

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.

Racah 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<sup>1,2</sup> 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 estudios<sup>3</sup>, 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-

tudio observó también que el 20% de la población PRT realizó cambios en sus hábitos nutricionales y de régimen de vida para modificar las fluctuaciones de la respuesta glucémica, mientras que sólo lo hizo el 10% de los portadores de ISCI. Los parámetros de la hipoglucemia fueron comparables en ambos grupos, así como los efectos adversos (cetoacidosis, 3,2 por 100 pacientes y año; e hipoglucemia grave, 0,64 por 100 pacientes y año).

Los autores comentan que el índice relativamente alto de abandono de pacientes en el correcto seguimiento del ensayo (que se podría solucionar mejorando la motivación de los mismos) y su corto tiempo de duración hacen que la información obtenida no sea con seguridad determinante del éxito de este tipo de tratamiento a largo plazo. Sin embargo, con los resultados recogidos, y de acuerdo con otros investigadores<sup>4,5</sup>, los autores concluyen que el sistema integrado de CGM-ISCI contribuyó a mejorar el control glucémico durante los 6 primeros meses de esta terapia, en los pacientes que llevaron el glucosensor al menos el 70% del tiempo, más significativamente que la terapia con ISCI convencional. ■

### **Declaración de potenciales conflictos de intereses**

M. Rodríguez Rigual declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### **Bibliografía**

1. Latalski M, Jaworska J, Dziemidok P. Frequency of self-monitoring in relation to metabolic control in patients with type I and type II diabetes treated at the diabetic clinic of the Institute of Agricultural Medicine in Lublin. *Wiad Lek.* 2002;55:305-12.
2. Schutt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114: 384-8.
3. JDRF CGM Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-76.
4. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006;29:2730-2.
5. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrotaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomised treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-83.