

Artículos originales seleccionados y analizados por expertos

M. Rodríguez Rigual

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group

Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published on line August 12, 2009

La introducción de los nuevos sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) a tiempo real, con mejoras en su exactitud, funcionalidad y tolerancia de uso, ha sido recibida con gran interés en su objetivo de, potencialmente, incrementar la proporción de pacientes que pueden mejorar sus valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), limitando a la vez la frecuencia de valores glucémicos extremos y el riesgo de hipoglucemias graves. El trabajo actual parte de otros anteriores del mismo grupo¹⁻³ que evaluaron la eficacia de la CGM frente a la monitorización estándar de la glucemia en 451 pacientes, adultos y niños, de los cuales 322 partían de una $HbA_{1c} \geq 7\%$, y 129 de una $HbA_{1c} < 7\%$. La CGM tras 6 meses de uso mejoró sustancialmente la HbA_{1c} sin incrementar la frecuencia de hipoglucemias en el grupo con edad igual o superior a 25 años. Sin embargo, el beneficio en los pacientes menores de 25 años fue mucho más limitado. Por otro lado, dentro del grupo con $HbA_{1c} < 7\%$, la CGM consiguió reducir su valor a 6,4%, así como el número de hipoglucemias, mientras que la HbA_{1c} se incrementó en el grupo control.

El actual trabajo está encaminado a averiguar qué factores demográficos, clínicos y psicosociales están asociados con el éxito del uso de la CGM en un grupo de 232 pacientes. Los pacientes tenían una edad igual o superior a 8 años, con más de 1 año de evolución de su diabetes, en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o al menos 3 inyecciones/día de insulina, y un nivel de $HbA_{1c} < 10\%$. Se aleatorizaron en tres grupos de edad: igual o mayor a 25 años (37%, entre 25 y 73 años), de 15 a 24 años (31%) y de 8 a 14 años (32%). Todos fueron instrui-

dos en el correcto uso de la CGM y dotados de instrucciones escritas para los ajustes de la insulino terapia⁴. Se realizó visita basal a los 3 y a los 6 meses, recogiendo en la última los datos de la CGM en el *software* informático. La HbA_{1c} media del inicio era del $7,4 \pm 0,9\%$ (en un 71% con $HbA_{1c} \geq 7\%$ y en un 29% con $HbA_{1c} < 7\%$). Los datos que se recogieron para realizar este estudio fueron: edad, género, raza/etnia, duración de la diabetes, tratamiento mediante ISCI o múltiples dosis de insulina (MDI), nivel inicial de HbA_{1c} , existencia de hipoglucemia grave en los últimos 6 meses, número de glucemias capilares analizadas por día, nivel de estudios y nivel económico. Por otro lado se establecieron bien las condiciones para considerar válidos los días de uso de la CGM.

El éxito en el empleo de la CGM fue definido por el uso continuado de CGM una media de 6 o más días por semana al sexto mes. Analizando los factores asociados con un uso exitoso de la CGM (que lograron 123 pacientes, el 53%), aparecen la relación con la edad, mayor en adultos ($p < 0,001$), y la frecuencia de la monitorización previa de la glucosa (≥ 6 determinaciones diarias) ($p < 0,001$), estando este factor presente en los tres grupos de edad. La asociación de otras variables con el uso de la CGM no fue significativa. El estudio analizó también la frecuencia (días) de uso de la CGM durante el primer mes, así como los resultados glucémicos obtenidos en él (porcentaje de valores ≤ 70 mg/dL, entre 71 y 180 mg/dL o > 180 mg/dL) como predictores del uso de la CGM al sexto mes. El resultado fue que la mayor frecuencia de uso en el primer mes resultó predictiva para el uso en el sexto ($p < 0,001$), siendo el mayor porcentaje de mantenimiento de la glucosa en valores entre 71 y 180 mg/dL en este periodo también predictor de un mayor uso en el sexto ($p < 0,002$). Respecto al objetivo de conseguir la reducción de la HbA_{1c} , ésta se logró en los tres grupos de edad en relación con el mayor uso de la CGM ($p < 0,001$), y más significativamente en los que partían de una HbA_{1c} más alta ($p < 0,001$). Ninguno de los factores psicosociales fue predictivo en el cambio de la HbA_{1c} . Los autores destacan que no identificaron aspectos psicosociales, como el miedo a la hipoglucemia⁵ o la apreciación de la diabetes como una gran carga, que hubieran podido influir en las expectativas sobre el uso de la CGM, sugiriendo la necesidad de realizar investigaciones en este sentido.

Con el presente estudio, realizado metodológicamente y con gran rigor, los autores concluyen que, al cabo de 6 meses, se consigue un uso casi diario de la CGM, más frecuentemente en los adultos que en los niños y adolescentes, pero que en los tres grupos de edad esta casi diaria utilización de la CGM consigue una reducción similar de la HbA_{1c} . Por otra parte, la frecuencia en la monitorización de la glucemia capilar (con glucómetros) previa

Fecha de recepción: 23 de noviembre de 2009

Fecha de aceptación: 1 de diciembre de 2009

Correspondencia:

M. Rodríguez Rigual. Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: mrodriguezri@salud.aragon.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

CGM: monitorización continua de glucosa; DM1: diabetes mellitus tipo 1; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina; PRT: Paradigm® REAL-Time.

al inicio del uso de la CGM puede predecir también la adherencia que se conseguirá a largo plazo –y por tanto su beneficio– en pacientes de todas las edades en tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1. ■

Bibliografía

1. JDRF CGM Study Group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:310-21.
2. JDRF CGM Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-76.
3. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-83.
4. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the Freestyle Navigator). *Pediatr Diabetes*. 2008;9:142-7.
5. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol*. 1990;15:633-41.

Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandier N, Nicolino M

Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the REALTEND Study

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published on line September 18, 2009

A pesar del tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 (DM1) con múltiples dosis de insulina (MDI), algunos pacientes no consiguen un buen control de la misma ($HbA_{1c} \leq 7\%$). Por otra parte, está bien estudiado^{1,2} que la mayor frecuencia de los autoanálisis capilares de la glucemia comporta una mejoría del control metabólico. Pero por razones prácticas muchos pacientes no realizan más de 5-7 análisis al día, dejando de objetivar, fundamentalmente, las hiperglucemias posprandiales y las hipoglucemias nocturnas. El presente estudio fue diseñado para comprobar si la introducción de sistemas integrados de los infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI) con la monitorización continua de la glucosa mejoraba el control glucémico en pacientes que previamente no estaban aceptablemente controlados ($HbA_{1c} \geq 8\%$).

Fueron aleatorizados 132 pacientes (51 niños y 81 adultos, de 2 a 65 años) provenientes de ocho centros. Debían tener más de 1 año de evolución, al menos 3 meses de seguimiento por el mismo investigador, y la $HbA_{1c} \geq 8\%$ a pesar del tratamiento con pauta bolo basal con análogos de insulina rápida en las comidas. Al comienzo y al final del ensayo se les aplicó una CGM, pero sin lectura a tiempo real, para determinar hiperglucemias e hipoglucemias. El análisis de la HbA_{1c} fue centralizado y ciego, y se determinó en el cribado, en la visita basal, a los 3 meses y a los 6

meses del estudio. Dos semanas después de la visita del cribado, los pacientes fueron aleatorizados o bien en el grupo PRT (sistema integrado de ISCI con CGM; Medtronic MiniMed Paradigm® REAL-Time, Minneapolis, Estados Unidos), con el acuerdo de llevar el glucosensor al menos el 70% del tiempo del estudio, o bien en el grupo ISCI convencional. En este momento se les adecuó el tratamiento con los datos recuperados de la CGM inicial. A los pacientes del grupo PRT se les dio la opción de continuar 9 días más el tratamiento con MDI, usando ya la CGM, tras haber sido instruidos en responder apropiadamente a la información que ella proporciona. Doce días después de la aleatorización todos los pacientes iniciaron terapia con ISCI, y pasado un mes se volcaron en soporte informático los datos provenientes de los aparatos para, junto con el médico, ajustar el tratamiento en todos los pacientes. Lo mismo se hizo 3 meses después. A los 6 meses de iniciado el estudio los datos provenientes de las PRT e ISCI convencionales fueron volcados de forma ciega, así como las CGM implantadas también de forma ciega a todos los pacientes.

Las características basales de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), la HbA_{1c} en el momento del cribado y basal, la glucemia media \pm DS, el tiempo de evolución de la diabetes y la dosis de insulina fueron comparables en ambos grupos. El primer objetivo del estudio fue determinar la influencia del uso de la ISCI con glucosensor (PRT) o sin él (convencional) en la variación de la HbA_{1c} al cabo de 6 meses, considerando una diferencia del 0,5% como clínicamente significativa. El análisis pudo llevarse a cabo en 115 pacientes que habían realizado todos los análisis del protocolo (FAS: *full analysis population*), 55 del grupo PRT (22 niños y 33 adultos) y 60 del grupo ISCI (24 niños y 36 adultos). Ambos grupos redujeron significativamente su HbA_{1c} (PRT: $-0,81 \pm 1,09\%$, $p < 0,001$; ISCI: $-0,57 \pm 0,94\%$, $p < 0,001$). La mejora del grupo PRT, aunque fue mayor, no fue estadísticamente significativa respecto al grupo ISCI.

Cuando se seleccionan los pacientes que realmente habían llevado a cabo correctamente el protocolo del estudio (PP: *per protocol population*), llevando el glucosensor al menos el 70% del tiempo, la población se redujo a 91 pacientes, 32 en el grupo PRT (11 niños y 21 adultos) y 59 en el grupo ISCI (24 niños y 35 adultos). En esta población PP, la reducción de la HbA_{1c} fue significativamente mayor en el grupo PRT (PRT: $-0,96 \pm 0,93\%$, $p < 0,001$; ISCI: $-0,55 \pm 0,93\%$) y la comparación entre grupos ($p = 0,004$). Respecto al control glucémico, en la población FAS la concentración media de glucosa, la duración de la hiperglucemia, el área bajo la curva de la hiperglucemia y la amplitud media de las fluctuaciones glucémicas tuvieron significativas diferencias a favor del grupo PRT. Las dosis de insulina se incrementaron más en el grupo PRT ($6,8 \pm 17,3$ UI) que en el ISCI ($1,5 \pm 9,1$ UI), $p = 0,036$. Los *bolus* por día fueron más frecuentes en el grupo PRT ($4,7 \pm 1,4$) que en el ISCI ($3,9 \pm 1,4$), siendo significativa la diferencia ($p = 0,005$). Los autores encontraron, tal como se ha visto en otros estudios³, que la edad fue bastante determinante en el mantenimiento del glucosensor. Los adultos (>25 años) lo mantuvieron mejor que los niños (5-14 años), siendo el grupo que más lo abandonó el de los adolescentes (15-25 años). El es-