



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de fin de grao

Monitorización continua de glucosa en
pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1: revisión
bibliográfica.

Monitorización continua de glucosa en
pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1: revisión
bibliográfica.

Continuous glucose monitoring in patients with
type 1 diabetes mellitus: literature review.

Autor/a/es/as: Sara De Matías Gil.

Titor/a: Dr José Ignacio Vidal-Pardo.

Departamento: Endocrinoloxía e
Nutrición.

Junio de 2022

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Resumen.....	2
3. Abstract.....	3
4. Introducción.....	4
5. Marco teórico.....	4
5.1 Diabetes Mellitus.....	4
5.1.1 Definición y epidemiología.....	4
5.1.2 Tipos.....	5
5.1.3 Presentación clínica de la diabetes mellitus tipo 1.....	6
5.1.4 Criterios diagnósticos.....	6
5.1.5. Tratamiento.....	6
5.1.5.1 Diabetes mellitus tipo1.....	7
5.2 Control glucémico.....	7
5.2.1 Tipos de control glucémico.....	7
6. Objetivos.....	8
6.1 Pregunta de investigación.....	8
6.2 Objetivos específicos.....	8
6.2.1 Objetivos primarios.....	8
6.2.2 Objetivos secundarios.....	9
7. Metodología.....	9
8. Sistemas de monitorización continua de glucosa.....	10
8.1 Definición.....	10
8.2 Diferencia entre la glucosa intersticial y la glucemia sanguínea.....	10
8.3 Certeza y precisión.....	10
8.4. Sistemas de Monitorización.....	11
8.5 Nuevos parámetros de control glucémico además de la HbA1c.....	16
9. Indicaciones.....	19
10. Resultados y discusión.....	20
10.1 Hipoglucemias.....	21
10.2 HbA1c.....	24
10.3 Ejercicio.....	25
10.4 Situaciones especiales.....	29
10.4.1 Embarazo.....	29
10.4.2 Niños.....	30
10.5 Monitorización continua de glucosa y COVID-19.....	31
10.6 Coste-beneficio.....	32
11. Conclusiones.....	33

12. Bibliografía.....	34
-----------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Imagen sacada del estudio de Menéndez (9).....	5
Figura 2: Estrategia PICO.....	8
Figura 3: Diagrama de flujo de la metodología.....	9
Figura 4: Características del último modelo de Medtronic, el Guardian 4.....	14
Figura 5: “La siguiente figura presenta un ejemplo de cómo dos personas con el mismo valor de HbA1c (6,9%) presentan diferentes valores de variabilidad de la glucemia en un rango de 24 horas” (27).....	16
Figura 6: Informe AGP de paciente con diabetes mellitus tipo 1 del Hospital Universitario Lucus Augusti.....	18
Figura 7: Flechas de tendencia de los dispositivos de CGM.....	19
Figura 8: “A: La asociación entre los niveles medios de glucosa (mmol/L) y el tiempo con un nivel de glucosa <3,9 mmol/L (<70 mg/dl) al inicio, al final del tratamiento convencional (BGM) y al final del tratamiento con CGM. B: La asociación entre los niveles medios de glucosa (mmol/L) y el tiempo con el nivel de glucosa <3,0 mmol/L (<54 mg/dl) al inicio, al final del tratamiento convencional (BGM) y al final del tratamiento con CGM” (36).....	22
Figura 9: Diagrama con los resultados del ensayo.....	23
Figura 10: Los “Anillos del Éxito” para mejorar la glucemia en los diabéticos tipo 1.....	26
Figura 11: “Respuesta esperada de la glucosa a diferentes perfiles de carga de trabajo en personas con diabetes tipo 1 y su acción asociada antes del ejercicio para contrarrestar la hipoglucemia” (50).....	27
Figura 12: Gráfica que muestra el posible desfase entre la glucosa del sensor y la glucemia sanguínea.....	28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Dispositivo Free Libre 3.....	12
Ilustración 3: Dispositivo Dexcom One con sensor y aplicador.....	12
Ilustración 2: Sensores G7 y G6, respectivamente.....	12
Ilustración 4: Dexcom G7.....	13
Ilustración 5: Guardian 4.....	13
Ilustración 6: Sensor Eversense E3.....	14
Ilustración 7: Dispositivos Eversense.....	15
Ilustración 8: Forma de implantar el sensor del dispositivo Eversense E3.....	15
Ilustración 9: Dispositivo Glucomen Day CGM.....	15

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes.
AGP	Ambulatory Glucose Profile.
BGM	Medición de glucosa en sangre, autocontrol de glucosa en sangre.
CGM	Monitorización continua de glucosa.
DDS	Escala de angustia por diabetes.
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial.
DM 1	Diabetes mellitus tipo 1.
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2.
DQoL	Cuestionario de calidad de vida de la diabetes.
DTSQ	Cuestionario de satisfacción general.
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.
FBI	Intervención conductual familiar.
FDA	Food and Drugs Administration.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada A1c.
HFS	Encuesta de miedo a la hipoglucemia.
ISCI	Infusión subcutánea continua de insulina.
ISPAD	Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente.
MARD	Mean Absolute Relative Difference.
MDI	Múltiples inyecciones de insulina.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PICO	Paciente (P), intervención (I), comparación (C), resultados (O).
SENCE	Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood.
SNS	Sistema nacional de salud.
TIR	Tiempo en rango.
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study.
VibRate	The Effect of Frequent Continuous Glucose Monitoring Use on Glucose Variability in Preschoolers with T1D.
YSI	Estándar de referencia.

1. Resumen.

El autocontrol de la glucemia es un arma bien establecida para el tratamiento de la Diabetes Mellitus. En los últimos años la monitorización continua de glucosa se ha convertido en una herramienta fundamental para este control. Consiste en la medición de la glucosa del líquido intersticial por medio de un sensor enzimático que se inserta por vía subcutánea haciendo una lectura continua, en tiempo real, de la glucemia de estas personas.

En este trabajo se revisarán los distintos dispositivos disponibles en la actualidad. En segundo lugar, se analizará su utilidad en la mejora del control metabólico de las personas con diabetes en relación con la hemoglobina glicosilada y se definen nuevos parámetros de control como la variabilidad glucémica y el tiempo de glucemia en rango. El tercer objetivo será analizar si esta herramienta presenta ventajas en evitar las complicaciones tanto macro como microvasculares asociadas a dicha enfermedad. Por último, se estudiará su repercusión en la calidad de vida de las personas con Diabetes Mellitus y en quien se obtiene el máximo beneficio.

Palabras clave: Diabetes mellitus, monitorización continua de glucosa, hipoglucemia, hemoglobina glicosilada, insulina.

2. Resumen.

El autocontrol de la glucemia es un arma bien establecida para el tratamiento de la Diabetes Mellitus. En los últimos años la monitorización continua de glucosa se ha convertido en una herramienta fundamental para este control. Consiste en la medición de la glucosa del líquido intersticial por medio de un sensor enzimático que se inserta por vía subcutánea haciendo una lectura continua, en tiempo real, de la glucemia de estas personas.

En este trabajo se revisarán los distintos dispositivos disponibles en la actualidad. En segundo lugar, se analizará su utilidad en la mejora del control metabólico de las personas con diabetes en relación con la hemoglobina glicosilada y se definen nuevos parámetros de control como la variabilidad glucémica y el tiempo de glucemia en rango. El tercer objetivo será analizar si esta herramienta presenta ventajas en evitar las complicaciones tanto macro como microvasculares asociadas a dicha enfermedad. Por último, se estudiará su repercusión en la calidad de vida de las personas con Diabetes Mellitus y en quien se obtiene el máximo beneficio.

Palabras clave: Diabetes mellitus, monitorización continua de glucosa, hipoglucemia, hemoglobina glicosilada, insulina.

3. Abstract.

Self-monitoring of blood glucose is a well-established weapon in the treatment of Diabetes Mellitus. In recent years, continuous glucose monitoring has become a fundamental tool for this control. It consists of the measurement of interstitial fluid glucose through an enzymatic sensor inserted subcutaneously, giving a continuous, real-time reading of blood glucose in these individuals.

This paper will review the different devices currently available. Secondly, its usefulness in improving the metabolic control of people with diabetes will be analysed in relation to glycated haemoglobin and new control parameters such as glycaemic variability and glycaemia time in range will be defined. The third objective will be to analyse whether this tool has advantages in avoiding both macro- and microvascular complications associated with diabetes. Finally, its impact on the quality of life of people with diabetes mellitus will be studied and in whom the maximum benefit is obtained.

Key words: Diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, hypoglycemia, glycated haemoglobin A1c, insulin.

4. Introducción.

En el siglo XI la diabetes se diagnosticaba probando la orina de los pacientes, de ahí es de donde sale el nombre de mellitus que en latín significa miel. Es en el siglo XIX, gracias al científico alemán Oskar Minkowski que descubre la función del páncreas en la regulación de la glucosa, cuando surgen las primeras pruebas para detectar la presencia de azúcar en la orina. Hasta aquí, la única manera de conocer los niveles de glucosa de los pacientes era mediante la extracción de sangre venosa.

En el año 1920, se aísla por primera vez la insulina gracias a un grupo de científicos de la Universidad de Toronto, lo que conlleva al primer tratamiento de la diabetes. Sin embargo, no será hasta dos años después cuando se emplea la insulina para tratar a un niño diabético, consiguiendo una gran mejoría, hasta entonces la diabetes era una enfermedad mortal.

La empresa AMES desarrolla y comercializa en 1965 las primeras tiras reactivas para medir la glucosa capilar cuyos resultados aparecían en forma de colores. Cinco años más tarde, uno de los científicos de dicha empresa patentará un aparato capaz de traducir este cambio de color en una cifra, el reflectómetro. A pesar de esto, su uso era muy limitado por su enorme peso y coste.

En el año 1987 aparece el primer medidor con un tamaño similar al de un bolígrafo y que emplea reactivos de un solo uso el cual se denominaba ExactTech.

En 1995, surge el primer sistema medidor de glucosa para hospitales, el Precision G de la empresa de MediSense, el cual supone una revolución en la atención de los pacientes diabéticos.

No será hasta el año 1999 cuando Minimed comercializa el primer dispositivo de monitorización continua de glucosa (CGM). Este se basaba en un sistema de análisis retrospectivo de los datos obtenidos de la medición continua de glucosa en el espacio intersticial y posteriormente el sistema CGMS Gold. Se trataba de un dispositivo que permitía la visualización diferida de la glucemia referido a días o semanas.

En 2001 Cygnus lanza el GlucoWatch Biographer, el primer dispositivo de monitorización a tiempo casi-real. A pesar de ser retirado del mercado en 2007 por la inexactitud de sus resultados, gracias a él, se establece el concepto de monitorización continua de glucosa a tiempo real.

5. Marco teórico.

5.1 DIABETES MELLITUS.

5.1.1 Definición y epidemiología.

El término de diabetes mellitus hace referencia a un conjunto de trastornos que derivan del mal funcionamiento del metabolismo de los carbohidratos y que se caracterizan por la presencia de

hiperglucemia. Todo esto comienza con un fallo en la secreción parcial o absoluta de insulina unido a diversos grados de resistencias periféricas a su acción.

La glucosa la obtenemos de la dieta y es la principal fuente de energía de nuestro organismo, fundamentalmente la del cerebro, el cual consume un 20% de esta. Para poder utilizarla son imprescindibles unos niveles adecuados de insulina encargándose de regular tanto la absorción como el almacenamiento de este monosacárido (1,2,3,4).

Se estima que la diabetes afecta en la actualidad a 537 millones de adultos en todo el mundo, de los cuales 61 millones se concentran en Europa, y se prevé que este número aumente a 643 millones para 2030 y 783 millones para 2045. Además, en 2021, la diabetes fue responsable de 6,7 millones de muertes (5,6).

El estudio español más importante de prevalencia es el estudio Di@bet.es donde se objetivó una prevalencia de diabetes en la población adulta española de 7,8% pero también se observó que más del 30% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) estaban sin diagnosticar (7). El último estudio en nuestra península que marca el mapa español es el de Menéndez de 2020. Se analizan a través de la Base de Datos BDCAP de historias clínicas de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud (SNS) del 96,5% de la población española, integra a las 17 comunidades autónomas y existe una variabilidad de prevalencia regional grande (8,9).

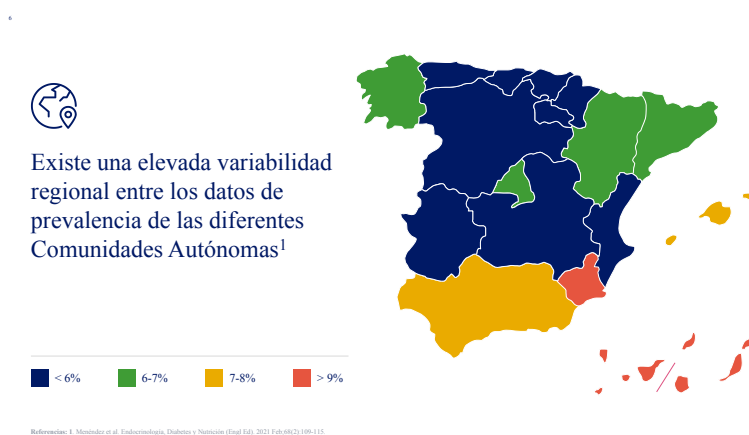


Figura 1: Imagen sacada del estudio de Menéndez (9).

5.1.2 Tipos.

Tenemos dos tipos fundamentales de presentación de la diabetes mellitus:

- Tipo 1: trastorno de etiología autoinmune que se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Todo esto se traduce en una

ausencia completa de insulina. Constituye entre un 5-10% de la diabetes de los adultos (5).

- Tipo 2: es el tipo de diabetes más frecuente (>90%) y se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como consecuencia de una pérdida progresiva de la secreción de insulina junto con la aparición de resistencias periféricas a esta hormona. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados durante el periodo subclínico de esta enfermedad, de manera incidental en una prueba de laboratorio rutinaria (3).

5.1.3 Presentación clínica de la diabetes mellitus tipo 1.

Se han redefinido las distintas etapas de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), sin embargo, a efectos de la clínica se sigue manteniendo las presentaciones clásicas.

- Clásico nuevo inicio: la presentación de hiperglucemia sin acidosis es la forma más frecuente en los diabéticos tipo 1 de la población infantil, sobre todo, pero también del resto de edades. Los síntomas más frecuentes son la poliuria, polidipsia y pérdida de peso.
- Cetoacidosis diabética: segunda forma de aparición más frecuente. A parte de los síntomas clásicos, estos pacientes pueden presentar aliento con olor a frutas y alteraciones neurológicas como somnolencia y aturdimiento.
- Presentación silenciosa: esta es la forma menos común de presentación incluyendo básicamente a los pacientes que tienen un familiar cercano diagnosticado de DM 1 (10).

5.1.4 Criterios diagnósticos.

La diabetes mellitus tiene que cumplir uno de los siguientes criterios para ser diagnosticada:

- Glucosa plasmática en ayunas (ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dl en más de una medición.
- Glucosa plasmática venosa ≥ 200 mg/dl en un paciente sintomático. Criterio según el cual se diagnostican a la mayoría de los niños y adolescentes sintomáticos.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl medida dos horas después de una prueba de tolerancia oral.
- Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) ≥ 6.5 %. Criterio más útil para diagnosticar a adultos con DM 2 (1,3).

5.1.5. Tratamiento.

Los pacientes diabéticos tipo 1 van a necesitar un aporte exógeno de insulina al no ser capaces de producirla. Por otro lado, los pacientes con diabetes tipo 2 van a recibir un tratamiento gradual empezando por ejercicio y dieta y añadiendo antidiabéticos orales u otros fármacos no insulínicos si no se logra el control solo con lo anterior. En aquellos que con los escalones anteriores no se consiga un manejo glucémico correcto, pueden llegar a necesitar el inicio de terapia con insulina (en su modalidad de insulina basal una vez al día o con multidosis de insulina) (3).

5.1.5.1 Diabetes mellitus tipo 1.

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes tipo 1 es proporcionarle al paciente unos niveles fisiológicos de insulina concretos para que pueda llevar a cabo su funcionamiento sin ningún tipo de problema.

Todo esto se consigue mediante el empleo de insulina basal, una o más inyecciones diarias de una insulina de vida media intermedia o prolongada o mediante el tratamiento con una infusión subcutánea continua de insulina (ISCI o microinfusora de insulina), más bolos de acción rápida a la hora de las comidas.

Por otro lado, es fundamental en el tratamiento de los pacientes diabéticos la compenetración de las comidas y ejercicio con la dosis de insulina requerida para cada momento; en lo que juega un papel fundamental el control de la glucemia. Además, dicha actividad física resulta importante para el control de peso que frecuentemente puede aumentar con la administración de insulina (11).

5.2 CONTROL GLUCÉMICO.

El estudio DCCT y el de seguimiento a largo plazo de Epidemiología de las Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (EDIC, por sus siglas en inglés) demostró que la terapia de insulina agresiva precoz conseguía reducir de manera estadísticamente significativa las comorbilidades asociadas con esta patología, comparándola con un tratamiento de insulina simple. Del mismo modo, dicho estudio, demostró la asociación de una HbA1c más baja y un menor peligro de padecer hipoglucemias graves (12).

También en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha demostrado en el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) que un buen control metabólico referido a HbA1c previene y retrasa las complicaciones microvasculares asociadas (13).

La monitorización de la glucosa es una herramienta fundamental en el control del tratamiento de estos pacientes, siendo necesaria para el ajuste de dosis de la insulina tanto basal como la de los bolus preprandiales y correctores (11).

5.2.1 Tipos de control glucémico.

La monitorización de glucosa en sangre (BGM), conocida también como autocontrol de glucosa en sangre, es una de las formas más utilizadas en las personas con diabetes hasta la aparición de las nuevas tecnologías. Dicho sistema consiste en la realización de punciones en los dedos y determinar la glucemia capilar mediante un medidor de glucosa (14).

Por otro lado, tenemos la monitorización continua de glucosa (CGM) que son dispositivos que constan de un sensor enzimático y electroquímico insertado subcutáneamente y cuyos resultados son transmitidos a un receptor específico. Se basan en la realización de mediciones cada 5 o 15 minutos de la glucemia del líquido intersticial. Dichos resultados se correlacionan bien con la glucosa plasmática, aunque con un retraso de 10 a 15 minutos cuando esta está cambiando rápidamente (14).

Por último, el “gold standard” del control metabólico se ha referenciado a los niveles de HbA1c que se correlaciona directamente con la aparición de complicaciones microvasculares. Debe ser medida cada tres meses para conocer el control crónico de la glucemia (12).

6. Objetivos.

6.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Para llevar a cabo la elaboración de la pregunta de investigación empleamos la estrategia PICO, la cual ha sido propuesta por la práctica basada en la evidencia. Ésta hace referencia a la relación con el paciente, la intervención, la comparación y los resultados, siendo los elementos fundamentales de la pregunta de investigación y de la construcción de la pregunta para la posterior búsqueda bibliográfica de evidencias. La estrategia PICO puede ser empleada para construir la pregunta, siendo de naturalezas diversas (15).

Una adecuada pregunta de investigación nos permite la definición de qué evidencias son necesarias para la solución del aspecto clínico de la investigación de una forma más concreta, maximizando, por lo tanto, la recuperación de evidencias en las diferentes bases de datos y metabuscadores, enfocando por ello, el propósito de la investigación y evitando que se realicen búsquedas innecesarias.

P (Population)	Paciente con Diabetes Mellitus tipo 1
I (Intervention)	Monitorización continua de glucosa
C (Comparison)	Pacientes que no reciben monitorización continua de glucosa
O (Outcomes)	Mejora tras terapia

Figura 2: Estrategia PICO.

Por lo tanto, la pregunta de investigación que se plantea, a partir de la estrategia PICO será:

“La terapia con monitorización continua de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, ¿obtiene una mejoría significativa en comparación con individuos que no reciben dicho tratamiento?”

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

6.2.1 Objetivos primarios.

Los objetivos primarios de esta revisión bibliográfica es valorar la eficacia de esta nueva herramienta en el control metabólico de las personas con diabetes mellitus tipo 1 en cuanto a disminución de hipoglucemias, así como mejoría en los valores de HbA1c.

6.2.2 Objetivos secundarios.

1. Repercusión en la calidad de vida.
2. Situaciones especiales como ejercicio y enfermedades.
3. Utilización en grupos de población específicos como niños, adolescentes y mujeres embarazadas.
4. Evaluación coste-beneficio.

7. Metodología.

Para lograr dichos objetivos propuestos, se realizó una revisión bibliográfica sobre el beneficio de la monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Esta revisión se llevó a cabo mayoritariamente a través de las siguientes plataformas: Pubmed, EMBASE, guías de actuación y además se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis como información adicional para el uso de CGM.

La búsqueda de artículos se centró en estudios realizados preferiblemente en los últimos 5 años y aquellos publicados en español o inglés.

Las palabras claves empleadas (según términos MESH) son:

- Diabetes Mellitus tipo 1 → “Diabetes Mellitus, Type 1”.
- Monitorización continua de glucosa → “Blood Glucose Self-Monitoring”.
- Tratamientos → “Therapeutics”.

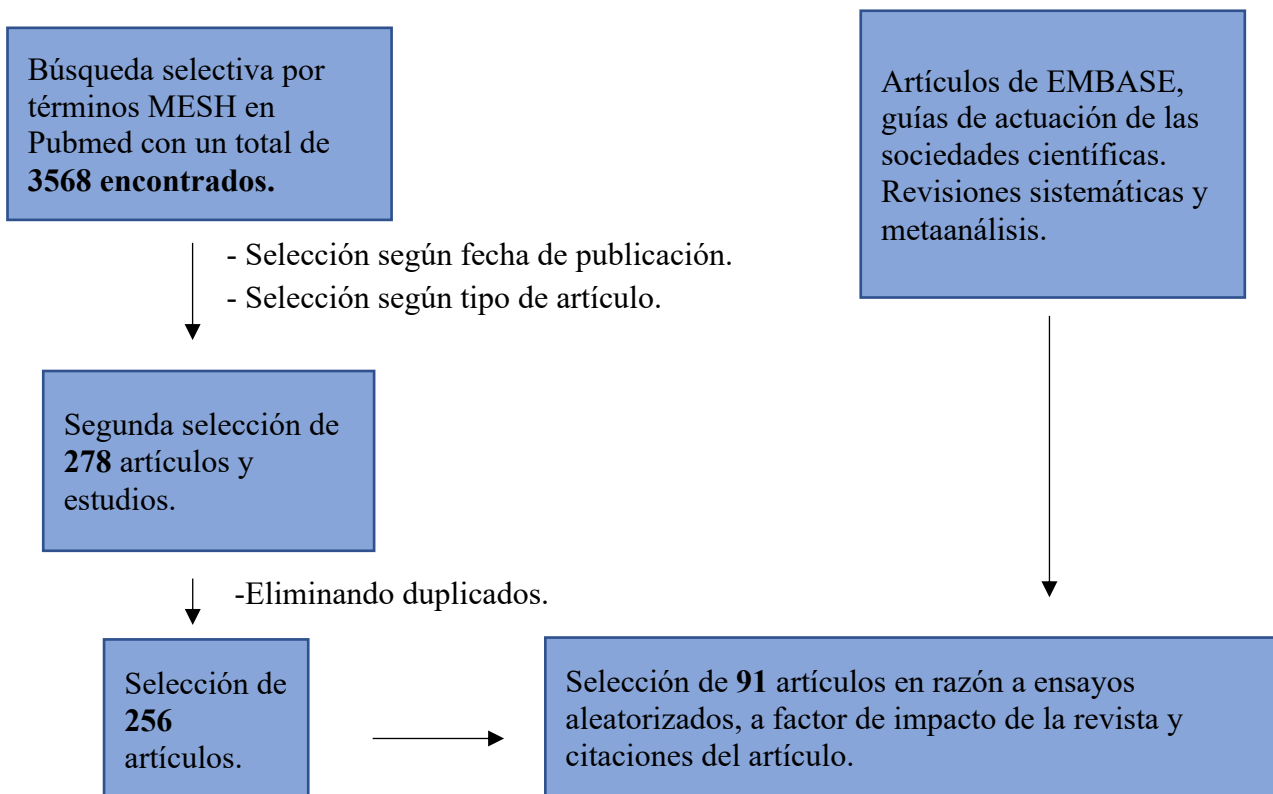


Figura 3: Diagrama de flujo de la metodología.

8. Sistemas de monitorización continua de glucosa.

8.1 DEFINICIÓN.

Los sistemas de monitorización de glucosa (CGM) son herramientas que permiten medir los niveles de glucosa de forma continua. Estos sistemas de monitorización utilizan la medición de la glucosa en el líquido intersticial que realizan cada 1 a 5 minutos, dependiendo del dispositivo. Estos dispositivos están formados por:

- Un pequeño cable sensor insertado en el espacio intersticial y utilizan una reacción enzimática para la medición de la glucosa.
- Un transmisor que se coloca encima del sensor y se encarga de recibir, almacenar temporalmente los datos y transmitirlos a un receptor.
- Uno o varios receptores que puede ser un dispositivo sincronizado del mismo laboratorio o un teléfono móvil.
- Un sistema de procesamiento de datos conectado a una plataforma digital para el almacenamiento definitivo y procesamiento de los datos (16).

8.2 DIFERENCIA ENTRE LA GLUCOSA INTERSTICIAL Y LA GLUCEMIA SANGUÍNEA.

La medición de glucosa intersticial con los sistemas de medición actual es bastante exacta en relación con la glucemia plasmática. Mejoró tanto la exactitud de estos sistemas que en 2016 la Food and drugs administration de Estados Unidos (FDA) aprobó su utilización para la toma de decisiones en cuanto a modificar la dosificación de insulina tanto en sistemas integrados con microinfusoras de insulina como en tratamiento con multidosis de insulina.

La medición de glucosa en líquido intersticial es menos exacta en relación con determinadas concentraciones de glucemia plasmática. La diferencia entre glucosa intersticial y glucemia sanguínea es más acusada en rango de hipoglucemia y sobre todo cuando existe un incremento o descenso rápido en el nivel de glucemia (17,18,19).

8.3 CERTEZA Y PRECISIÓN.

La exactitud de los sistemas de monitorización de glucosa se define por su MARD (Mean Absolute Relative Difference). Es un parámetro que expresa la diferencia media entre la medición del sistema y el estándar de referencia (YSI).

Para la aprobación de la comercialización de cualquier sistema de medición de glucemia, la FDA exige un MARD menor al 10%. Es el exigido para tomar decisiones sobre el tratamiento como es la dosificación de la insulina. El MARD se ve afectado en estados de hiperglucemia, en momentos en que hay modificaciones rápidas de la glucemia (ascenso o descenso rápido de los valores sanguíneos) y cuando el nivel de glucemia es menor a 70 mg/dl.

Todos los sistemas actuales de monitorización continua de glucosa cumplen estos criterios con un MARD menor del 10% (20,21,22).

8.4. SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN.

En primer lugar, dividimos a los sistemas de monitorización en 2 tipos:

1. Sistemas que proporcionan una medición a tiempo real de la glucosa intersticial y transmiten el resultado a un dispositivo móvil o a una microinfusora de insulina. Se denominan monitorización continua de glucosa (CGM).
2. Sistemas que miden los niveles de glucosa intersticial cada minuto, pero sólo se pueden comprobar con el escaneo a través de un lector del dispositivo o smartphone. Se llaman sistemas de monitorización de glucosa con sensor Flash.

En la Comunidad Europea están comercializados los siguientes sistemas de monitorización continua y sistemas Flash:

- **ABBOTT.**

El dispositivo se denomina Freestyle Libre y está disponible desde 2017. El Freestyle es el más utilizado en nuestro país y el Libre 2 está disponible desde 2020.

Este sistema es un CGM tipo Flash. El de segunda generación, aunque es un sistema Flash, ya envía alertas de glucemia baja y alta según sean programadas por la persona con diabetes o sus cuidadores.

Las características del dispositivo Freestyle Libre 2 son (21):

- Es un sistema Flash.
- No precisa calibración con glucemia capilar.
- MARD score de 9.3%
- Sensor de 14 días de duración.
- Periodo inicial de 1 hora desde la inserción hasta emitir datos de glucemia.
- Lectura y análisis de datos con software de Abbott (LibreView) o aplicación Smartphone. Conectividad con varios dispositivos smartphone.
- Configuración de varias alarmas de glucemia alta o baja.
- Indicación a partir de niños de 4 años y mujeres embarazadas.
- Interoperabilidad: no tiene conectividad con microinfusoras de insulina. Está prevista su integración con microinfusoras de insulina y con plumas inteligentes de insulina

En marzo de 2022 se ha aprobado y está ya disponible en Europa el Free Libre 3. Es un dispositivo de monitorización continua de glucosa a tiempo real.



Ilustración 1: Dispositivo Free Libre 3.

- DEXCOM.

Esta compañía ha desarrollado dispositivos de monitorización continua de glucosa en tiempo real. Están disponibles desde 2003 y es el más utilizado en Estados Unidos.

Han ido evolucionando y el que se utiliza actualmente es el Dexcom G6, pero en abril de 2022 se han aprobado para la zona europea la última generación de sensores que son el Dexcom G7 y el One. Esta última generación de Dexcom tiene incorporado también la autocalibración, por ello no precisan de la realización de glucemia capilar.



Ilustración 2: Sensores G7 y G6, respectivamente.



Ilustración 3: Dispositivo Dexcom One con sensor y aplicador.

Las características del dispositivo Dexcom G7 son (23):

- Es un sistema de monitorización a tiempo real. Proporciona lecturas de glucosa cada 5 minutos que transmite a través de bluetooth a un dispositivo externo o smartphone con una distancia de 6 metros.
- MARD score de 9%.
- No precisa calibración.
- Duración del sensor de 10 días y del transmisor de 3 meses.
- Indicación en niños a partir de 2 años y mujeres embarazadas.
- Interoperabilidad: tiene conectividad con las microinfusoras de insulina Tandem y también será compatible con la microinfusora sin cable OmniPod 5.
- Sistemas de alarmas configurables de hipo, hiperglucemia y de previsión glucemia baja, prevención de las hipoglucemias.



Ilustración 4: Dexcom G7.

- MEDTRONIC.

Su dispositivo de monitorización continua de glucosa se denomina Guardian. El de última generación es el modelo Guardian 4. Se utiliza en la práctica clínica desde enero de 2022.

Estos sistemas han ido unidos siempre al del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina que desarrolla la misma compañía. Actualmente se utiliza la última generación de microinfusoras inteligentes que actúan sobre la hiper e hipoglucemia, el sistema integrado MiniMed 780G. También tiene la aprobación en la Comunidad Europea para la integración con su pluma de insulina inteligente, Smart InPen.

Las características del Guardian 4 son (20):

- Es un sistema a tiempo real. Proporciona lecturas de glucemia cada 5 minutos. El sensor se puede insertar tanto en el brazo como en el abdomen y utiliza el transmisor Guardian Link 3.
- MARD score 8.7%
- No precisa calibración.
- Duración del sensor 7 días.
- Indicación en niños a partir de 4 años y mujeres embarazadas.
- Interoperabilidad: con todas las microinfusoras de insulina de Medtronic. La de última generación es el modelo MiniMed 780 que actúa sobre hiper e hipoglucemia y se acerca al asa cerrado de tratamiento con insulina en pacientes con DM1.
- Sistemas de alarmas configurables de hipo, hiperglucemia y de previsión glucemia baja, además de prevención de las hipoglucemias.



Ilustración 5: Guardian 4.

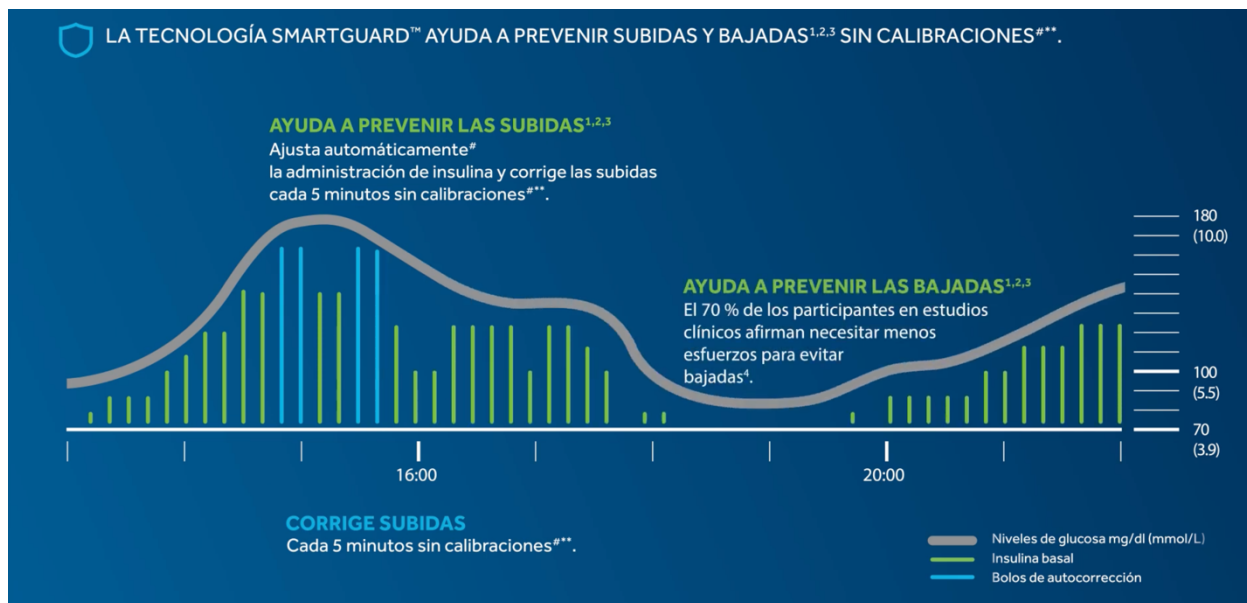


Figura 4: Características del último modelo de Medtronic, el Guardian 4.

- EVERSENSE.

El dispositivo Eversense E3 para 6 meses consta de un sensor implantable, un transmisor y una aplicación móvil personalizada. Sus características son (22):

- Es un monitor continuo de glucosa (CGM) que consta de un sensor que hay que implantar en el brazo con una pequeña incisión.
- Duración del sensor es de 180 días. Después de la inserción en las primeras 24 horas no se puede utilizar el sensor y será en los primeros 21 días de la implantación cuando precise de varias mediciones de glucemia capilar para su calibración. Posteriormente sólo es necesario una medición al día.
- MARD score 8.8%
- El transmisor precisa recargar durante 15 minutos al día su batería y los datos los transmite a una aplicación móvil. Realiza mediciones de glucosa intersticial cada 5 minutos.
- Tiene alarmas programables de hiper e hipoglucemia también con sistema de vibración.
- No tiene interoperabilidad con otros sistemas.

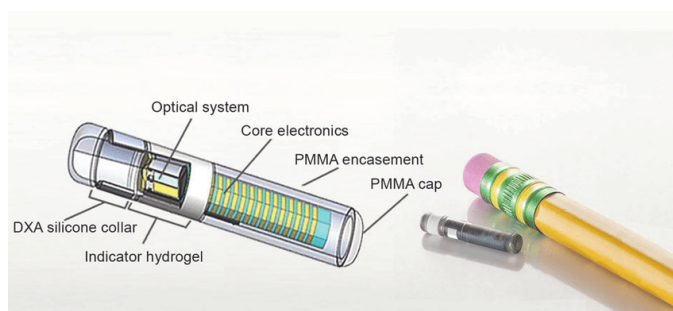


Ilustración 6: Sensor Eversense E3.



Ilustración 7: Dispositivos

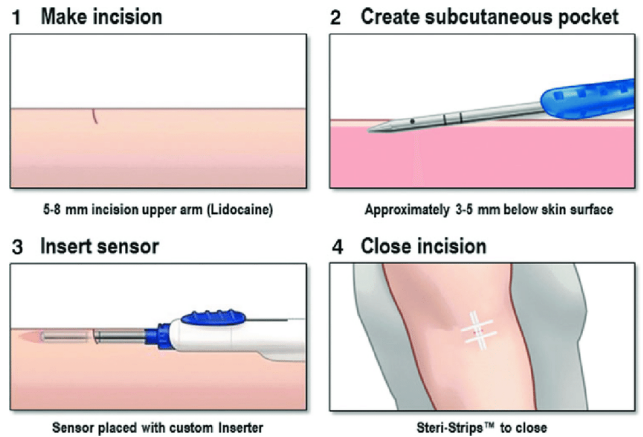


Ilustración 8: Forma de implantar el sensor del dispositivo Eversense E3.

- GLUCOMEN DAY CGM.

Las características de este sistema son (24):

- Se trata de monitorización continua de glucosa con transmisión de los valores a un dispositivo móvil.
- MARD score 9.7 [2.6–14.6]%
- Inserción sin necesidad de aguja guía.
- Duración de 14 días con mediciones de glucosa intersticial cada minuto.
- Alarmas personalizables.



Ilustración 9: Dispositivo Glucomen Day CGM.

8.5 NUEVOS PARÁMETROS DE CONTROL GLUCÉMICO ADEMÁS DE LA HbA1c.

Este parámetro ha sido considerado tradicionalmente el “gold standard” de la monitorización clínica de los pacientes con diabetes, sin embargo, tiene como principal limitación que no es capaz de informar sobre las fluctuaciones glucémicas ni del riesgo de hipoglucemia tanto general como nocturna, siendo estos otros dos de los factores fundamentales en dicho seguimiento (25,26,27,28).

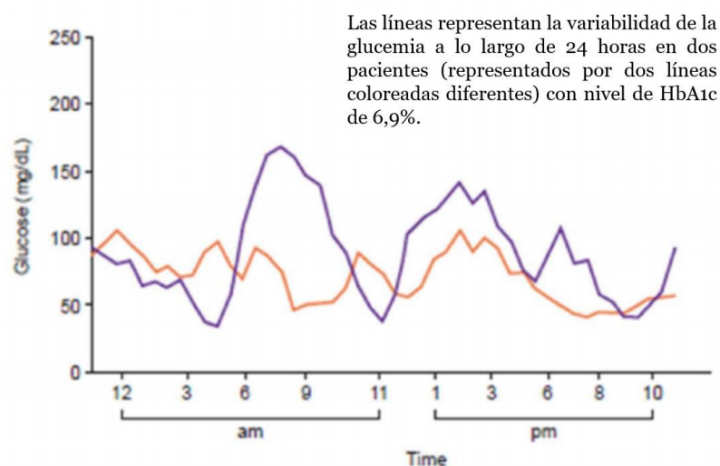


Figura 5: “La siguiente figura presenta un ejemplo de cómo dos personas con el mismo valor de HbA1c (6,9%) presentan diferentes valores de variabilidad de la glucemia en un rango de 24 horas” (27).

El valor de la hemoglobina glicosilada se puede ver interferido por diferencias genéticas, enfermedades en las cuales está aumentado el recambio de hematíes o alteraciones en la hemoglobina (hemoglobinopatías) y en la insuficiencia renal crónica. También personas diabéticas con hipoglucemias frecuentes pueden reflejar valores dentro del objetivo de hemoglobina glicosilada sin reflejar un buen control metabólico, ya que las hipoglucemias también se han asociado a aumento de mortalidad cardiovascular (29).

Por esto en los últimos años y con los datos obtenidos en parte de la monitorización continua de glucosa se han propuesto otros parámetros de buen control metabólico que intentan reflejar un componente más integral, un continuo temporal, de la homeostasis de la glucemia:

- **Variabilidad glucémica:** se refiere a las excursiones de la glucemia en riesgo de hiper e hipoglucemia. Aunque hay datos que sugiere que puede ser un factor de riesgo independiente de daño vascular, aún no se ha demostrado definitivamente (30,31,32).
- **Tiempo en rango (TIR):** se define como el tiempo que objetivamos de los valores de la glucemia en un rango determinado, en la monitorización continua. Un buen control se considera cuando la glucemia se mantiene entre 70 y 180 mg/dl más del 70%

del tiempo. En gestantes estos parámetros se modifican porque durante el embarazo se requieren glucemias pre y postprandiales más bajas (preprandiales 70-95 mg/dl; 1 hora postprandial menor 140 mg/dl) (33,34).

La *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes* ha publicado los objetivos de TIR para aquellos pacientes que utilizan los sistemas de monitorización de glucosa en líquido intersticial (35):

- ◇ DM 1-DM 2 debe ser superior al 70%: >16 horas y 48 minutos al día.
- ◇ Ancianos o con DM 1-DM 2 de riesgo este se establece en >50%: >12 horas al día.
- ◇ Para las mujeres embarazadas se recomienda un TIR (70-180 mg/dl) que llegue por lo menos al 70%: 16 horas y 48 minutos al día.

Se estima que un incremento en un 5% del TIR ya es beneficioso para el paciente además un incremento en el 10% se asocia con una disminución de entre un 0,5%-0,8% de los valores de HbA1c.

- Informe del perfil ambulatorio de glucemias. Ambulatory Glucose Profile (AGP) (33,34).

El software de estos medidores emite un informe que puede analizar diferentes espacios de tiempo (semanas, meses) y donde se reflejan todos los parámetros medidos en la monitorización. Este informe se denomina AGP y aunque varíe de un dispositivo a otro, todos analizan los siguientes parámetros del control glucémico:

1. Tiempo en Rango (TIR): tiempo del periodo analizado en que las glucemias están entre 70 y 180 mg/dl. Se considera buen control cuando al menos del 70%.
2. Variabilidad glucémica. Se refiere a las diferencias de las excursiones de la glucemia. Se considera buen control cuando es inferior a 30%.
3. Tiempo en rango de hipoglucemia:
 - ◇ Tiempo en que las glucemias están entre 54 y 70 mg/dl. Se considera hipoglucemia leve.
 - ◇ Tiempo en que las glucemias son menores de 54 mg/dl. El objetivo es que sea menor al 2%.
4. Tiempo en rango de hiperglucemia:
 - ◇ Tiempo en que las glucemias están entre 180-250 mg/dl.
 - ◇ Tiempo en que las glucemias son mayores de 250 mg/dl. El objetivo es que sea menor al 2%.

ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS DE GLUCOSA

12 mayo 2022 - 25 mayo 2022 **14 Días**
El sensor de tiempo está % activo **96%**

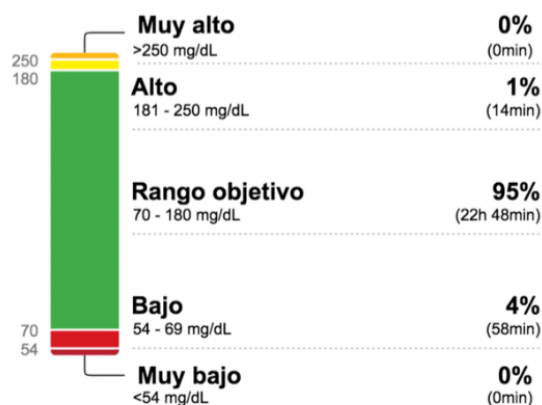
Rangos y objetivos para Diabetes de tipo 1 o tipo 2

Rangos de glucosa	Objetivos % de lecturas (Hora/Día)
Rango objetivo 70-180 mg/dL	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo 70 mg/dL	Menor que 4% (58min)
Por debajo 54 mg/dL	Menor que 1% (14min)
Por encima 180 mg/dL	Menor que 25% (6h)
Por encima 250 mg/dL	Menor que 5% (1h 12min)

Cada 5% de aumento en el tiempo en el rango (70-180 mg/dL) es clínicamente beneficioso.

Glucosa promedio **116 mg/dL**
Indicador de gestión de glucosa (GMI) **6,1% o 43 mmol/mol**
Variabilidad de la glucosa **24,1%**
Definido como porcentaje de coeficiente de variación (%CV); objetivo ≤36%

TIEMPO EN RANGOS



PERFIL DE GLUCOSA AMBULATORIO (AGP)

Figura 6: Informe AGP de paciente con diabetes mellitus tipo 1 del Hospital Universitario Lucus Augusti.

- VALORACIÓN DE TENDENCIAS DE GLUCEMIA.

Cuando un paciente inicia una monitorización continua de glucemia es muy importante el adiestramiento, el refuerzo en Educación Diabetológica para que aprenda a corregir la insulina, la cantidad de hidratos de carbono que ingiere y las modificaciones que tiene que realizar en relación con el ejercicio físico. La información muy importante que nos proporciona el sensor de glucemia son las tendencias. Como las mediciones son muy frecuentes ya que la monitorización detecta las variaciones de la glucemia minuto a minuto, esto viene reflejado en el monitor o smartpone en forma de flechas ascendentes o descendentes. Esto lo utilizamos por una parte para prevenir las hipoglucemias y por otra para corregir las hiperglucemias si es necesario. Las variaciones de glucemia expresadas en miligramos/minuto se reflejan en la siguiente tabla y hay algoritmos matemáticos individualizados para cada paciente y que le aparecen en la aplicación del sensor utilizado (son calculadores de bolus). Las microinfusoras utilizan algoritmos de corrección de insulina en razón a la hiper o hipoglucemia. Básicamente son 3 algoritmos matemáticos de infusión de insulina, avalados científicamente y son los empleados actualmente en las microinfusoras. El desarrollado por Medtronic que utiliza un sistema inteligente de autoaprendizaje de la información de las glucemias del sensor, raciones de hidratos y de la actividad física. La microinfusora Tandem que utiliza el algoritmo iQ. El algoritmo matemático desarrollado por la Universidad de Cambridge ampliamente validado y también aprende sobre los datos obtenidos individualmente de cada paciente.

Device	Trend Arrow	Interpretation within 15 min	Conforms with generic trend arrow as used in the position statement
Abbott Devices Senseonics Devices	↑	Increase >1.7 mmol/l (30 mg/dl)	↑
	↗	Increase 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↗
	→	Increase/decrease <0.8 mmol/l (15 mg/dl)	→
	↘	Decrease 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↘
	↓	Decrease >1.7 mmol/l (30 mg/dl)	↓
Dexcom Devices	↑↑	Increase >2.5 mmol/l (45 mg/dl)	↑
	↑	Increase 1.7–2.5 mmol/l (30–45 mg/dl)	
	↗	Increase 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↗
	→	Increase/decrease <0.8 mmol/l (15 mg/dl)	→
	↘	Decrease 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↘
	↓	Decrease 1.7–2.5 mmol/l (30–45 mg/dl)	↓
	↓↓	Decrease >2.5 mmol/l (45 mg/dl)	
Medtronic Devices ¹	↑↑↑	Increase >2.5 mmol/l (45 mg/dl)	↑
	↑↑	Increase 1.7–2.5 mmol/l (30–45 mg/dl)	
	↑	Increase 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↗
		Increase/decrease <0.8 mmol/l (15 mg/dl)	→
	↓	Decrease 0.8–1.7 mmol/l (15–30 mg/dl)	↘
	↓↓	Decrease 1.7–2.5 mmol/l (30–45 mg/dl)	↓
	↓↓↓	Decrease >2.5 mmol/l (45 mg/dl)	

Figura 7: Flechas de tendencia de los dispositivos de CGM.

9. Indicaciones.

Las indicaciones del empleo de CGM serán las siguientes:

- Pacientes con DM 1 o DM 2 a tratamiento con MDI o microinfusoras de insulina con hipoglucemias desapercibidas o episodios frecuentes de hipoglucemia.
- Pacientes con DM 1 o DM 2 a tratamiento con MDI o microinfusoras de insulina que no consiguen cumplir los objetivos terapéuticos.
- Según indicaciones en ficha técnica en niños > 2 años o >4 años, en función de que dispositivo se emplee, con DM 1 en pauta MDI o con microinfusoras de insulina para ayudar a mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia.

Este grupo de pacientes se beneficia de manera muy importante siendo dependientes de sus padres y cuidadores.

- Mujeres embarazadas con DM 1 o DM 2 a tratamiento con MDI o microinfusoras de insulina con diagnóstico pregestacional.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 3: fibrosis quística.
- Pacientes hospitalizados e ingresados en UCI.
- Pacientes con DM 1 o DM2 a tratamiento con MDI o microinfusoras de insulina con profesiones de riesgo o que deban conducir.

10. Resultados y discusión.

La diabetes mellitus insulínica viene de la mano de múltiples complicaciones microvasculares, macrovasculares y neurológicas derivadas en su mayoría de la hiperglucemia. Estas circunstancias que se producen a largo plazo pueden ser retrasadas tanto en su inicio como retrasar su progresión gracias a la terapia intensiva con insulina (12).

Llegar a los objetivos preestablecidos de la concentración de glucosa en sangre es todo un reto para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, tanto para aquellos que emplean la terapia convencional con autocontrol de glucosa (BGM) como para los que utilizan los dispositivos de monitorización continua (CGM).

Para poder alcanzar estos valores glucémicos, los pacientes se someten a múltiples inyecciones de insulina (MDI) frenando así la progresión, pero corriendo el riesgo de presentar una hipoglucemia y todo lo que ello conlleva, alteraciones cognitivas, convulsiones, caídas, arritmias cardíacas, accidentes automovilísticos, mala calidad de vida e incluso la muerte (36,37).

La hipoglucemia grave ocurre de manera más frecuente en los pacientes diabéticos de larga evolución en particular aquellos adultos que llevan más 20 años conviviendo con esta patología. Además, por otro lado, cuanto más tiempo lleve el paciente con su enfermedad menor será la conciencia de hipoglucemia, lo que se traduce en un mayor riesgo y gravedad de esta.

Por todo esto, han surgido programas educativos con el fin de mejorar esta conciencia de hipoglucemia y conseguir que los pacientes sean capaces de anticiparse, reconocer y saber actuar ante fluctuaciones de su glucosa en sangre, en especial ante aquellas que suponen una mayor gravedad (38).

Se puede decir que los pacientes diabéticos insulínica tienen dos cuestiones principales que controlar a raíz de su tratamiento intensivo con insulina, por un lado, la hipoglucemia y por otro los niveles de HbA1c. Por ello surgen numerosos estudios que intentan encontrar cuál es la manera más eficaz para el manejo de dichas cuestiones.

10.1 HIPOGLUCEMIAS.

Las hipoglucemias se pueden clasificar según distintos criterios. Por un lado, según su gravedad en leves o moderadas (si el paciente por sus propios medios logra remontarlas) y graves o severas (si requiere ayuda o pierde el conocimiento). Y por otro, en función de la presencia o no de clínica, sintomáticas o asintomáticas. Este último tipo de hipoglucemias se conocen también con el nombre de inadvertidas y suponen un riesgo para la salud de los pacientes. Además, hay otro tipo llamado pseudohipoglucemias son aquellas que cursan con síntomas, pero sus valores glucémicos son mayores de 70 mg/dl (39,40).

La terapia con autocontrol capilar regular de glucosa en sangre (BGM) ha sido durante muchos años y sigue siendo crucial en múltiples países para el control de los pacientes diabéticos. A pesar de ello, BGM tiene múltiples limitaciones como por ejemplo que no es capaz de detectar las hipoglucemias nocturnas ni las asintomáticas cosas que sí que realiza la CGM permitiendo, además, almacenar perfiles de glucemia durante varios días, incluyendo el tiempo en rango (TIR), el tiempo en hiperglucemia y las fluctuaciones de glucosa en sangre e incluso crear alarmas para que avisen al paciente o sus cuidadores de este tipo de variaciones (36).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) diseña un ensayo cruzado aleatorizado para comparar estas dos técnicas. Incluyó a pacientes mayores de 18 años con HbA1c mayor o igual a 7,5% tratados con MDI excluyendo a aquellos tratados con bombas de insulina y que ya usaban CGM, incluso a aquellos que se preveía que iban a usar el dispositivo de CGM menos del 80% del tiempo y aquellos que no eran capaces de realizar calibraciones correctas con dicho sistema. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 utilizando, durante el primer período del ensayo, un grupo el sistema de CGM (en concreto Dexcom G4 Platinum) y el otro sólo BGM.

Su objetivo era comparar cuál de los dos métodos es más eficaz para alcanzar los niveles glucémicos recomendados por el consenso internacional. Estos consisten en que los pacientes diabéticos tipo 1 deben de pasar menos de un 4% y menos de un 1% del tiempo del día en rangos glucémicos inferiores a 70 mg/dl y 54 mg/dl respectivamente.

Los resultados entre los niveles medios de glucosa y el tiempo de permanencia en hipoglucemia se pueden ver en la siguiente figura:

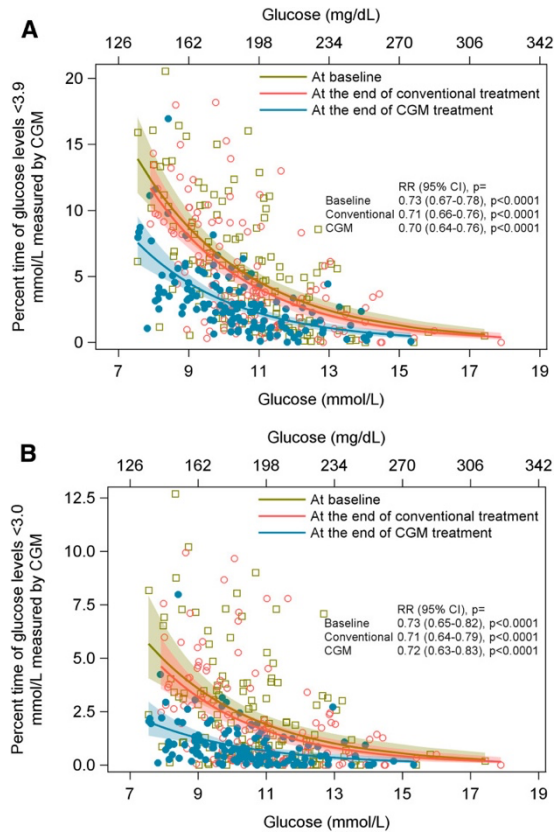
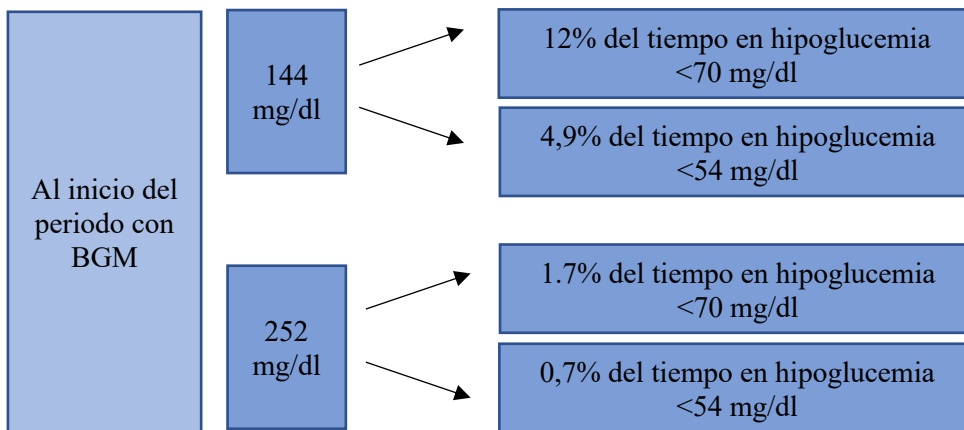


Figura 8: “A: La asociación entre los niveles medios de glucosa (mmol/L) y el tiempo con un nivel de glucosa $<3,9$ mmol/L (<70 mg/dl) al inicio, al final del tratamiento convencional (BGM) y al final del tratamiento con CGM. B: La asociación entre los niveles medios de glucosa (mmol/L) y el tiempo con el nivel de glucosa $<3,0$ mmol/L (<54 mg/dl) al inicio, al final del tratamiento convencional (BGM) y al final del tratamiento con CGM” (36).



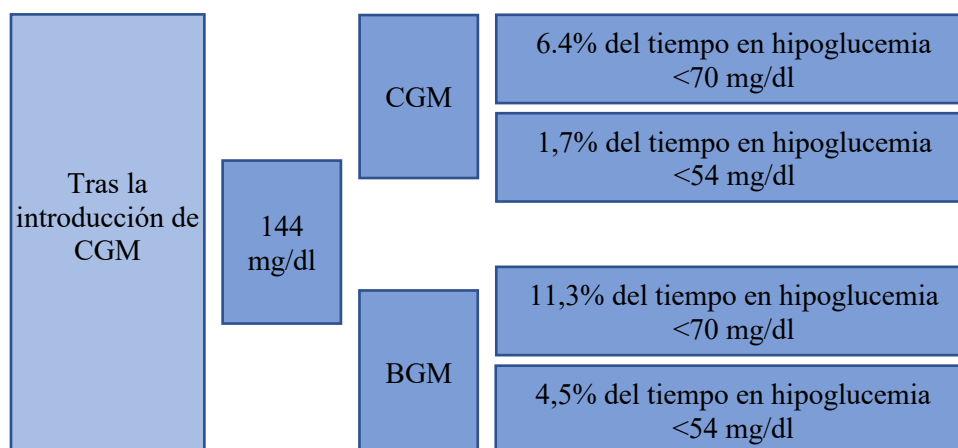


Figura 9: Diagrama con los resultados del ensayo.

Cuando todos los sujetos fueron medidos con BGM para controlar y ajustar su tratamiento, aquellos que presentaban un nivel promedio de glucosa de 144 mg/dl pasaron un 12% de su tiempo con unos niveles de glucemia por debajo de 70 mg/dl y un 4,9% de este con unos niveles menores de 54 mg/dl. En aquel grupo cuyos niveles medios de glucosa eran de 252 mg/dl pasaron un 1,7% y un 0,7% de su tiempo en niveles glucémicos inferiores a 70 mg/dl y 54mg/dl respectivamente. Por lo que pasaron menos tiempo en hipoglucemia aquellos que partían de un nivel promedio de glucemia mayor.

En cuanto a comparar las dos maneras de monitorización estudiadas en este ensayo se obtuvieron como resultados que aquellos pacientes con un nivel medio de glucosa de 144 mg/dl, el porcentaje medio de tiempo pasado con niveles de glucosa menores del 70 mg/dl fueron del 11,3% para aquellos que usaban BGM y del 6,4% para los que usaban CGM. Además, los valores correspondientes para niveles de glucosa menores de 54 mg/dl fueron del 4,5% con BGM en contrapartida con el 1,7% de la CGM. Por lo tanto, aquellos que partían de un nivel promedio mayor de glucosa, experimentaron una disminución del tiempo por debajo de rango aún más que los que partían de unos niveles glucémicos menores, al final de ambas terapias. Además, pasaron menos tiempo en hipoglucemia aquellos pacientes tratados con CGM en comparación con la BGM.

La conclusión que se sacó de este ensayo es que se podría decir que los pacientes con diabetes tipo 1 a tratamiento con MDI el tiempo de hipoglucemia aumenta tanto en una como en otra terapia, sin embargo, resulta menor en aquellos que emplean la CGM, es una variación con significación estadística (36).

Otro estudio publicado en JAMA en junio del 2020, Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial, estudió a pacientes con 60 años o más con diabetes mellitus tipo 1 y se llegó a la conclusión de que el uso de CGM permitía una disminución estadísticamente significativa del tiempo de hipoglucemia en comparación con la medición periódica de glucemia capilar. Además, cuanto mayor es el nivel de hipoglucemia de base y las fluctuaciones glucémicas,

mayor es el alcance del tratamiento. Así mismo, en este estudio se obtuvieron unos resultados similares de reducción de tiempo de hipoglucemia en aquellos que empleaban la terapia con bomba de insulina y los que usaban MDI (41).

Por otro lado, en 2018 fue publicado el primer ensayo clínico controlado aleatorizado que trata de ver el beneficio de la CGM con un sensor Flash en comparación con la automedición de la glucosa capilar (BGM). En él se incluyeron a adultos de 18 años o mayores, con un diagnóstico de la enfermedad de al menos cinco años y que hubiesen estado controlados durante los tres meses anteriores con MDI, con una HbA1c menor o igual a 7,5%, monitorizados con BGM y que nunca hubiesen empleado CGM (42).

El objetivo principal del estudio era determinar el tiempo pasado en hipoglucemias no graves (<70 mg/dl) con cada tratamiento. Este tiempo disminuyó de 3,44 h/día a 1,86 h/día en el grupo de la intervención y de 3,73 h/día a 3,66 h/día en el grupo control. Esto supone una reducción del 46% del tiempo en el primer grupo en comparación con los controles. Además, dicha disminución era mayor cuanto mayor era la reducción de los umbrales hipoglucémicos. En cuanto a los valores de glucosa por debajo de rango nocturnos (23:00-6:00 horas), estos disminuyeron de manera más notable en el grupo de intervención.

A los seis meses, el porcentaje de pacientes que habían pasado en hipoglucemia 1 hora al día o menos fue del 33% en el grupo de intervención, en comparación con el 10 % de los controles, sin embargo, el tiempo pasado en hiperglucemia fue similar en los dos grupos. El TIR aumentó unas 0,9 horas al día en comparación con el grupo control.

En cuanto a los cuestionarios de calidad de vida de la diabetes (DQoL) y de la satisfacción general con el tratamiento (DTSQ), los pacientes del grupo de la intervención dieron una mayor puntuación; además, notaron una mejora en las percepciones de hipoglucemia e hiperglucemia. Aun así, las puntuaciones de la escala de angustia por diabetes (DDS) y de la encuesta de miedo a la hipoglucemia (HFS) fueron similares en ambos grupos.

Como conclusiones se sacaron que la CGM Flash consigue una disminución en el número y en el tiempo de eventos hipoglucémicos, sin conseguir cambios significativos en la HbA1c. Además, se demuestra que este sistema tiene una alta aceptación por parte de los pacientes, así como una disminución en la preocupación que tienen los pacientes por las hipoglucemias nocturnas, tal y como se informa en el estudio DCCT (12).

10.2 HBA1C.

Se ha estimado que la reducción de un 1% de los valores de la HbA1c supone una disminución del 21% en muertes relacionadas con la diabetes y del 43% en enfermedad vascular periférica (13,43).

Los adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1, según registros internacionales, presentan niveles más altos de HbA1c en comparación con otros rangos de edad. Los problemas para alcanzar dichos objetivos en este grupo de edad se deben a un menor autocontrol de la diabetes, así como de una mayor afectación psicológica de padecer dicha enfermedad. El

control precoz de estos pacientes es fundamental para disminuir las futuras comorbilidades, ya que cuanto más temprana sea la enfermedad, con más daño acumulado llegarán a la edad adulta.

Con el fin de analizar los beneficios de dicha intervención temprana surge este estudio en el que se emplea el sistema de CGM Dexcom G6 calibrado de fábrica durante 8 semanas con lo que se consiguió reducir la HbA1c y las hiperglucemias además de aumentar el tiempo en rango óptimo de glucosa en sangre junto con un mayor grado de satisfacción (44). A pesar de estos resultados, existen otros artículos que no objetivan dicho beneficio en este rango de edades.

Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado, publicado en la revista *Diabetes Obesity and Metabolism*, trata de identificar a los pacientes respondedores de la CGM relacionándolo con disminuciones de la HbA1c, siendo la previa de 7,5% o más, y el tiempo en hipoglucemia en diabéticos tipo 1 mayores de 18 años a tratamiento con MDI.

La mayor parte de los pacientes experimentan mejoras con la CGM, pero no todos se benefician de la misma manera, los que presentan un mayor tiempo de hipoglucemia mejoran logrando disminuir este tiempo, mientras que los que tienen menor tiempo de hipoglucemia y más alta la HbA1c su principal beneficio se consigue en la reducción de los valores de esta (37).

La ADA, a partir del mismo ensayo expuesto en el punto anterior, el estudio GOLD 4, analiza también las variaciones que experimenta la HbA1c con el uso de BGM y CGM. En la medición inicial con BGM para todos los pacientes, se observó que aquellos que partían de una HbA1c de 7% pasaron con niveles de glucemia inferiores a 70 mg/dl y a 54 mg/dl un 12% y un 5,4% de su tiempo respectivamente. Al final del uso de la CGM, los pacientes que partían de unos niveles de HbA1c del 7% redujeron su tiempo en hipoglucemia al 5,4% respecto al 9,2% del grupo de control con glucemia capilar (36).

A parte de estos estudios que analizan los resultados del empleo de CGM en adultos jóvenes, el Journal of Diabetes Science and Technology hace un estudio poniendo de manifiesto que además dicha terapia es beneficiosa y se debe de considerar también para adultos mayores a tratamiento con MDI debido a que se asocia a un mayor grado de satisfacción por parte del paciente, así como una disminución de hiperglucemias, de HbA1c, fluctuaciones de glucosa en sangre y un aumento del tiempo de glucosa en rango óptimo (TIR) (45).

10.3 EJERCICIO.

El ejercicio físico es una herramienta fundamental en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (46,47).

El volumen de ejercicio está inversamente relacionado con los niveles de HbA1c, con el índice de masa corporal y con la prevalencia de patologías tales como la cetoacidosis diabética, la microalbuminuria, la retinopatía, la hipertensión y la dislipemia en adultos con dicha enfermedad (48).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los pacientes diabéticos tipo 1 sigan las mismas recomendaciones de ejercicio que para los adultos sanos (49). En general lo recomendado son 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio intenso a la semana con no más de dos días de descanso (47,50). Además, para tener un mejor

control glucémico es recomendado hacer ejercicio tres o más días a la semana (51). En el caso de los niños y adolescentes entre 6 y 18 años, deberán realizar al menos 60 minutos al día de ejercicio físico aeróbico de cualquier intensidad, así como de actividades que contribuyan al fortalecimiento muscular y óseo, tal y como recomienda la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD) (52).

A pesar de su efecto beneficioso en el control de la glucemia, la práctica de ejercicio físico de forma aguda tiene el peligro de producir alteraciones en la concentración de glucosa en sangre, la cual parece estar relacionada con su intensidad y duración (53,54). Por ello, el miedo a una posible hipoglucemia supone uno de los principales impedimentos de muchos de estos pacientes para realizar ejercicio diario (55). Además, las personas que no están acostumbradas a hacer ejercicio de manera rutinaria tienen un mayor riesgo de presentar una hipoglucemia (56); entonces para casos concretos, con el fin de evitar esta complicación, se puede recomendar unos objetivos de glucemia más altos (46).

La hipoglucemia que es inducida por la práctica deportiva se relaciona sobre todo por la hiperinsulinemia relativa y la mala respuesta contrarreguladora al ejercicio agudo (57). Se han ideado unas estrategias para poder realizar ejercicio físico de manera más segura y controlada. Son lo que se denominan “Anillos del Éxito” los cuales consisten en conocer el tipo de intensidad y la duración del ejercicio, controlar la glucemia de manera más regular, ser consciente de la cantidad de insulina que puede tener el organismo en función del tratamiento y saber adaptarlo a la demanda puntual, además de conocer que durante el ejercicio la demanda de carbohidratos será mayor (47,52).

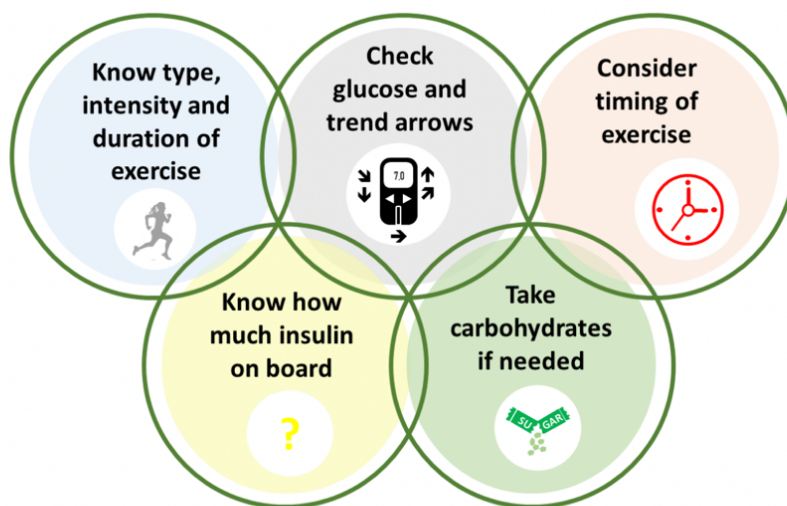


Figura 10: Los “Anillos del Éxito” para mejorar la glucemia en los diabéticos tipo 1.

La reducción del tratamiento terapéutico debe de hacerse en función del tipo de deporte, ya que, dependiendo de este, la glucemia puede estabilizarse, disminuir o incluso aumentar su valor:

- Ejercicio aeróbico leve/moderado → disminuye los niveles de glucosa (53,58,59).
- Ejercicio aeróbico y anaeróbico intenso → estabilizan o aumentan los niveles (60,61,62,63).

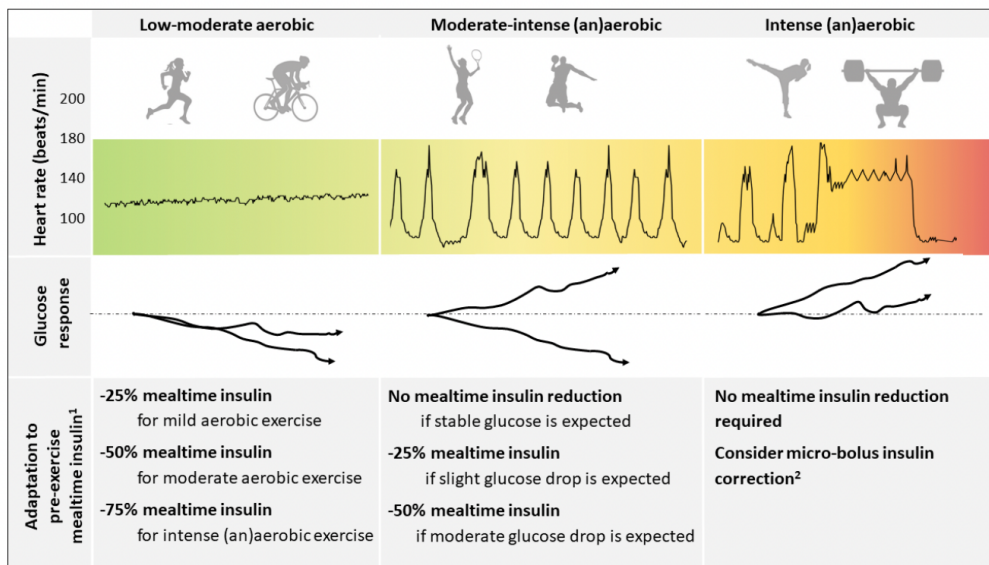


Figura 11: “Respuesta esperada de la glucosa a diferentes perfiles de carga de trabajo en personas con diabetes tipo 1 y su acción asociada antes del ejercicio para contrarrestar la hipoglucemia” (50).

Para poder controlar todo esto, se estudia la eficacia de los dispositivos de CGM y los sistemas de CGM bien sea tiempo real o sistemas Flash para ayudar a indicar a los pacientes cuando requieren la toma de carbohidratos durante el ejercicio duradero (64,65). Para los adultos diabéticos tipo 1 se dan una serie de recomendaciones de cuando deberían iniciar el aporte de carbohidratos en función del nivel glucémico (47,50,52,64,65):

- <126 mg/dl para adultos con diabetes tipo 1, ejercicio intenso y/o con riesgo leve de hipoglucemia.
- <145 mg/dl para adultos con diabetes tipo 1, ejercicio moderado y/o riesgo moderado de hipoglucemia, o para adultos mayores con enfermedades crónicas y buen estado cognitivo y funcional.
- <161 mg/dl para adultos con diabetes tipo 1, ejercicio ínfimo y/o con riesgo elevado de hipoglucemia, o para adultos mayores con enfermedades crónicas o dos o más alteraciones instrumentales de las actividades básicas de la vida diaria o que presenten un deterioro cognitivo leve o moderado.

Estos dispositivos permiten la creación de alertas en función del tipo de ejercicio físico que se vaya a realizar. Avisarán tanto de las hipoglucemias como de las hiperglucemias (16). Por razones de seguridad, si el nivel de glucosa es inferior a 70 mg/dl se debe suspender la práctica deportiva e ingerir carbohidratos orales (66). Posteriormente, cuando el sensor indique una flecha de tendencia ascendente y la glucemia sea superior a 80 mg/dl, se podrá reanudar la actividad. Sin embargo, si el sensor indica un valor inferior a 54 mg/dl, se deben ingerir los carbohidratos de rápida acción (como por ejemplo dextrosa) inmediatamente y no volver al ejercicio (67,68).

A pesar de lo dicho anteriormente, hay que tener en cuenta que estos dispositivos pueden llegar a proporcionar una lectura de glucosa inexacta y que no coincide con la medida de glucemia sanguínea. Esto es debido a que existe un intervalo de tiempo entre el cual la glucosa pasa de los vasos al intersticio, se produce un desfase entre la lectura del sensor y la glucemia real. Además, existen otro tipo de factores que influyen en el correcto análisis de la glucosa intersticial como las modificaciones en el flujo sanguíneo, la temperatura corporal y la vasoconstricción. También existe menos precisión en la medición de glucosa intersticial en rango de hipo, hiperglucemia y ascenso o descenso muy rápido (69).

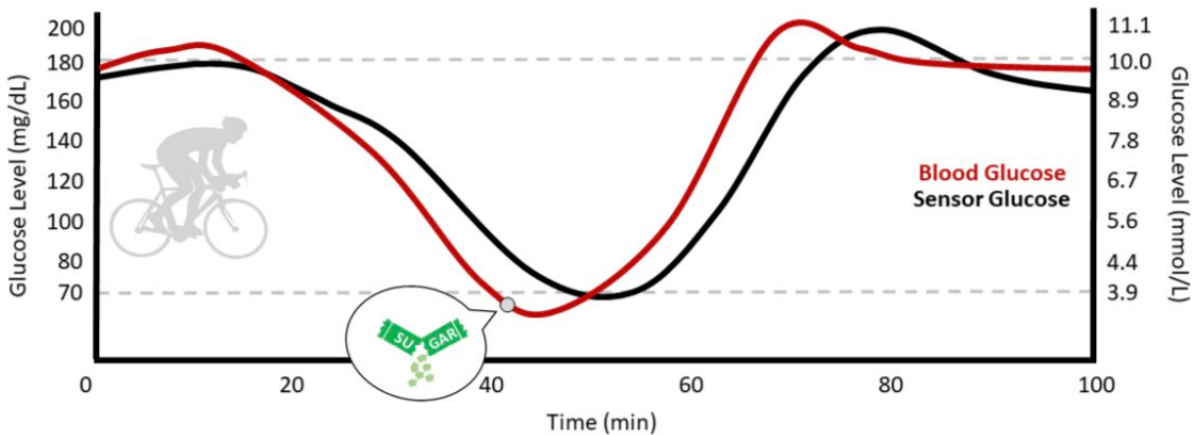


Figura 12: Gráfica que muestra el posible desfase entre la glucosa del sensor y la glucemia sanguínea.

Por esta variabilidad, serán necesarios umbrales de glucosa seguros para evitar llegar a una situación de hipoglucemia grave.

10.4 SITUACIONES ESPECIALES.

10.4.1 Embarazo.

El término de diabetes pregestacional se refiere a pacientes que ya tenían diabetes tipo 1 o tipo 2 antes del embarazo.

El control metabólico en este tipo de pacientes va a tener como objetivo mantener los niveles de glucosa en un rango seguro durante todo el embarazo, teniendo en cuenta que los valores de “normoglucemia” en pacientes embarazadas sin diabetes es inferior a las del estado no embarazado. Esto es así, porque un correcto control de la glucemia disminuye el riesgo de consecuencias desfavorables tanto para la madre como para el feto (70).

La evidencia de que un control glucémico óptimo durante el primer trimestre de embarazo se relaciona con menor porcentaje de anomalías congénitas y de mortalidad perinatal está bien fundada (71,72). Del mismo modo, este control en el segundo y tercer trimestre se asocia con menor porcentaje de preeclampsia, parto pretérmino, macrosomía, así como, menor necesidad de cuidados intensivos neonatales (73,74,75,76).

En general la recomendación de los niveles de glucosa propuestos por la ADA para las embarazadas con diabetes preexistente después de una hora de las comidas han de ser inferiores a 130 mg/dl (70).

Llegar a este control óptimo antes y durante el embarazo no es tarea fácil para estas pacientes debido a la dificultad en adaptar la dosis de insulina, los cambios de sensibilidad a la insulina que produce el embarazo y la notable variabilidad de absorción de insulina en la recta final de este (77,78,79). Además, el riesgo de hipoglucemias graves, sobre todo en el primer trimestre de gestación, es cinco veces más alto que en las no embarazadas (80).

Por ello, surge el estudio CONCEPTT, el cual trata de evaluar la efectividad de la CGM en el control glucémico de mujeres embarazadas con diabetes pregestacional en tratamiento intensivo con insulina y los resultados de salud materna y neonatales (81).

Este estudio elige como resultado primario al valor de la HbA1c a pesar de sus limitaciones durante el embarazo ya a que los niveles de HbA1c están influenciados por los cambios gestacionales en el recambio de eritrocitos, anemia y el empleo de suplementos de hierro.

Las usuarias de CGM pasaron en rango óptimo de glucosa un 68% del tiempo en contrapartida con el grupo control que sólo lo hicieron durante un 61 % del tiempo. Además, las primeras pasaron un 27% en hiperglucemia en comparación con el 32% del segundo grupo. Estas medidas de CGM pueden ser un mejor parámetro como control glucémico para evitar las complicaciones del recién nacido en comparación con los valores de la HbA1c.

Por otro lado, el 80% de las pacientes que usaban CGM presentaron algún tipo de problema, como fallos con la conexión, alarmas y mala calibración, y además casi el 50 % sufrió reacciones cutáneas, como malestar, eritema y sangrado.

A pesar de todo, las mujeres se sintieron más a gusto con el cambio de tratamiento durante los primeros momentos del embarazo por lo que parece correcto iniciar la CGM en mujeres en las cuales el embarazo entra dentro de sus planes siendo comparables los resultados tanto para las que están a tratamiento con bombas de insulina o con MDI.

Un estudio español en embarazadas publicado este año realizado sobre 300 embarazadas analiza si la utilización de un sistema Flash de monitorización disminuye la aparición de macro y microsomía, hipoglucemias del recién nacido y preeclampsia sin encontrar mejoría significativa con el grupo de autocontrol con glucemia capilar (82).

10.4.2 Niños.

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia presentándose frecuentemente en estas edades, sin embargo, una cuarta parte de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta (1).

El manejo de estos pacientes supone un reto tanto para los profesionales como para las familias debido a los desafíos exclusivos de este período del desarrollo, como son los cambios alimenticios inesperados, la variabilidad de las necesidades insulínicas diarias, la incapacidad para articular los síntomas de la glucemia fuera de rango y las habituales enfermedades intercurrentes. Además, cada vez surgen más pruebas de que las concentraciones de glucemia altas tienen efectos dañinos en el cerebro en desarrollo de los niños. Por todo esto, será necesario disminuir el tiempo en hiperglucemia, así como los cambios glucémicos pronunciados (73).

Con el fin de evaluar el beneficio de la CGM en el control glucémico en niños pequeños con diabetes tipo 1, se publica en 2012 un estudio por parte de la ADA que incluye a un número total de 146 niños entre 4 y 9 años para comparar el cuidado habitual y la CGM (83).

Tras un período de seguimiento de 26 semanas se llega a la conclusión de que la CGM no mejoró el control glucémico. Esto puede estar relacionado con que los niveles objetivo de glucemia fueron más altos con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemias. También pudo influir en que los padres se mostraron más reticentes a aumentar el control de la glucemia por miedo de aumentar la probabilidad de producir una hipoglucemia a sus hijos; además al observar tendencias glucémicas bajas hizo que las familias fuesen aún menos estrictas con este control.

Por todo ello, a pesar de lograr disminuir el tiempo de hipoglucemia y aumentar la comodidad y la seguridad de los padres, no se consiguieron modificaciones en cuanto a la HbA1c (83).

Por otro lado, se publicó el en diciembre de 2020 el ensayo Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) trató de ver si la CGM sola o la introducción de una intervención conductual familiar (FBI) combinada con esta presentaba algún efecto sobre los resultados glucémicos y calidad de vida de los padres en comparación con la BGM en niños de 2 a 8 años (83).

Con el seguimiento de estos niños durante 6 meses se pudo ver que con el uso de CGM sola o combinada con FBI no se consiguió una mejora en el TIR. Además, como en el estudio anterior, no se logran ver mejorías en la HbA1c en ninguno de los grupos permaneciendo muy por encima de los objetivos de la Asociación Estadounidense de Diabetes. Sin embargo, con el uso de la CGM en las dos modalidades se logró ver una disminución significativa en el tiempo pasado en hipoglucemia, número de hipoglucemias graves y variabilidad glucémica, así como en el bienestar psicosocial de los padres.

Por otro lado, aparte de mejoras en las hipoglucemias, CGM para los padres supuso mejoras en la calidad de vida, especialmente en aquellos que habían recibido una intervención conductual, menor preocupación por tener un hijo diabético y un miedo menor a no saber detectar una hipoglucemia y en el manejo de esta.

Estos hallazgos hacen pensar que una intervención conductual breve puede ser beneficioso para atenuar la angustia de tener un hijo con esta patología y el empleo de este tipo de tecnología en niños tan pequeños; sin embargo, la no mejora en el TIR muestra la necesidad de buscar otro tipo de herramientas que añadidas a la CGM sean útiles para disminuir la hiperglucemia (84).

Una de estas opciones que podríamos añadir a este tipo de monitorización podría ser la bomba de insulina como se plantea el estudio VibRate (The Effect of Frequent Continuous Glucose Monitoring Use on Glucose Variability in Preschoolers With T1D) (73). En este, se incluían dos grupos de niños usuarios de bombas de insulina, los que empleaban la CGM y los que simplemente usaban BGM.

El objetivo de TIR en más del 70% del tiempo se logró en un 33,7% de los usuarios de CGM en comparación con el 3,8% de los usuarios de BGM; además, los del primer grupo lograron el objetivo del tiempo por debajo de rango en menos del 4% en comparación con 30,8% de la cohorte de BGM. En el grupo CGM, el 26,9% lograron un tiempo por encima de rango inferior al 25% en comparación con el 3,8% logrado en los usuarios de BGM. De manera similar, los niveles de HbA1c recomendados de menos de 7% se logró en un 49,1% de los usuarios de CGM y en un 19,2% en los que solo usaban BGM.

En la cohorte de CGM hubo un evento de hipoglucemia grave que necesitó hospitalización y cuatro en la cohorte de BGM. La cetoacidosis diabética ocurrió dos veces en un usuario de CGM y no ocurrió en los usuarios de BGM.

Estos datos resaltan el impacto clínico que tiene la CGM en esta población logrando una TIR mediana en este grupo del 65,2% (56,2%-73,0%), aproximándose al objetivo de la pauta consenso del 70% para jóvenes con diabetes tipo 1.

Es necesario la realización de nuevos estudios a largo plazo para ver si la CGM combinada con los microinfusores de insulina de última generación mejoran tanto los resultados glucémicos diarios como las complicaciones derivadas de esta enfermedad (73).

10.5 MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA Y COVID-19.

Tras el estallido de la pandemia del COVID-19 en el año 2020, surge la necesidad de aumentar el uso de la atención virtual con el fin de tratar de contener la transmisión de dicho virus.

El uso de la tecnología de la diabetes mellitus en el entorno virtual, en especial el uso de CGM, se caracteriza por una mejora específica en el manejo de estos pacientes.

En un estudio de casos publicado en el Journal of the American Association of Nurse Practitioners, con la exposición de tres casos, pone de manifiesto el beneficio que obtuvieron los pacientes diabéticos con la CGM permitiendo a los profesionales desde la distancia hacer modificaciones en su tratamiento, conseguir reducir el número de eventos hipoglucémicos y

mejorar los valores de la HbA1c. Además, con uno de los casos se demostró también el beneficio que tienen estos sistemas en pacientes con alguna discapacidad que les impida realizar las mediciones de glucosa por medio de pinchazos en el dedo.

Dado el éxito de las visitas virtuales, en el futuro los pacientes pueden llegar a preferirlas por su mayor comodidad y menor coste (85,86,87).

10.6 COSTE-BENEFICIO.

El tratamiento estándar propuesto por la ADA establece que aquellos pacientes que estén en tratamiento intensivo con insulina ya sean diabéticos tipo 1 o tipo 2, han de realizar comprobaciones glucémicas con una aproximación de entre 8-10 determinaciones diarias (88). Esto se debe a las numerosas situaciones que pueden provocar variaciones en su glucemia, por ello unas posibles recomendaciones para realizar dichas mediciones son: antes de cada ingesta alimenticia, a la hora de acostarse, antes de realizar cualquier actividad física, ante cualquier síntoma premonitorio de un posible descenso en su glucosa, cuando estos niveles son bajos hacer determinaciones hasta que se consigan normalizar sus valores y antes de tareas que puedan suponer un peligro para el paciente como conducir. Todas estas determinaciones implican un gasto económico (tiras, lancetas, gasas, ...).

Por otra parte, si los pacientes llegan a sufrir una hipoglucemia estas pueden llegar a suponer gastos sanitarios derivados de la atención en urgencias u hospitalizaciones. En España un estudio ha evidenciado que las personas diabéticas suponen un gasto de 23,05 miles de millones de euros, siendo 5,45 miles de millones los que se asocian a las hospitalizaciones, atención primaria y medicamentos y 17,60 miles de millones a costes indirectos (89).

Así, con el fin de optimizar el tratamiento glucémico de los pacientes en tratamiento con insulina nacen los sistemas de monitorización continua de glucosa tanto en su versión de monitorización continua en tiempo real como a través de la monitorización Flash.

FreeStyle 2 mejora su algoritmo gracias al cual solo sería necesario el empleo de análisis de glucemia capilar en la siguiente situación: “la presencia de síntomas que no concuerdan con la lectura o si se sospecha que esa lectura está siendo inexacta”. Además, con esta nueva mejora el paciente no necesita hacer calibraciones, así que unido a lo anterior permite disminuir el uso de tiras y lancetas pasando a ser de una manera puntual (90).

Con el fin de evaluar los costes del sistema Flash FreeStyle Libre frente al autoanálisis de glucosa capilar (BGM) se diseña un modelo en España para adultos con diabetes tipo 1 en tratamiento con MDI (91). En este análisis se contemplan los costes anuales asociados a CGM y al manejo de las hipoglucemias, en el contexto del sistema sanitario de salud español. Como conclusiones se sacaron que en este tipo de pacientes gracias a la eficacia de los sistemas de monitorización Flash en la disminución de eventos hipoglucémicos, se lograba una reducción de costes sanitarios y que suponiendo una cohorte hipotética de 1000 pacientes este ahorro sería de 1.507.727 € al año.

11. Conclusiones.

1. El mayor rendimiento de la CGM lo consigue en prevenir las hipoglucemias de los pacientes con DM1. Tiene resultados estadísticamente significativos en cuanto a disminución del número de eventos y disminución del tiempo en el que los pacientes están en hipoglucemia.
2. Las personas que más se benefician son las que presentan hipoglucemias nocturnas y aquellos con hipoglucemias no percibidas (no sentidas).
3. Cada vez hay más series que objetivan disminución significativa de la HbA1c, aunque también hay alguna serie importante que el descenso no es significativo. Se necesitan estudios más concluyentes que lo corroboren.
4. Mejoran de forma significativa los resultados de los test de calidad de vida de todos los grupos de pacientes tanto tipo 1 como otro tipo de diabetes. Los más beneficiados en este parámetro son los pacientes pediátricos y sus familias.
5. En mujeres embarazadas con diabetes mellitus pregestacional (tanto tipo 1 como tipo 2 pregestacional) no se ha conseguido demostrar que mejore el control glucémico, ni la disminución de comorbilidades asociadas como macro o microsomía, preeclampsia ni las hipoglucemias del recién nacido. Faltan nuevos estudios porque, a priori, las mujeres embarazadas tanto en tratamiento con multidosis como con microinfusora de insulina, es un grupo diana que se beneficia de la monitorización continua de glucosa ya que se exige un control glucémico muy estricto tanto pre como postprandial que precisaban realizar de 6 a 8 autocontroles de glucemia capilar diarios, antes de la implantación de estos sistemas.
6. Un grupo de pacientes donde no mejora ni el control glucémico, ni las modificaciones sobre la adherencia al tratamiento es en los adolescentes.
7. Se han propuesto nuevos parámetros de control metabólico con todos los datos obtenidos de la medición continua de glucosa como son la Variabilidad Glucémica, el Tiempo en Rango (TIR) y el tiempo en hipo e hiperglucemia. Se ha observado mejoría significativa en la CGM en todos estos parámetros en comparación con el control con glucemia capilar. De todas formas, se precisan más datos para demostrar que la mejora de estos parámetros evitan o retrasan las complicaciones macro y microvasculares asociadas a la diabetes.
8. Estos sistemas son una herramienta muy eficaz en la gestión de la diabetes a distancia, junto con nuevas tecnologías como la Telemedicina.
9. Son imprescindibles en la combinación con los sistemas integrados de Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI). Las últimas generaciones de microinfusoras ya son inteligentes y son fundamentales para el desarrollo de tratamiento con insulina mediante sistemas de asa cerrada, el denominado páncreas artificial.

12. Bibliografía.

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7.
2. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013 Jul;310(4):427-8.
3. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip Mikael. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 320:881.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S15.
5. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S, Wagenknecht L. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. SEARCH for Diabetes in Youth Study. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419.
6. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Dolan L, Dabelea D, Pettitt DJ, Liese AD, SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021;326(8):717.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
8. Franch J, Mata M, Mauricio D. Epidemiology and clinical management of type 2 diabetes mellitus and associated comorbidities in Spain (e-Management study). *Med Clin (Barc)*. 2016;147 Suppl 1:1-7.
9. Menéndez Torre EL, Ares Blanco J, Conde Barreiro S, Rojo Martínez G, Delgado Álvarez E. Prevalence of diabetes mellitus in Spain in 2016 according to the Primary Care Clinical Database (BDCAP). *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Feb;68(2):109-115.
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964.

11. Richard I G Holt, J Hans DeVries, Amy Hess-Fischl, Irl B Hirsch, M Sue Kirkman, Tomasz Klupa, Barbara Ludwig, Kirsten Nørgaard, Jeremy Pettus, Eric Renard, Jay S Skyler, Frank J Snoek, Ruth S Weinstock, Anne L Peters. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609-2652.
12. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–86.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837–53.
14. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1): S85.
15. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. junio de 2007;15(3):508-11.
16. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Lag Time Remains with Newer Real Time Continuous Glucose Monitoring Technology during Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jun 1; 21(6): 313–321.
17. Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, et al. Rate-of-change dependence of the performance of two CGM systems during induced glucose swings. *J Diabetes Sci Technol* 2015 Jul; 9(4): 801–807.
18. Hill NE, Campbell C, Buchanan P, Knight M, Godsland IF, Oliver NS. Biochemical, Physiological and Psychological Changes during Endurance Exercise in People with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2017 May; 11(3): 529–536.
19. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2016 Jan 59(4):776–784.
20. Mark P. Christiansen, Satish K. Garg, Ronald Brazg, Bruce W. Bode, Timothy S. Bailey, Robert H. Slover, Ashley Sullivan, Suiying Huang, John Shin, Scott W. Lee, Francine R.

- Kaufman. Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Aug 1; 19(8): 446-456.
21. Abbott Diabetes Care, Clinical Report for Study Protocol ADC-US-VAL-18174: FreeStyle Libre 2 Flash Glucose Monitoring System Accuracy Study.
22. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, Chang AR, Levy CJ, Lam D, Denham DS, Atiee G, Bode BW, Walters SJ, Kelley L, Bailey TS. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(3):197. Epub 2018 Jan 30.
23. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):428-433.
24. Hochfellner DA, Simic A, Taucher MT, Sailer LS, Kopanz J, Pöttler T, Mader JK. Accuracy Assessment of the GlucoMen Day CGM System in Individuals with Type 1. Diabetes: A Pilot Study. *Biosensors* 2022, 12, 106.
25. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:288–98.
26. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3411–19.
27. Abbott. Abbott Diabetes Care. Understanding the Ambulatory Glucose Profile (AGP). Data on File. March 2013.
28. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia.* 2007; 50(11): 2239–2244.
29. Lo C, Lui M, Ranasinha S, Teede HJ, Kerr PG, Polkinghorne KR, Nathan DM, Zheng H, Zoungas S. Defining the relationship between average glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(1):84-91. Epub 2014 Feb 3.
30. Rayman G. Glycaemic control, glucose variability and the Triangle of Diabetes Care. *Br J Diabetes* 2016;16: S3-S6.
31. Moberg EA, Lins PE, Adamson UK. Variability of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin regimens. *Diabetes Metab* 1994; 20:546–52.

32. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puhr S, Walker TC, Price DA. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med.* 2019;36(12):1637. Epub 2019 Jul 17.
33. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275. Epub 2018 Sep 17.
34. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):614. Epub 2019 Jan 13.
35. Battelino T, Danne T2, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603.
36. Seyed Ahmadi S, Westman K, Pivodic A, Ólafsdóttir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB, et al. The Association Between HbA1c and Time in Hypoglycemia During CGM and Self-Monitoring of Blood Glucose in People With Type 1 Diabetes and Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Clinical Trial (GOLD-4). *Diabetes Care.* septiembre de 2020;43(9):2017-24.
37. Ólafsdóttir AF, Bolinder J, Heise T, Polonsky W, Ekelund M, Wijkman M, et al. The majority of people with type 1 diabetes and multiple daily insulin injections benefit from using continuous glucose monitoring: An analysis based on the GOLD randomized trial (GOLD-5). *Diabetes Obes Metab.* febrero de 2021;23(2):619-30.
38. Feuerstein-Simon C, Bzdick S, Padmanabhuni A, Bains P, Roe C, Weinstock RS. Use of a Smartphone Application to Reduce Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol.* noviembre de 2018;12(6):1192-9.
39. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245–9.
40. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36:1384–95.

41. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 de junio de 2020;323(23):2397-406.
42. Per Oskarsson, Ramiro Antuna, Petronella Geelhoed-Duijvestijn, Jens Kröger, Raimund Weitgasser and Jan Bolinder. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61(3): 539–550.
43. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–12.
44. Thabit H, Prabhu JN, Mubita W, Fullwood C, Azmi S, Urwin A, et al. Use of Factory-Calibrated Real-time Continuous Glucose Monitoring Improves Time in Target and HbA1c in a Multiethnic Cohort of Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: The MILLENNIALS Study. *Diabetes Care*. octubre de 2020;43(10):2537-43.
45. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C, DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. *J Diabetes Sci Technol*. noviembre de 2017;11(6):1138-46.
46. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, Vanden Boom L, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia* 2020, volumen 63: 2501-2520.
47. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Nov; 39(11):2065–2079.
48. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care* 2015; 38(8):1536–1543.
49. WHO (2010) Global recommendations on physical activity for health. Geneva World Health Organ 60.

50. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5):377-390.
51. Wu N, Bredin S, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, Kaufman K, Warburton DER. Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019 Feb; 8(2):253.
52. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018 Oct; 19:205–226.
53. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 Apr; 24(4):625–630.
54. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes* 2019 Feb; 20(1):99–106.
55. Brazeau A-S, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, Mirescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2008 Nov; 31(11):2108–2109.
56. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 2015 Aug; 38(8):1536–1543.
57. Shilo S, Sotsky M, Shamon H. Islet hormonal regulation of glucose turnover during exercise in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Jan; 70(1):162–72.
58. West DJ, Morton RD, Bain SC, Stephens JW, Bracken RM. Blood glucose responses to reductions in pre-exercise rapid-acting insulin for 24 h after running in individuals with type 1 diabetes. *J Sports Sci* 2010 May; 28(7):781–788.
59. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Pre-exercise blood glucose levels determine the amount of orally administered carbohydrates during physical exercise in individuals with type 1 diabetes—a randomized cross-over trial. *Nutrients* 2019 Jun; 11(6):1287.

60. Scott SN, Cocks M, Andrews RC, Narendran P, Purewal T, Cuthbertson DJ, et al. Fasted high-intensity interval and moderate-intensity exercise do not lead to detrimental 24-hour blood glucose profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Jan; 104(1):111–117.
61. Riddell MC, Pooni R, Yavelberg L, Li Z, Kollman C, Brown RE, et al. Reproducibility in the cardiometabolic responses to high-intensity interval exercise in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Feb; 148:137–143.
62. Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Morris NR, Thom JM, Bennett G, Flack JR. High-intensity training improves plasma glucose and acid-base regulation during intermittent maximal exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 May; 30(5):1269–1271.
63. Farinha JB, Boff W, Dos Santos GC, Pinto Boeno F, Rozales Ramis T, Ferreira Vieira A, et al. Acute glycemic responses along 10-week high-intensity training protocols in type 1 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Jul; 153:111–113.
64. Burckhardt MA, Chetty T, Smith GJ, Adolfsson P, de Bock M, Jones TW, et al. Use of continuous glucose monitoring trends to facilitate exercise in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019 Jan; 21(1):51–55.
65. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011 Aug; 13(8):819–825.
66. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017 Dec; 40(12):1631–1640.
67. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008 Dec; 57(12):3169–3176.
68. Fuchs CJ, Gonzalez JT, Loon LJC. Fructose co-ingestion to increase carbohydrate availability in athletes. *J Physiol* 2019 Jul; 597(14):3549–3560.
69. Moser O, Yardley J, Bracken R. Interstitial glucose and physical exercise in type 1 diabetes: integrative physiology, technology, and the gap in-between. *Nutrients* 2018 Jan; 10(1):93.
70. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31:1060.
71. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmail SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012; 12:792.

72. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010; 33:2514–2520.
73. Dovc K, Van Name M, Jenko Bizjan B, Rusak E, Piona C, Yesiltepe-Mutlu G, et al. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in very young children with type 1 diabetes (VibRate): A multinational prospective observational real-world cohort study. *Diabetes, Obes and Metab* 2022 Mar;24(3):564-569.
74. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38:34–42.
75. Holmes VA, Young IS, Patterson CC. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011; 34:683–688.
76. Murphy HR, Bell R, Cartwright C. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017; 60: 1668-1677.
77. Goudie RJ, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care*. 2014;37: e121–e122.
78. Murphy HR, Elleri D, Allen JM. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia*. 2012; 55:282–293.
79. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010; 53:446–451.
80. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29:558–566.
81. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347. Epub 2017 Sep 15.
82. Perea V, Picón MJ, Megia A, Goya M, Wägner AM, Vega B, et al. Addition of intermittently scanned continuous glucose monitoring to standard care in a cohort of pregnant

women with type 1 diabetes: effect on glycaemic control and pregnancy outcomes. *Diabetología*, mayo-2022. 86.

83. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes in Young Children Aged 4 to <10 Years. *Diabetes Care* 2012;35(2):204–210.

84. Kellee M. Miller. A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioral Intervention Compared With Fingerstick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(2):464–472.

85. Underwood P, Hibben J, Gibson J, DiNardo M. Virtual visits and the use of continuous glucose monitoring for diabetes care in the era of COVID-19. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*: March 2022; Volume 34(3):586-596.

86. AACE, A. A. o. E. (2021). American Academy of Endocrinologists: CPT codes.

87. McDonnell ME. Telemedicine in complex diabetes management. *Curr Diab Rep* 2018 May 24;18(7):42.

88. American Diabetes Association. Standard of Care 2019. Chapter 7: Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetesd2019.

89. Kavanos P, van den Aardweg S, Schurer W. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries, 2012. LSE Health, London School of Economics.

90. Vallejo-Torres I, García-Pérez L, Álvarez-Pérez L, Toledo-Chávarri Y, Quiros-López R, Cuéllar-Pompa L, SerranoAguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Santa Cruz de Tenerife: SCS. 2016. 119.

91. Merino-Torres J.F, Oyagüez I, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernández R, Gómez-Peralta F, Morales-Pérez F. Análisis de costes del sistema Flash FreeStyle Libre en adultos con diabetes mellitus 1. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019; 66 (Espec Cong 1):262.