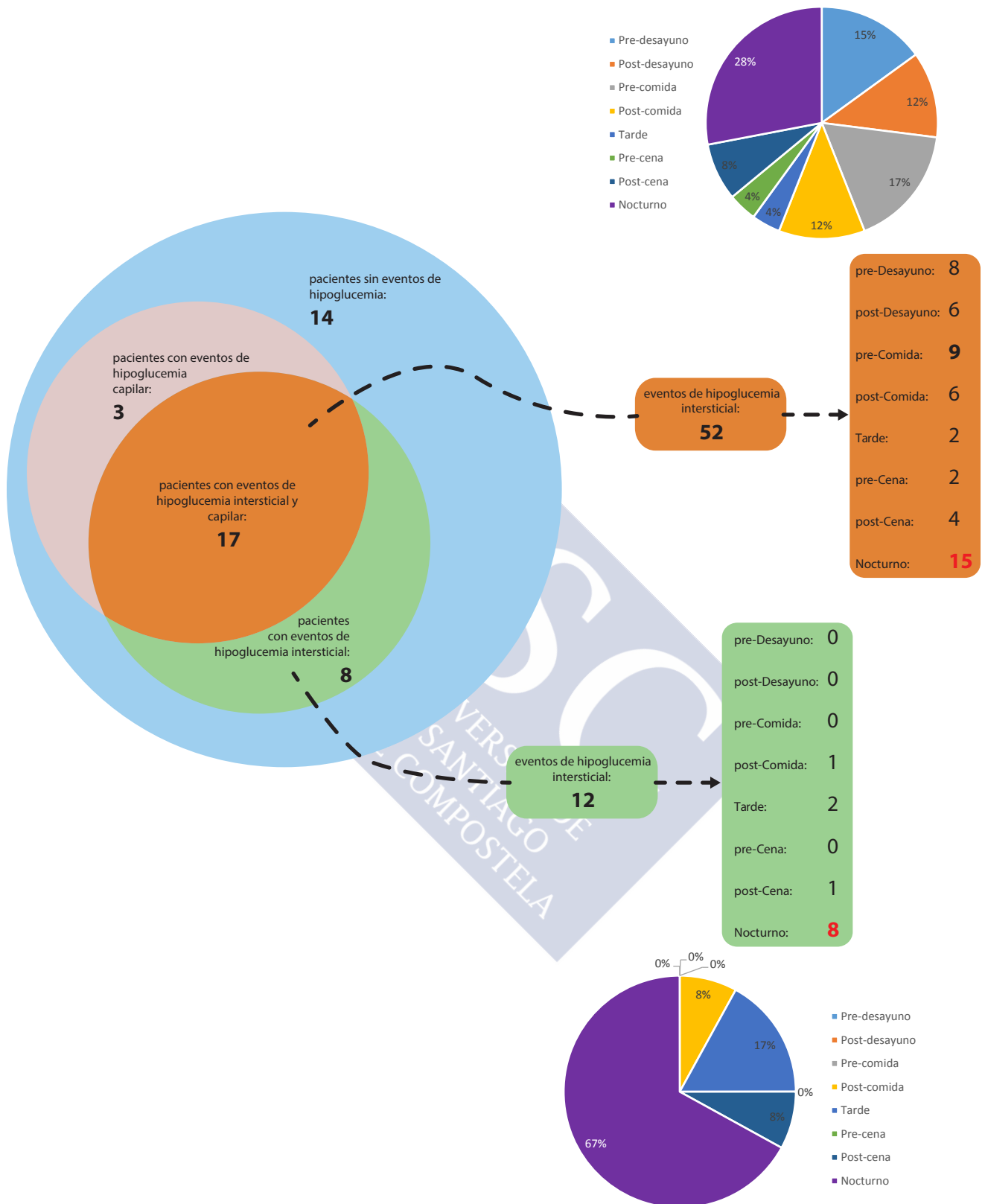
De los 42 pacientes que completaron el estudio 28 (67%) registraron algún evento de hipoglucemia capilar y/o intersticial.

De los 28 sujetos con episodios de hipoglucemia:

- 3 (11%) registraron eventos de hipoglucemia en el registros de GC únicamente.
- 8 (29%) registraron eventos de hipoglucemia en la MCG únicamente.
- 17 (60%) registraron eventos de hipoglucemia con los 2 métodos.

Si nos centramos en aquellos pacientes que no registraron ningún episodio de hipoglucemia durante los 2 meses de registro estructurado de glucemia capilar pero sí presentaron episodios de hipoglucemia en la monitorización de glucemia intersticial, podemos observar que la mayoría de los eventos registrados se producían durante la noche (67%) y la tarde (17%). (Figura 37)

Si comparamos el grupo de pacientes que registraron episodios de hipoglucemia únicamente en la monitorización con los pacientes que registraron hipoglucemias con los dos métodos podemos observar que aquellos pacientes que únicamente detectaron la hipoglucemia mediante la monitorización presentan un mejor control metabólico, valores de glucemia capilar más bajos y menor variabilidad glucémica. En relación al tratamiento, este grupo de pacientes presentó un mayor porcentaje de insulina basal (50%) y de combinación de dos antidiabéticos orales (50%).(Figura 38 y tabla 18)



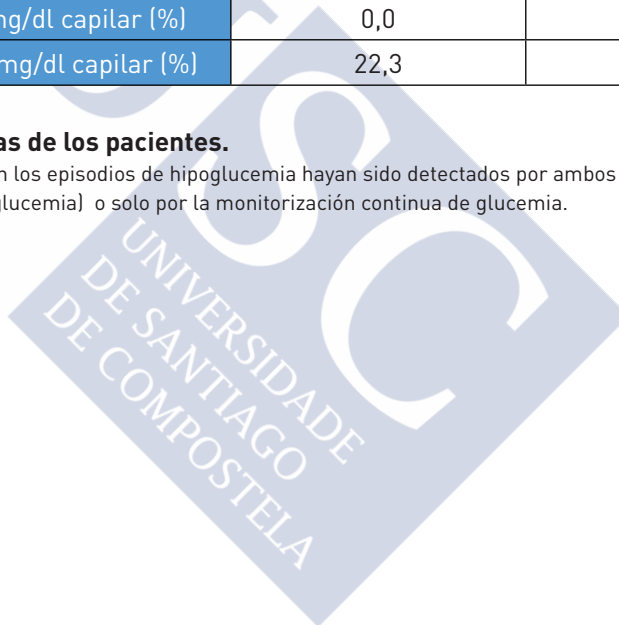
**Figura 37:** Eventos de hipoglucemia detectados mediante el registro de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia.

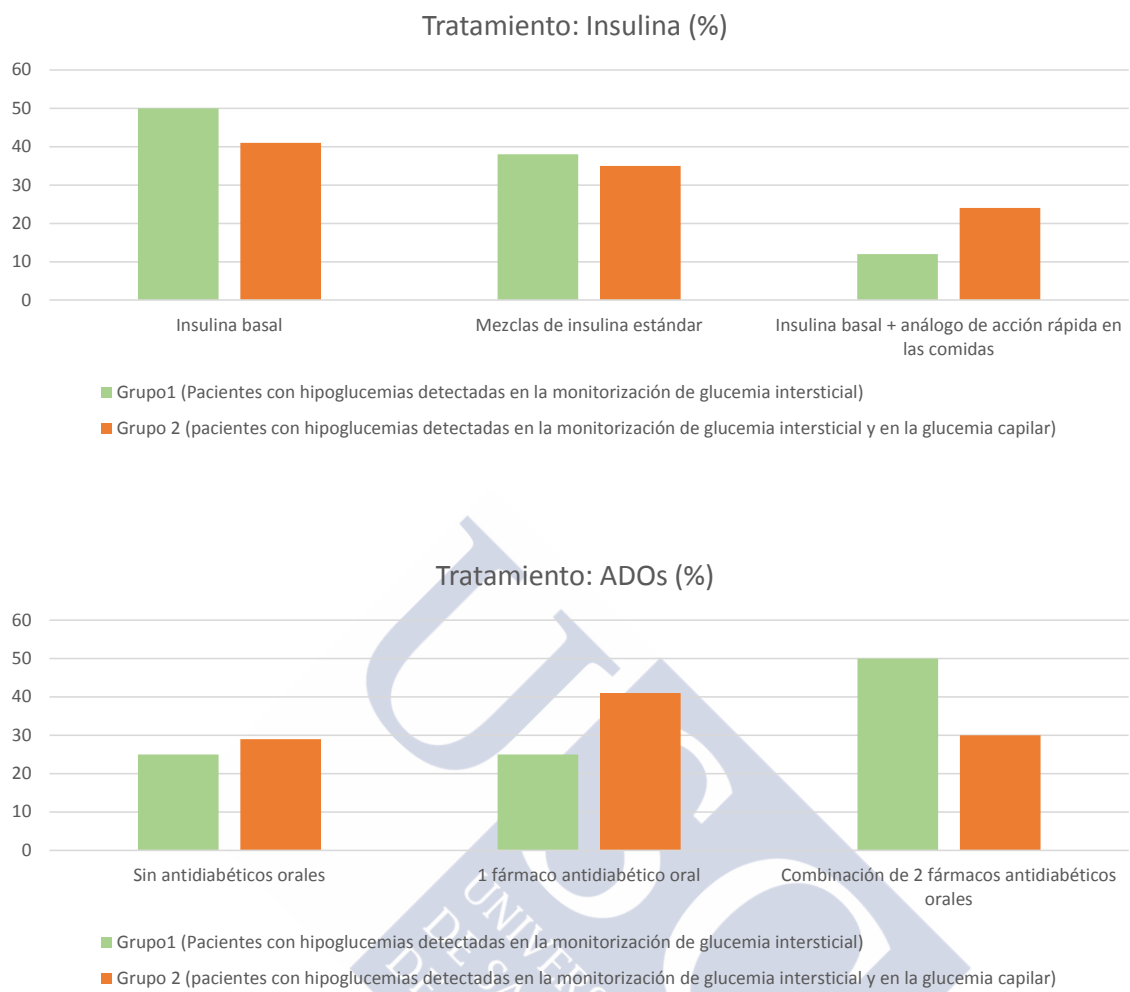
Eventos de hipoglucemia registrados y momentos del día en los que se producen.

	Pacientes que presentaron eventos de hipoglucemia detectados solamente en la MCG	Pacientes que presentaron eventos de hipoglucemia detectados en la MCG y en el registro de GC
Pacientes (nº)	8	17
Sexo hombre/mujer (%)	41/59	50/50
HbA1c2 (%)	7,2 ± 1,2	7,7 ± 1,4
Edad (años)	58,9 ± 9,4	59,5 ± 7,0
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	12,5 ± 8,5	12,5 ± 7,6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33,3 ± 3,1	29,1 ± 2,9
Glucemia media intersticial (mg/dl)	155 ± 37	159 ± 29
Glucemia media capilar (mg/dl)	136 ± 38	170 ± 43
Coeficiente de variación capilar (%)	24,0	34,4
Coeficiente de variación intersticial (%)	27,6	32,6
Valores por debajo de 70 mg/dl intersticial (%)	1,4	2,6
Valores por encima de 180 mg/dl intersticial (%)	14,3	39,1
Valores por debajo de 70 mg/dl capilar (%)	0,0	4,1
Valores por encima de 180 mg/dl capilar (%)	22,3	33,7

**Tabla 18:**  
**Hipoglucemias. Características de los pacientes.**

Características de los pacientes según los episodios de hipoglucemia hayan sido detectados por ambos métodos (glucemia capilar y monitorización continua de glucemia) o solo por la monitorización continua de glucemia.

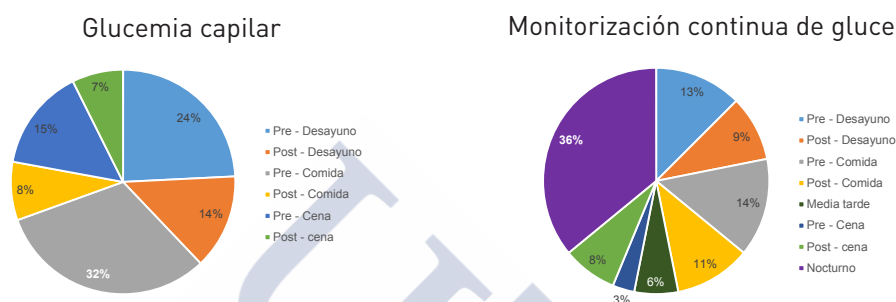




**Figura 38:**  
**Hipoglucemias. Tratamiento farmacológico (Insulina y ADOs).**  
 Tratamiento de los pacientes según presentaron hipoglucemias en la GC y la MCG o solamente en la MCG.

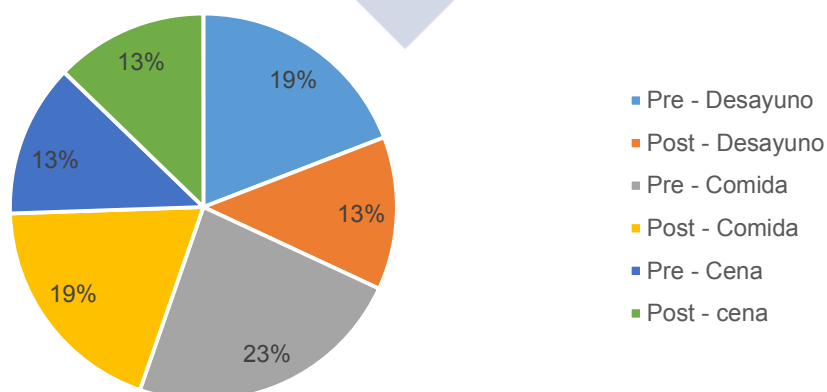
### 5.5.2 Momentos del día

Si comparamos en qué momentos del día aparece el mayor porcentaje de hipoglucemias en el registro de GC y la MCG podemos ver (Figura 39) que la monitorización añade dos periodos de observación con eventos de hipoglucemia, el periodo nocturno y la tarde (definido como el intervalo de tiempo entre la comida y la cena que no se corresponde con la post-comida ni con la pre-cena).



**Figura 39:** Registro de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.

De hecho, si obviamos el periodo nocturno y la tarde, el mayor porcentaje de hipoglucemias se produce en la pre-comida. (Figura 40)

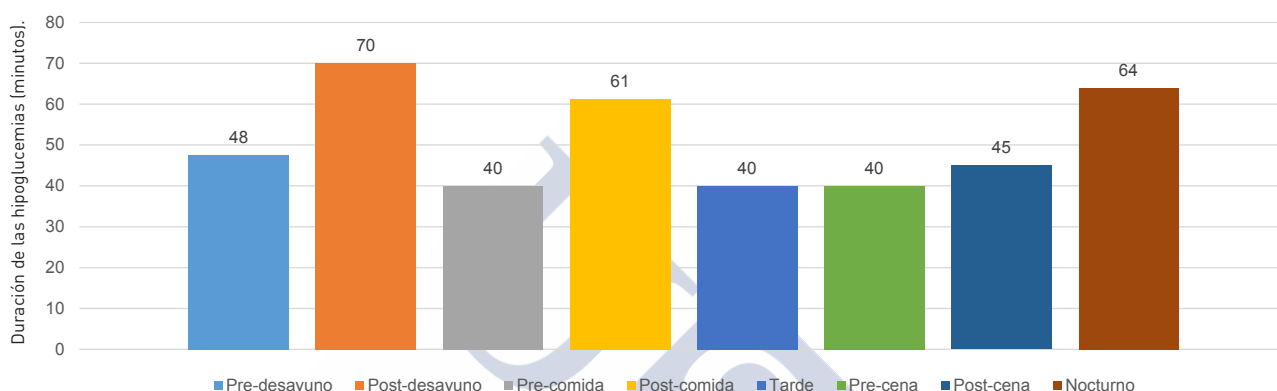


**Figura 40:** Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día (sin incluir el periodo nocturno y el de la tarde).

### 5.5.3 Duración de las hipoglucemias

La duración media de los episodios de hipoglucemia fue de 60 minutos (rango 15-170 minutos).

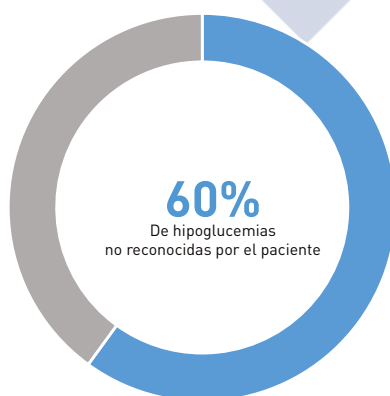
La duración de las hipoglucemias varía en función del momento del día. Cabe destacar que las hipoglucemias de mayor duración se producen en los momentos post-prandiales y nocturno. (Figura 41)



**Figura 41:** Monitorización continua de glucemia. Duración de las hipoglucemias (minutos) en los diferentes momentos del día.

### 5.5.4 Hipoglucemias no registradas

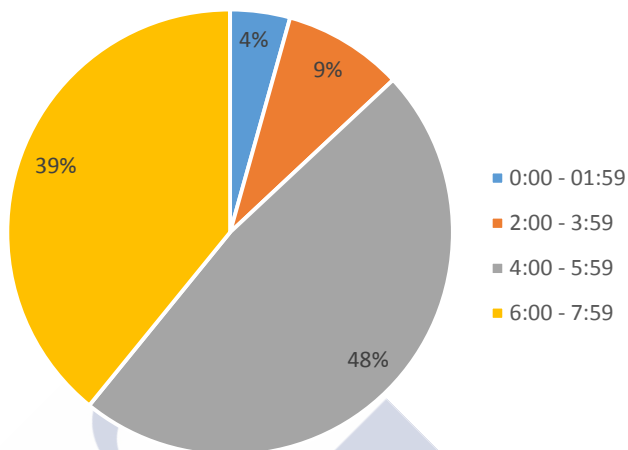
De los eventos de hipoglucemia registrados en la monitorización continua de glucemia, 38 (60%) (Figura 42) no fueron reconocidas por el paciente.



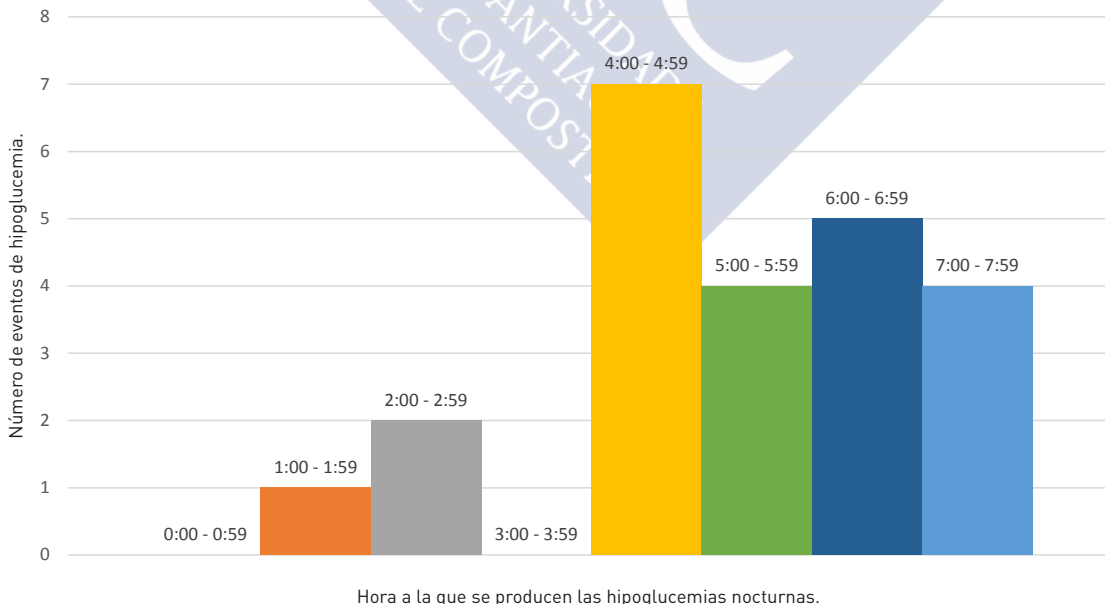
**Figura 42:** Monitorización continua de glucemia. Hipoglucemias no reconocidas por el paciente (%).

### 5.5.5 Horario de las hipoglucemias nocturnas

No existe un intervalo horario concreto en el que se agrupen la mayoría de las hipoglucemias nocturnas. Aunque el mayor porcentaje de éstas se encuentra en la segunda mitad del periodo nocturno. (Figuras 43 y 44)



**Figura 43:** Monitorización continua de glucemia. Intervalo horario en el que se producen las hipoglucemias nocturnas.



**Figura 44:** Monitorización continua de glucemia. Hora a la que se producen las hipoglucemias nocturnas.

## 6. Discusión

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



## Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2

En nuestro estudio realizado para investigar la información aportada por las determinaciones de glucemia capilar y la monitorización continua de la glucosa intersticial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, estables y a tratamiento con insulina, hemos encontrado que tanto la información aportada por las determinaciones de glucemia capilar como la generada por la monitorización continua de glucemia intersticial son necesarias para medir el grado de control metabólico. La determinación de la HbA1c no es suficiente, para poder detectar las oscilaciones glucémicas producidas por los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia.

En DCCT y UKPDS (Diabetes mellitus tipo 1 y 2 respectivamente) la HbA1c fue el parámetro que más se asoció a la aparición de complicaciones y, por tanto, debe ser un componente fundamental para evaluar el control y el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Sin embargo la HbA1c es una medida que no nos proporciona suficiente información sobre las fluctuaciones glucémicas. De hecho, pacientes con valores de HbA1c muy similares pueden presentar patrones de excursiones glucémicas diferentes.

En nuestros datos existen pacientes con los mismos valores de HbA1c, que sin embargo, presentaron perfiles glucémicos distintos. En los registros 2 y 27, que pertenecen a 2 pacientes con la misma HbA1c (6,9%), podemos observar que los perfiles glucémicos, tanto en la glucemia capilar como en la monitorización continua de glucemia son muy diferentes.

### **Variabilidad glucémica**

El estrés oxidativo se ha puesto en relación con las patogénesis de las complicaciones de la diabetes. Numerosos estudios correlacionan la magnitud del estrés oxidativo con niveles fluctuantes de glucemia apoyando la hipótesis de que la variabilidad de la glucosa, considerada en combinación con la HbA1c, podría ser un indicador más fiable de control de la glucosa en sangre y del riesgo de complicaciones a largo plazo que la medida única de la HbA1c<sup>67</sup>. Las complicaciones de la diabetes podrían considerarse, por tanto, resultado de dos alteraciones metabólicas (excesiva carga glucémica y la generación de estrés oxidativo) producidas por la hiperglucemia, tanto en ayunas como post-prandial y por las fluctuaciones agudas de glucosa<sup>106, 107</sup>. Los niveles excesivos de glucosa en ayuno y durante los períodos post-prandiales activarían el proceso de glicación (reflejado en los niveles de HbA1c). Las fluctuaciones de glucosa,

tanto en ayunas como post-prandial activarían también el estrés oxidativo. El efecto resultante sería mayor riesgo de complicaciones<sup>80</sup>. Además la variabilidad glucémica es un fuerte predictor de episodios de hipoglucemia<sup>76</sup>. La historia de hipoglucemias severas y niveles bajos de HbA1c tienen una capacidad limitada para predecir episodios de hipoglucemia sin embargo, mediante el análisis de la variabilidad glucémica podríamos predecir más del 50% de los futuros episodios de hipoglucemia severa<sup>78</sup>.

Por lo tanto el estudio de las características de las oscilaciones glucémicas (cuándo se producen, con qué frecuencia, cuánto duran y cuál es su magnitud) permitiría abordar estrategias que las redujeran, disminuyendo así los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia y mejorando el grado de control en el paciente con diabetes.

La variabilidad glucémica la podemos medir mediante al análisis del registro de glucemias capilares o a través de la monitorización continua de glucemia intersticial<sup>81</sup>.

Recientemente, un comité de expertos revisó la utilidad de la monitorización continua de la glucosa en la práctica clínica y las aplicaciones de investigación. En relación a la medición de la variabilidad glucémica (VG), la mayoría de los miembros (69%) indicó que la desviación estándar (DE) fue la medida más utilizada, fácil de calcular y mejor comprendida para evaluar e informar sobre la VG. Otros autores también concluyen que la DE es la medida mejor validada para cuantificar la variabilidad glucémica en el registro de monitorización continua de glucemia<sup>108</sup>, ya que otras medidas también utilizadas se relacionan de forma lineal con la misma<sup>109</sup>.

Muchos autores señalan que, si la distribución de los datos de glucosa obtenidos fuera Gaussiana, la DE sería una medida clínica y de investigación fiable para determinar la variabilidad glucémica. Sin embargo, los valores de glucemia tanto en no diabéticos como en pacientes con diabetes mellitus no cumplen este criterio. Hay métodos de transformación no lineal de la glucosa que buscan conseguir una distribución casi simétrica o Gaussiana. Así algunos autores han podido definir índices glucémicos de riesgo bajo y alto de hiperglucemia e hipoglucemia<sup>85</sup>.

En un reciente trabajo de consenso sobre la interpretación de los datos de monitorización de glucemia intersticial<sup>82</sup>, se reconocen muchas formas de analizar o transformar los datos de glucemia para medir un componente u otro de la variabilidad glucémica, incluyendo la DE, coeficiente de variación (CV), rango intercuartílico (IQR), MAGE (Mean average glycemc excursions) y valor-M entre otras. De todas ellas seleccionaron a tres como más representativas de la

variabilidad glucémica: DE, CV , y IQR.

En este estudio, para la clasificación de los pacientes en grupos de alta, media o baja variabilidad utilizamos el CV (DE / media de las observaciones x100). Esta medida fue propuesta por Rodbard et al<sup>95</sup> como el mejor parámetro para caracterizar la variabilidad glucémica, ya que es relativamente más constante que otras medidas y tiene en cuenta la glucemia media.

En nuestra opinión la variabilidad glucémica debería ser uno de los objetivos de control en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. En la práctica clínica habitual se utilizan parámetros cuantitativos de control glucémico como son la glucemia en ayunas, la HbA1c y la glucemia post-prandial pero para obtener una valoración más completa del control también se debería de tener en cuenta la variabilidad glucémica.

La VG es predictora de eventos de hipoglucemias severas<sup>78</sup>, se asocia a mayor morbilidad cardiovascular y parece jugar un papel clave en la patogénesis y evolución de las complicaciones crónicas de la DM<sup>7</sup>. Además la existencia de fluctuaciones glucémicas severas con frecuentes episodios de hiperglucemia e hipoglucemia afectan a los cambios en el estado anímico del paciente con diabetes provocando depresión y pérdida de calidad de vida<sup>110</sup>.

El presente análisis pone de manifiesto la importancia de la variabilidad de la glucemia en la determinación de episodios de hiperglucemia y de hipoglucemia.

Nuestros resultados muestran que el estudio de la variabilidad glucémica medida como coeficiente de variación de los registros de glucemia capilar y de los datos de monitorización de glucemia intersticial se relaciona con valores de hiperglucemia e hipoglucemia. Esta observación también ocurre en otros estudios con diferentes medidas de VG<sup>84</sup>, por lo que la búsqueda de los momentos en los cuales se producen los valores de hipoglucemia e hiperglucemia sería de gran utilidad para poder localizar y prevenir estas oscilaciones y por lo tanto disminuir la variabilidad glucémica.

### **Registro de glucemia capilar**

El autoanálisis de la glucemia capilar es un componente imprescindible para el autocontrol de la diabetes, que a su vez constituye una parte fundamental del tratamiento integral de la diabetes.

La medición estructurada de la glucemia capilar ha demostrado sus efectos beneficiosos sobre el control metabólico de la enfermedad, así como su capacidad

para predecir las hipoglucemias y para que el paciente tome mayor conciencia de su enfermedad.

La necesidad de la realización de controles de glucemia capilar debe valorarse desde el mismo momento del diagnóstico de la diabetes como apoyo a la educación y como instrumento para el ajuste del tratamiento inicial.

En nuestro trabajo el grado de cumplimiento con la realización de glucemias capilares en nuestro grupo (93%) fue similar al de otros estudios<sup>111</sup>.

Mediante el registro estructurado de glucemia capilar hemos podido identificar aquellos momentos del día en los que es más frecuente la aparición de hiperglucemias o hipoglucemias, y que éstas además se pueden asociar a características clínicas de los pacientes.

Sabemos que la HbA1c es un indicador de los niveles medios de glucosa en sangre. Se espera que los pacientes con niveles más altos de HbA1c tengan los niveles de glucosa en la sangre más altos, y que las hiperglucemias se asocien con niveles más altos de la misma. En nuestro grupo de pacientes, la aparición de hiperglucemias fue más frecuente en sujetos con niveles elevados de HbA1c y en las determinaciones capilares realizadas antes de la cena.

En nuestro estudio, la aparición de hipoglucemias fue más frecuente en sujetos con menor índice de masa corporal y en las determinaciones realizadas antes de la comida. La hipoglucemia y el miedo a ésta ha sido un factor limitante para muchos pacientes a la hora de conseguir valores de glucemia dentro de los rangos de normalidad.

Otros autores, en un estudio de diseño similar al nuestro<sup>99</sup> han encontrado un 2% de episodios de hipoglucemia y que la mayor proporción de éstas ocurrían también antes de la comida.

Hay una serie de posibles causas de hipoglucemia, pero las más frecuentes están relacionadas con la medicación para la diabetes, la cantidad de alimentos ingeridos, o el nivel de ejercicio que realiza el paciente. En nuestro trabajo se identificó un IMC bajo como predictor de hipoglucemia. Otros estudios también observaron que el bajo índice de masa corporal se asoció a eventos de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 a tratamiento con insulina<sup>99, 112, 113</sup>. Esto puede explicarse por el hecho de que los pacientes con un índice de masa corporal más bajo pueden mostrar en promedio mayor sensibilidad a la insulina, lo que les supone un mayor riesgo de hipoglucemias.

A pesar del elevado número de mediciones de glucosa realizadas en estas 8 semanas, los niveles medios de HbA1c se mantuvieron a lo largo del estudio  $7,7 \pm 1,2$  al inicio y  $7,7 \pm 1,3$  al finalizar el estudio, indicando que los pacientes

se encontraban en una situación metabólica estable. También se espera que los pacientes con valores de HbA1c cerca de la normalidad no presenten grandes cambios en sus valores de glucemia capilar<sup>114-117</sup>. Sin embargo la HbA1c es un parámetro de control glucémico global que no informa de las fluctuaciones glucémicas.

La glucemia capilar complementa la información obtenida mediante la HbA1c. La determinación de la glucosa capilar es una herramienta ampliamente aceptada para mejorar el control glucémico en pacientes tipo 2 a tratamiento con insulina<sup>17,99,114-120</sup> que nos permite de identificar hiperglucemias e hipoglucemias y evaluar la variabilidad glucémica.

### **Monitorización continua de glucemia intersticial**

La monitorización continua de glucemia es una tecnología en evolución y podría redefinir conceptos actuales del control glucémico y del manejo óptimo de la diabetes.

En nuestro trabajo el sistema de medición continua de glucemia nos permitió identificar aquellos momentos del día en los cuales aparecen más episodios de hipoglucemia e hiperglucemia. Además encontramos una asociación de dichos episodios con las mismas variables que cuando las estudiamos mediante la glucemia capilar (la hiperglucemia se asocia con la HbA1c y la hipoglucemia con aquellos sujetos con el índice de masa corporal más bajo).

Con respecto al momento del día los episodios de hiperglucemia se reparten de una forma bastante homogénea durante todo el día, sin que exista un periodo en el que aumente de forma significativa.

En cuanto a la hipoglucemia, ésta aparece con mayor frecuencia en un periodo de observación que no teníamos en la glucemia capilar, el periodo nocturno. Este hallazgo coincide con otros estudios<sup>98, 121, 122</sup> que informaron de la aparición de hipoglucemias nocturnas en pacientes con DM2 a tratamiento con insulina. Estos estudios utilizaron sistemas ciegos de medición de glucemia intersticial que detectaron valores de hipoglucemia no reconocidos por el paciente y no reflejados en las mediciones de glucemia capilar. Algunas estrategias de medición estructurada proponen la medición de capilar nocturna y en la práctica clínica habitual se suele recomendar una medición en torno a las 3 y/o 5 de la mañana<sup>57</sup> en aquellos pacientes en los que se tenga sospecha de hipoglucemia nocturna. Nuestros datos muestran que los episodios de hipoglucemia nocturna no presentaban un patrón fijo en relación a la hora en la que se producían por lo que un control aislado de glucemia capilar por la noche no aportaría una

información fiable sobre la existencia de hipoglucemias nocturnas.

### **Comparación entre el registro de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia**

En relación a resultados globales (media y DE), la glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia nos aportan una información similar, pero hay diferencia entre los dos métodos en el número de valores detectados fuera de objetivo.

#### 1. Hiperglucemia:

La monitorización detecta más episodios de hiperglucemia que la GC (principalmente en el periodo post-prandial) incluso en pacientes bien controlados. La presencia de hiperglucemia post-prandial en DM2 bien controlada y su papel en la patogénesis de la DM2 ha sido descrita en varios estudios<sup>72, 97, 98, 123</sup>.

El periodo de observación post-prandial que nos aporta la monitorización es mucho mayor que la medición aislada de la glucemia capilar 2 horas después de la ingesta y por lo tanto puede determinar mayor número de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. En los registros individuales de los pacientes se puede ver que algunos eventos de hiperglucemia post-prandial se mantienen hasta 4 horas y en otros el pico máximo se produce más tarde de las 2 horas (Registros de monitorización de glucemia 10, 54 y 56), incluso en pacientes con buen control metabólico (Registro de monitorización de glucemia 12). La población de nuestro estudio presentó unos registros dietéticos en los cuales existía un elevado consumo de grasas saturadas y colesterol junto con un consumo bajo de hidratos de carbono. Nuestro grupo ha estudiado que en pacientes con DM tipo 1 el consumo de una comida rica en grasas provoca una respuesta glucémica diferente (más retrasada y mantenida en el tiempo)<sup>124</sup> por lo que algunos de los episodios de hiperglucemia no detectados con la GC pudo deberse a esta razón.

#### 2. Hipoglucemia:

Otro hallazgo importante de este estudio es que la monitorización identificó más episodios de hipoglucemia que la glucemia capilar y más pacientes que presentaban eventos de hipoglucemia.

Durante mucho tiempo la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se consideró una cuestión trivial, ya que se producía con menos frecuencia que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo hoy en día existe una preocupación emergente relacionada con este aspecto y basada principalmente

en los resultados de estudios recientes<sup>74</sup>.

Es evidente que la hipoglucemia es más peligrosa en el paciente de edad avanzada. La hipoglucemia puede contribuir a arritmias, provocar accidentes y caídas (que son más dañinas en el paciente mayor), mareos (que llevan a caídas), confusión e infección (como la aspiración durante el sueño, que provoca neumonía).

Entre las consecuencias de la hipoglucemia también se debe incluir la incapacidad laboral y la disminución en la confianza del paciente, familia y /o cuidadores para realizar las actividades de vida diarias de forma independiente<sup>45</sup>.

En consecuencia, buscar los momentos del día en los cuales se producen las hipoglucemias, así como identificar aquellos pacientes en riesgo de padecerlas es fundamental en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y de especial importancia en el paciente mayor.

En nuestro grupo de estudio hemos encontrado más episodios de hipoglucemia con la monitorización continua que con la glucemia capilar. Estos episodios se produjeron incluso en pacientes con baja variabilidad glucémica (medida como CV en la glucemia capilar) y que no registraron hipoglucemias durante 2 meses de medición de glucemia capilar. Los eventos de hipoglucemia ocurrían principalmente en momentos del día que se escapaban a la observación de la glucemia capilar (nocturno y media tarde).

La monitorización continua de glucemia no solo nos aporta información sobre el momento del día en el que se producen los valores fuera de objetivo, también nos muestra la magnitud y duración de éstos, obteniendo una información más real de la carga glucémica del paciente.

La duración media de los episodios de hipoglucemia fue de 60 minutos con un rango que osciló entre (15 y 170 minutos). Otros trabajos también han encontrado eventos de hipoglucemia de duración parecida<sup>98</sup>. Con respecto al momento del día la duración de los episodios de hipoglucemia fue mayor en los periodos post-prandial y nocturno debido a la mayor duración del periodo de observación, llegándose a registrar episodios de hipoglucemia de hasta 2 horas (Registros de monitorización de glucemia 2, 3, 9, 42 y 50).

Mediante la monitorización continua de glucemia detectamos numerosos episodios de hipoglucemia sin síntomas, especialmente durante la noche.

De todos los episodios registrados mediante la monitorización, un 60% de las hipoglucemias no fueron reconocidas por el paciente. El hecho de que los episodios de hipoglucemia no fueran reconocidos por el paciente es clínicamente relevante. La mayoría de estos episodios ocurrieron durante la noche (principalmente en la segunda mitad del periodo nocturno) sin que existiera un patrón horario bien definido y con una duración media de 64 minutos.

Otros estudios han demostrado que más de la mitad de los episodios de hipoglucemias severas pueden ocurrir durante la noche<sup>125</sup>. Los episodios hipoglucémicos nocturnos son a menudo asintomáticos debido a una respuesta autonómica reducida a la hipoglucemia durante el sueño<sup>126</sup>. Estos episodios de forma recurrente pueden contribuir al deterioro cognitivo, en incluso provocar la muerte (síndrome “death in bed”<sup>127</sup>).

La existencia de hipoglucemias silentes, especialmente en el periodo nocturno ya fue documentada por otros autores, tanto en diabetes mellitus tipo 1<sup>122, 128</sup> como en tipo 2<sup>98, 121, 122</sup>.

Un gran número de estudios han demostrado que los datos obtenidos mediante la monitorización continua de glucemia aportan una mayor información que los obtenidos mediante los métodos de medición de glucemia convencionales<sup>129, 130</sup>. En nuestro estudio la monitorización continua de glucemia ha mostrado más eventos de hipoglucemia e hiperglucemia que la glucemia capilar.

La fiabilidad de los resultados aportados por el sensor en relación a la precisión y exactitud han sido cuestionados<sup>131, 132</sup>, sin embargo en los últimos años los avances tecnológicos han mejorado calidad de los datos de monitorización continua de glucemia, especialmente en la detección de episodios de hipoglucemia<sup>64</sup>. En nuestro estudio la concordancia entre los datos de la glucemia la MCG y los datos de calibración fue buena, % DAM =11,1 y r=0,9.

La monitorización continua de glucemia nos informa de la magnitud y duración de las excursiones glucémicas. Recientemente se ha demostrado que el uso de la MCG mejora los valores de HbA1c y reduce el riesgo de hipoglucemia en sujetos con DM2 mal controlados<sup>133</sup>.

A pesar de los beneficios de la monitorización continua de glucemia, el uso de ésta en la práctica clínica habitual es escaso, especialmente en el control del paciente con DM2. Aunque la infrautilización de este tipo de terapias se atribuye a limitaciones en su financiación y complejidad de uso, las reticencias del profesional sanitario a la utilización de la MCG son un aspecto clave. Dichas reticencias son producto de la falta de experiencia clínica a la hora de interpretar los datos obtenidos, así como para identificar aquellos pacientes que podrían obtener un mayor beneficio de la monitorización, es decir, los candidatos más apropiados.

Este estudio ha demostrado que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina presentan episodios de hiperglucemia e hipoglucemia que no son objetivados clínicamente ni identificados mediante las técnicas de monitorización habituales. Pacientes con este tipo de episodios se beneficiarían

del uso del sensor continuo de glucemia en la práctica clínica.

En relación con la interacción del paciente y el dispositivo, la tolerancia de los pacientes al uso del sensor fue buena, de las 50 monitorizaciones realizadas, las principales complicaciones que se produjeron fueron, la pérdida de señal durante la prueba (4%) la desconexión del sensor (6%), y falta de datos para la calibración (6%). El método de monitorización retrospectiva en el cual los pacientes solamente deben anotar los controles de glucemia capilar para la calibración del dispositivo sin necesidad de otra interacción con el sistema ha permitido que existiera una menor pérdida de datos que en otros estudios en los cuales el manejo del dispositivo ha sido un factor limitante, tanto en el reclutamiento como en la pérdida de información. Esta limitación sería especialmente importante en pacientes de edad avanzada. En nuestro trabajo la edad no fue un factor limitante en la adherencia a la monitorización continua de glucosa.

Además la representación gráfica de las fluctuaciones glucémicas ha servido como herramienta educativa para reforzar los conocimientos del paciente con diabetes tipo 2 a tratamiento con insulina sobre su enfermedad, permitiendo explicar el comportamiento glucémico en diferentes circunstancias e identificando patrones de glucemia que ayuden a definir el momento más eficaz para la realización de glucemias capilares.

La valoración general del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina debe incluir la vigilancia de la HbA1c y la glucemia en situación tanto de ayuno y post-prandial. A pesar del debate sobre la indicación de los dispositivos de medición continua de glucemia en nuestro estudio hemos demostrado que éstos complementan a las herramientas de control glucémico habituales aportando más información sobre los eventos de hiperglucemia e hipoglucemia.

Por su facilidad de uso y por la información que aporta la utilización de este tipo de tecnologías podría extenderse a la práctica clínica habitual de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluso en aquellos que no estén familiarizados con el uso de nuevas tecnologías.

Este estudio está realizado en un marco muy bien definido de pacientes. Los sujetos fueron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estables a tratamiento con insulina.

El principal factor limitante en la interpretación de los resultados fue el tamaño de la muestra. No obstante, los dispositivos empleados y las estrategias de recogida de datos generaron una gran cantidad de información sobre el comportamiento

glucémico.

Por otra parte los estilos de vida (hábitos dietéticos, ejercicio) y las pautas de tratamiento con insulina pueden ser muy diferentes entre países. Por tanto, estos resultados no podrían ser generalizados a otros grupos de pacientes u en otras circunstancias.



## 7. Conclusiones

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



## Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2

1. La variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina no solo se asocia con la aparición de episodios de hiperglucemia sino también con la aparición de episodios de hipoglucemia.
2. La hiperglucemia se asocia con niveles de HbA1c elevados, y la hipoglucemia se produce más frecuentemente en sujetos con el índice de masa corporal más bajo.
3. La monitorización continua de glucemia detecta más del doble de episodios de hipoglucemia que la glucemia capilar, destacando el periodo nocturno y sin que exista una franja horaria específica en la que se agrupen la mayoría de éstos.
4. Mediante la monitorización continua de glucosa encontramos que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estables y a tratamiento con insulina tienen episodios de hipoglucemia en al menos 1 de cada 10 noches, no evidenciables mediante la medición de glucemias capilares de forma estructurada.
5. La monitorización continua de glucemia detecta más episodios de hiperglucemia que la glucemia capilar, especialmente en el periodo post-prandial.
6. La monitorización continua de glucemia aporta una información más completa que la glucemia capilar, permitiendo observar la magnitud y duración de las oscilaciones glucémicas.
7. Hemos demostrado que la duración media de los episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estables a tratamiento con insulina fue de 60 minutos. Con las consecuencias potenciales que ésto puede tener (caídas, convulsiones, coma y ocasionalmente la muerte del paciente) el uso de la monitorización continua de glucemia estaría justificado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina.
8. Por la fiabilidad de la medición y la facilidad de uso consideramos que la monitorización continua de glucemia debe ser una técnica indicada para el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2 a tratamiento con insulina y muy especialmente en pacientes gerontológicos.

## 8. Bibliografía

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



1. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. En Gardner DG, Shoback D. Gardner D.G., Shoback D eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9ª ed. New York, EEUU: LANGE Clinical Medicine; 2011. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=380&Sectionid=39744057>. Último acceso: Junio 2014.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6ª ed. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2013. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Último acceso: Junio 2014.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2005; 28 Suppl 1:S37- S42.
4. Marín JM. Envejecimiento. Salud Publica Educ Salud. 2003; 3 (1): 28-33.
5. Ruiz A. El mito de la longevidad ilimitada. En IMSERSO eds. Nuevas miradas sobre el envejecimiento, 1ªed. Madrid, España: IMSERSO; 2009 . Disponible en: <http://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/nuevasmiradas.pdf>. Último acceso: Junio 2014.
6. Fundación CSIC. Informe I+D+i sobre envejecimiento. Madrid, España: Fundación CSIC; 2010. Disponible en: <http://www.fgcsic.es/sites/default/files/InformeEnvejecimiento.pdf>. Último acceso: Junio 2014.
7. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?. J Diabetes Complications. 2005; 19: 178-181.
8. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c-need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. JAMA. 2010; 303(22):2291-2.
9. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med. 2008; 25(7):765-74.
10. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012; 55:88-93.
11. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27:1047-53.

12. United Nations. World Population Ageing 2013. New York, EEUU. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013. Disponible en: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>. Último acceso: Junio 2014.
13. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003; 26(1):61-9.
14. Ferrer A, Padros G, Formiga F, et al. Diabetes mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 462-7.
15. Hewitt J, Smeeth L, Bulpitt CJ, et al. The prevalence of type 2 diabetes and its associated health problems in a community-dwelling elderly population. *Diabet Med*. 2009; 26: 370-6.
16. Gómez R, Díez-Espino J, Formiga F, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin*. 2013; 140: 134.e1-e12.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
18. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010; 33:562-568.
19. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, et al. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*. 2012; 35:1648-1653.
20. Wang J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on B-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008; 371: 1753-1760.
21. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. 4-T study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1716-1730.
22. Davies M, Storms F, Shutler S, et al. LANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1282-1288.

23. Riddle M C, Rosenstock J, Gerich J. The treat to target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3080-3086.
24. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 254-259.
25. Fonseca V, Gill J, Zhou R, et al. An análisis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycemic control and hipoglicemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(9):814-22.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-139.
28. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
29. Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
30. Gaede P, Lund Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-591.
31. Monnier L, Lapinski H and Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-885.
32. Decode study group on behalf of the European diabetes epidemiology group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161(3): 397-405.

33. Monnier L, Mas E., Ginet C, Michel F, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295(14):1681-7.
34. Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, et al. No relationship between glucose variability and oxidative stress in type 2 diabetic patients. 45 Annual Meeting of EASD, Vienna. 2009; Abstract 179.
35. Whentholtz IM, Kulik W, Michels RP, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 183-190.
36. Hempe J, Gomez R, Mc Carter R, et al. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycaemic control. *J Diabetes Complications*. 2002; 16: 313-320.
37. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, et al. Biologicla variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:1259-1264.
38. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Cabezas-Agricola J, et al. Progresion of Nephropathy in Type 2 Diabetes: The Glycation Gap Is a Significant Predictor after Adjustment for Glycohemoglobin (HbA1c). *Clinical Chemistry*. 2011; 57: 264-271.
39. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60: 1157-62.
40. Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci*. 2007; 333: 35-47.
41. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 44: 1769-818.
42. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011; 37: S27-38.

43. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, et al. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12: 627-632.e2.
44. Eggleston KN, Shah ND, Smith SA, et al. The net value of health care for patients with type 2 diabetes, 1997 to 2005. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 386-93.
45. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-79.
46. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. California Healthcare Foundation/ American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(Suppl Guidelines): S265-80.
47. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: treatment of type 2 diabetes. London, UK. NICE clinical guideline. 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG87>. Último acceso: Junio 2014.
48. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008; 32: S1-201.
49. Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med*. 2009; 26(3):197-210.
50. Wilson DM, Kollman C et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):381-5.
51. Gagliardino JJ, Bergenstal R, Colagiuri S, et al. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. International Diabetes Federation (IDF). Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2009.
52. Ceriello A. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: Is the debate (finally) ending?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 97(1):1-2.
53. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 263-269.

54. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13: 813-818.
55. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006; 295: 1681-1687.
56. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. DCCT/EDIC research group: Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes.* 2008; 57: 995-1001.
57. Menéndez E, Teresa Tartón T, Carlos Ortega C et al. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av Diabetol.* 2012; 28(1):3-9.
58. Parramón M. Particularidades de la medición de la glucemia capilar: aspectos técnicos, clínicos y legales. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51(7):433-9.
59. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization. 2003:15917.
60. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood-glucose. *Diabetes Care.* 1987; 10:622-8.
61. Sociedad española de Diabetes. Nuevas tecnologías en el tratamiento de la diabetes 1ª ed. Madrid, España. Sociedad Española de Diabetes; 2007.
62. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther.* 2000; 2(1):49-56.
63. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, et al. Evaluating the Accuracy of Continuous Glucose-Monitoring Sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care.* 2004; 27:1922-1928.
64. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Mar; 14(3):225-31.

65. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(4):232-44.
66. Kilpatrick ES, Rigby AS, Stephen, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006.
67. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1C- Independent risk factor for diabetic complications. *JAMA.* 2006; 12; 295(14):1707-8.
68. Natarajan R, Lanting L, Gonzales N, et al. Formation of an F2-Isoprostane in vascular smooth muscle cells by elevated glucose and growth factors. *Am J Physiol.* 1996; 271:H159-65.
69. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414:813-20.
70. Gordin D, Frosblom C, Rönnback M et al. Acute hyperglycemia induces an inflammatory response in young patients with type 1 diabetes. *Ann Med.* 2008; 40(8):627-633.
71. Baynes SW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective of an old paradigm. *Diabetes.* 1999; 48:1-9.
72. Ceriello A, Cavarape L, Martinelli R, et al. The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diab Med.* 2004; 21: 171-175.
73. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Assessment of risk for severe hypoglycaemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care.* 1998; 21:1870-5.
74. American Diabetes Association work-group on hypoglycaemia. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28:1245-9.
75. Kovachev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2002; 4:295-303.

76. Cox DJ, Kotvachev BP, Julian DM, et al. Frequency of severe hypoglycaemia in IDDM can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1659-62.
77. Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore!. *Diabetes Technol Ther.* 2005; 7:780-3.
78. Cox DJ, Gonder Frederick LA, Ritterband L, et al. Prediction of severe hypoglycaemia. *Diabetes Care.* 2007; 30:1370-3.
79. Kilpatrick ES, Rigbay AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553-2561.
80. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it?. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6):1094-100.
81. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(9):921-8.
82. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Mar 1; 7(2):562-78.
83. Ruiz de Adana MS. ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? . *Av Diabetol.* 2008; 24(1):77-81.
84. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6(3):712-5.
85. Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick L, et al. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther.* 2003; 5:817-828.
86. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:2433-2438.

87. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand*. 1965; 177:95-102.
88. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970; 19:644-655.
89. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia*. 1972; 8:342-348.
90. Wojcicki JM: "J"-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res*. 1995; 27:41-42.
91. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*. 2004; 53:955-962.
92. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7:253-263
93. Hill NR, Hindmarsh PC, Stevens RJ, et al. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabet Med*. 2007; 24:753-758.
94. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010; 38:838-842.
95. Rodbard D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(10):868-76.
96. Bonakdaran S, Rajabian R. Prevalence and extent of glycemic excursions in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose-monitoring system. *Indian J Med Sci*. 2009; 63(2):66-71.
97. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is It time to treat? *Diabetes*. 2005; 54:1-7.
98. Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2003; 5(1):19-26.

99. Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, et al. Diabetes Outcome in Veterans Study. Evaluating once- and twice-daily self-monitored blood glucose testing strategies for stable insulin-treated patients with type 2 diabetes: the diabetes outcomes in veterans study. *Diabetes Care*. 2002; 25(10):1744-8.
100. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004; 50(1): 166-174.
101. Medtronic Minimed. iPro2, guía de usuario. California, EEUU. Medtronic Minimed. 2010.
102. Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data, 1º ed. New York, EEUU. Springer Series in Statistics; 2000.
103. Bates D, Maechler M, Bolker B (2011) lme4: Linear mixed-effects models using S4 classes. R package version 0.999375-42.
- 104 . Francisco Javier Tébar FJ, Escobar F. La Diabetes en la Práctica Clínica, 1ª ed. Buenos Aires, Argentina. Panamericana Médica; 2009.
105. Mastrototaro JJ. The MiniMed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2 Suppl 1:S13-8.
106. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S15-4.
107. Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2007; 39(9):683-6.
108. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, et al. Glucose variability; does it matter?. *Endocr Rev*. 2010; 31:171-182.
109. Rodbard D: Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11(Suppl 1):S-55-S-67.
110. Penckofer S, Quinn L, Byrn M, et al. Does glycemic variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:303-10.

111. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999; 319: 83-86.
112. Seufert J, Brath H, Pscherer S, et al. Composite efficacy parameters and predictors of hypoglycaemia in basal-plus insulin therapy-a combined analysis of 713 type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(3):248-54.
113. Sämann A, Lehmann T, Heller T, et al. A retrospective study on the incidence and risk factors of severe hypoglycemia in primary care. *Fam Pract*. 2013; 30:290-293.
114. Sarwat S, Llag LL, Carey A, et al. The relationship between self-monitored blood glucose values and glycated haemoglobin in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 2010; 27: 589-592.
115. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1757-1763.
116. Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006; 49: 271-278.
117. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336: 1174-1177.
118. Duran A, Martin P, Runkle I, et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: The St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes*. 2010; 2(3): 203-211.
119. Tunis SL, Willis WD, Foos V. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in patients with type 2 diabetes on oral anti-diabetes drugs: cost-effectiveness in France, Germany, Italy, and Spain. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26:163-175.
120. Schutt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24.500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114:384-388.

121. Weber KK, Lohmann T, Busch K, et al. High frequency of unrecognized hypoglycemia in patients with type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115:491-494.
122. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, et al. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003; 26:1153-1157.
123. Hanefeld M. Postprandial hyperglycemia: Noxious effects on the vessel wall. *Int J Clin Prac*. 2002; 129:45-50.
124. García-López JM, González-Rodríguez M, Pazos-Couselo M, et al. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(2):166-71.
125. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. 1991; 90:450e9.
126. Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003; 52:1195e203.
127. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the "dead in bed" syndrome. *Int J Cardiol*. 2010; 138:91e3.
128. Giménez M, Lara M, Jiménez A, et al. Glycaemic profile characteristics and frequency of impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with T1D and repeated hypoglycaemic events. *Acta Diabetol*. 2009; 46(4):291-3.
129. Boland E, Monsod T, Delucia M, et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1858-1862.
130. Chase HP, Kim LM, Owen SL, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107:222-226.

131. McGowan K, Thomas W, Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1499-1503.

132. Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, et al. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*. 2002; 25:1185-1191.

133. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35:32-38.



## 9. Índice de tablas y figuras

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



## Tablas

Tabla 1: Recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes.	30
Tabla 2: Frecuencia de auto-análisis en el diabético (excepto en la gestación).	39
Tabla 3: Comparación entre glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.	47
Tabla 4: Potenciales barreras para el uso de la monitorización continua de glucemia.	48
Tabla 5: Medidas para la evaluación del control glucémico.	52
Tabla 6: Protocolo y visitas del estudio.	70
Tabla 7: Medición estructurada de glucemia capilar.	72
Tabla 8: Datos clínicos y de laboratorio.	91
Tabla 9: Resultados del registro dietético.	135
Tabla 10: Datos clínicos separados por edad.	136
Tabla 11: Datos del registro dietético separados por edad.	137
Tabla 12: Datos globales del registro estructurado de glucemias capilares.	138
Tabla 13: Registro de glucemia capilar. Terciles de variabilidad glucémica.	140
Tabla 14: Datos globales obtenidos de la monitorización continua de glucemia.	144
Tabla 15: Monitorización continua de glucemia. Terciles de variabilidad glucémica.	145
Tabla 16: Datos globales. Registro de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.	149
Tabla 17: Eventos registrados mediante glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.	150
Tabla 18: Hipoglucemias. Características de los pacientes.	153

## Figuras

Figura 1: Tasa de fertilidad 1950-2050.	24
Figura 2: Esperanza de vida 1950-2050.	24
Figura 3: Pirámides de población de las regiones más y menos desarrolladas.	25
Figura 4: Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano.	32
Figura 5: Herramientas para mediar el control de la diabetes. Evolución tecnológica.	36
Figura 6: Tecnologías en desarrollo para los sensores de glucosa.	37
Figura 7: Diagrama de Clarke.	41
Figura 8: Sensor continuo de glucemia intersticial. Esquema de funcionamiento.	42
Figura 9: Sistema de medición continua de glucemia retrospectivo. Esquema de funcionamiento.	44

	Página
Figura 10: Sistema de medición continua de glucemia en tiempo real. Esquema de funcionamiento.	45
Figura 11: Información obtenida mediante la monitorización continua de glucemia y la glucemia capilar.	46
Figura 12: Modelo tridimensional carga glucémica / complicaciones.	51
Figura 13: Fases del estudio.	67
Figura 14: Componentes del sistema Enlite y dispositivo iPro™2.	76
Figura 15: Zonas de inserción del sensor.	77
Figura 16: Preparación e inserción del sensor.	77- 78
Figura 17: Dispositivo iPro™2.	79
Figura 18: Conexión del dispositivo al sensor.	79
Figura 19: Descarga y calibración de los datos.	80
Figura 20: Informe "Superposición diaria".	81
Figura 21: Informe "Resumen diario".	81
Figura 22: Esquema de procesos del estudio.	90
Figura 23: Datos clínicos de los pacientes. Sexo.	91
Figura 24: Datos clínicos de los pacientes. Tratamiento.	91
Figura 25: Tratamiento (antidiabéticos orales) separados por edad.	136
Figura 26: Tratamiento (insulina) separados por edad.	137
Figura 27: Porcentaje de cumplimiento de las glucemias capilares programadas.	138
Figura 28: Relación de los registros de glucemia capilar en los diferentes momentos del día con la HbA1c.	139
Figura 29: Registro de glucemia capilar. HbA1c, hiperglucemia, hipoglucemia e IMC separadas por variabilidad glucémica.	141
Figura 30: Registro de glucemia capilar. Porcentaje de valores de hiperglucemia en los diferentes momentos del día.	143
Figura 31: Registro de glucemia capilar. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.	143
Figura 32: Registro de glucemia capilar. Día modal.	143
Figura 33: Monitorización continua de glucemia. HbA1c, hiperglucemia, hipoglucemia e IMC separadas por variabilidad glucémica.	146
Figura 34: Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hiperglucemia en los diferentes momentos del día.	148
Figura 35: Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.	148
Figura 36: Monitorización continua de glucemia. Día modal.	148
Figura 37: Eventos de hipoglucemia detectados mediante el registro de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia.	152
Figura 38: Hipoglucemia. Tratamiento farmacológico (Insulina y ADOs).	154

Figura 39: Registro de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día.	155
Figura 40: Monitorización continua de glucemia. Porcentaje de valores de hipoglucemia en los diferentes momentos del día (sin incluir el periodo nocturno y el de la tarde).	155
Figura 41: Monitorización continua de glucemia. Duración de las hipoglucemias (minutos) en los diferentes momentos del día.	156
Figura 42: Monitorización continua de glucemia. Hipoglucemias no reconocidas por el paciente [%].	156
Figura 43: Monitorización continua de glucemia. Intervalo horario en el que se producen las hipoglucemias nocturnas.	157
Figura 44: Monitorización continua de glucemia. Hora a la que se producen las hipoglucemias nocturnas.	157
Registros individualizados de glucemia capilar y monitorización continua de glucemia.	93-134



## 10. Anexos

---

Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de glucemia intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2



# Anexo 1. Cuaderno del investigador

VISITA 1(día 0)

ID DEL PACIENTE:

FECHA:

## Criterios de inclusión:

Firma de consentimiento informado.

SI  NO

Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con insulina, al menos durante 3 meses.

SI  NO

Diabetes Mellitus tipo 2 de al menos 1 año de evolución.

SI  NO

Edad > de 40 años.

SI  NO

IMC < de 40 Kg/m<sup>2</sup>.

SI  NO

Capacidad de realizar autoanálisis.

SI  NO

Capacitado a juicio del investigador.

SI  NO

## Criterios de exclusión:

Complicaciones micro-macrovasculares avanzadas de la DM.

SI  NO

Enfermedad sistémica clínicamente significativa.

SI  NO

Trastorno psiquiátrico que dificulte la colaboración del paciente.

SI  NO

Embarazo.

SI  NO

Tratamiento con corticoides.

SI  NO

Abuso de alcohol o drogas.

SI  NO

Sexo: Hombre  Mujer

Talla (cm.):

Peso (Kg.):

Índice de Masa Corporal (Kg./m<sup>2</sup>):

Tensión Arterial (mmHg):

Anexos

Frecuencia cardíaca:

Tratamiento:

Complicaciones relacionadas con la diabetes:

Otras enfermedades:

Extracción HbA1c:

SI  NO

Comentarios:

Explicación del procedimiento autoanálisis:

SI  NO

Comentarios:

Entrega del cuaderno "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL":

SI  NO

### VISITA 2 (4 semanas tras V1)

Revisión de los datos recogidos en el cuadernos "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL".

Comentarios:

**V3 [8 semanas tras V1]**

Explicación de recogida de datos (autoanálisis para calibración del sensor y registro dietético) durante la monitorización continua de glucemia capilar:

SI  NO

Comentarios:

Monitorización continua de glucemia:

SI  NO

Comentarios:

Recogida del cuaderno "PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL":

SI  NO

Comentarios:

Entrega del cuaderno de "MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y REGISTRO DIETÉTICO":

SI  NO

**V4 [1 semana tras V3]**

Extracción HbA1c:

SI  NO

Comentarios:

Recogida del cuaderno de "MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y REGISTRO DIETÉTICO":

SI  NO

Comentarios:

Anexos

Retirada del sensor:

SI  NO

Comentarios:

Descarga y calibración de los datos:

SI  NO

Comentarios:



## **Anexo 2.**

# **Hoja de recogida de datos: “Perfil de glucemia capilar semanal”**

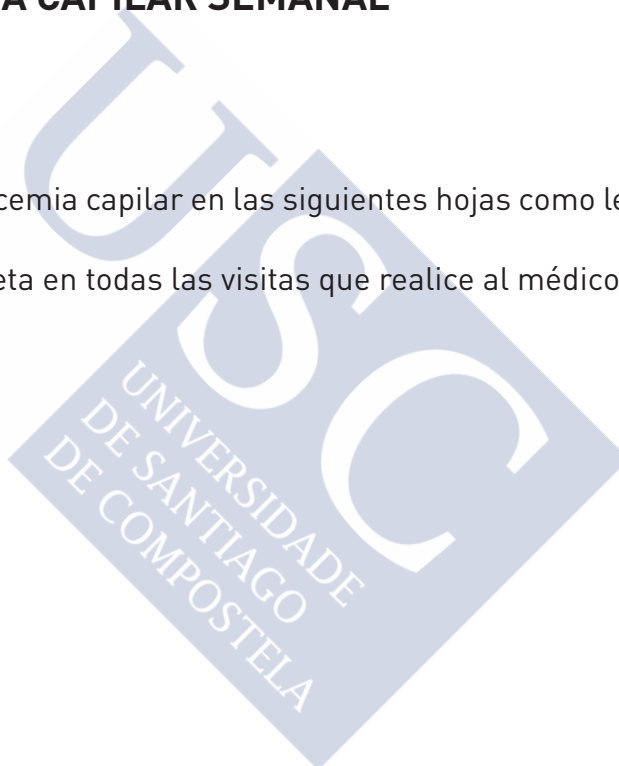
ID DEL PACIENTE:

Hoja de registro para el paciente:

### **PERFIL DE GLUCEMIA CAPILAR SEMANAL**

Anote los controles de glucemia capilar en las siguientes hojas como le ha indicado su médico.

Recuerde llevar esta carpeta en todas las visitas que realice al médico del estudio.



ID DEL PACIENTE:

Día	Hora de levantarse	Glucemia antes del desayuno	Glucemia 2 horas después del desayuno	Glucemia antes de la comida	Glucemia 2 horas después de la comida	Glucemia antes de la cena	Glucemia 2 horas después de la cena	Hora de acostarse
<b>Comentarios</b>								

Por favor, mida también su nivel de azúcar en sangre cuando experimente algún síntoma tanto de valores altos como bajos de azúcar en sangre y anote el valor, la hora y los síntomas en la sección de COMENTARIOS.

Si observa valores de glucosa por debajo de 70 mg/dl, debe ingerir inmediatamente alimentos ricos en hidratos de carbono (por ejemplo 1 vaso de zumo, un vaso de refresco, un azucarillo...).

### **Anexo 3.**

## **Hoja de recogida de datos: “Monitorización de glucemia intersticial y registro dietético”**

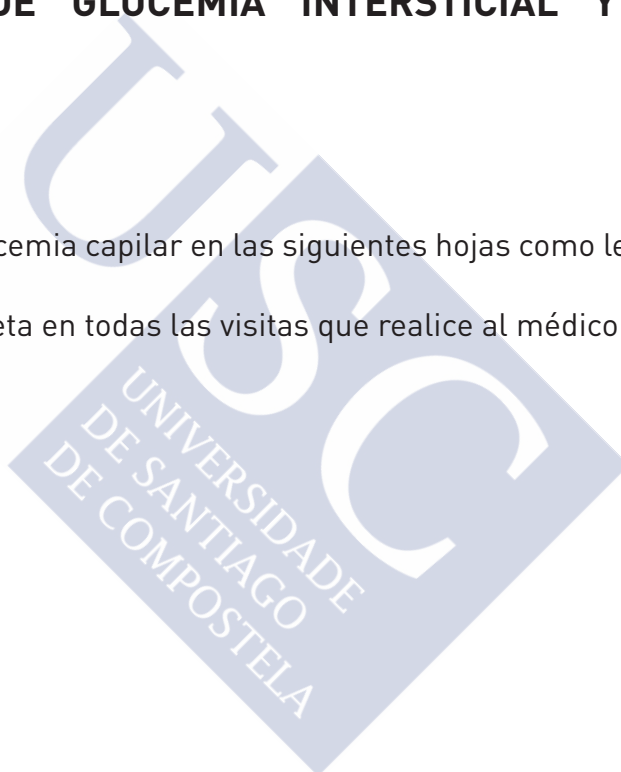
ID DEL PACIENTE:

Hoja de registro para el paciente:

### **MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA INTERSTICIAL Y REGISTRO DIETÉTICO**

Anote los controles de glucemia capilar en las siguientes hojas como le ha indicado su médico.

Recuerde llevar esta carpeta en todas las visitas que realice al médico del estudio.



ID DEL PACIENTE:

**Monitorización continua de glucemia intersticial**

El dispositivo que se le acaba de implantar es un sistema de monitorización continuo de glucosa. Este sistema permite controlar sus niveles de glucosa durante 24 horas mediante un sensor que está conectado a su cuerpo y que registra los datos de glucemia.

- Anote los controles de glucemia capilar y la hora de los mismos en esta libreta en el lugar donde le ha indicado su médico.
- Mida los valores de glucosa en sangre 4 veces al día, por ejemplo: antes del desayuno, del almuerzo, de la cena y al acostarse.
- Utilice siempre el mismo medidor de glucemia capilar.

Día		Día		Día		Día		Día		Día	
Hora	Glucemia	Hora	Glucemia	Hora	Glucemia	Hora	Glucemia	Hora	Glucemia	Hora	Glucemia
<b>Comentarios</b>											

Por favor, mida también su nivel de azúcar en sangre cuando experimente algún síntoma tanto de valores altos como bajos de azúcar en sangre y anote el valor, la hora y los síntomas en la sección de COMENTARIOS.

Si observa valores de glucosa por debajo de 70 mg/dl, debe ingerir inmediatamente alimentos ricos en hidratos de carbono (por ejemplo 1 vaso de zumo, un vaso de refresco, un azucarillo...).

## Registro dietético

- Anote detalladamente todo lo que come y lo que bebe durante los próximos 6 días, indicando cantidades (gramos, cucharadas, platos...) y modo de elaboración (frito, cocido, guisado...).

- Anote el horario de las comidas, hora a la que se levanta y hora a la que se acuesta.

Fecha		
Hora de levantarse		
	Alimentos y bebidas	Cantidad
<b>Desayuno</b> Hora:		
<b>Media mañana</b> Hora:		
<b>Comida</b> Hora:		
<b>Media tarde</b> Hora:		
<b>Cena</b> Hora:		
<b>Antes de acostarse</b> Hora:		
Hora de acostarse		

