

Originales

IMPORTANCE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN THE CONTROL OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Introduction: Optimizing metabolic control in type 1 diabetic patients by continuous capillary glycemia measurements is often difficult. Partially invasive continuous glucose monitoring systems have come onto the market. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS[®]) provides information on interstitial glucose values for approximately 72 h.

Objective: To analyze the number, type, intensity, and duration of hypoglycemia in type 1 diabetic adults.

Patients and method: We performed a prospective study in 24 type 1 diabetic men and women with a mean age of 35 years, monitored with the CGMS[®] for 3 days. Pre- and postprandial basal glucose values were registered at each meal. The number, intensity and duration of diurnal and nocturnal hypoglycemia and their association with vascular complications were also recorded.

Results: The mean preprandial glucose levels ranged between 201.5 ± 81.11 mg% and 175.88 ± 83.19 mg%. Postprandial values were between 201.50 ± 81.11 mg% and 182.02 ± 88.97 mg%. Fifty-seven hypoglycemia were detected, of which 72.2% were asymptomatic and 22.8% were symptomatic. A total of 57.9% of hypoglycemia were diurnal and 42.1% were nocturnal; most nocturnal hypoglycemia were asymptomatic. The mean duration of hypoglycemia was 161.6 minutes. Glucose levels were within the normal range only 37.65% of the time. Hypoglycemia was less frequent in patients with diabetic retinopathy than in those without. There were no cases of rejection, allergic reaction, or secondary effects.

Conclusions: The MiniMed[®] continuous glucose monitoring system is highly reliable in measuring interstitial sugar levels in diabetic patients and reveals that routine insulin therapy does not achieve adequate glycemic control. This method is useful for studying hypoglycemia and for detecting nocturnal asymptomatic hypoglycemia.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Continuous glucose monitoring. Hypoglycemia.

Importancia de la monitorización continua de glucosa en el control de la diabetes mellitus tipo 1

ENRIQUE GONZÁLEZ SARMIENTO^a, JOSÉ LUIS DELGADO MORALES^a, M. CARMEN HINOJOSA MENA-BERNAL^a, INMACULADA FERNÁNDEZ GALANTE^a Y JOSÉ ZURRO HERNÁNDEZ^b

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.*

^b*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.*

Introducción: Optimizar el control metabólico en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) mediante la medida frecuente de la glucemia capilar es difícil en ocasiones. Han salido al mercado sistemas de monitorización continua de glucosa parcialmente invasivos. El Continuous Glucose Monitoring System (CGMS[®]) de MiniMed aporta información sobre los valores de glucosa intersticial durante un tiempo aproximado de 72 h.

Objetivos: Analizar las variaciones de la concentración de glucosa y el número, el tipo, la intensidad y la duración de las hipoglucemias en pacientes adultos con DM1.

Pacientes y método: Estudio prospectivo sobre un total de 24 pacientes con DM1, de ambos sexos y 35 años de edad media, monitorizados con CGMS[®] durante 3 días. Se registraron los valores de glucosa basal, preprandial y posprandial de cada comida, así como el número, la intensidad y la duración de las hipoglucemias, tanto diurnas como nocturnas, y su relación con las complicaciones vasculares.

Resultados: La media de la glucosa preprandial osciló entre 201,50 ± 81,11 mg% y 175,88 ± 83,19 mg% y la de las posprandiales, entre 201,50 ± 81,11 mg% y 182,02 ± 88,97 mg%. En total se detectaron 57 hipoglucemias, de las que el 72,2% fueron asintomáticas y el 22,8%, sintomáticas. El 57,9% fueron diurnas, frente a un 42,1% de nocturnas, con una proporción de asintomáticas mayor en las nocturnas que en las diurnas. La duración media fue de 161,6 min. Sólo el 37,65% del día se encontraban en rango de glucosa normal. Los pacientes con retinopatía diabética presentaban un significativamente menor número de hipoglucemias. No se ha producido ningún caso de rechazo, reacción alérgica o efectos secundarios al monitor.

Conclusiones: La monitorización continua de glucosa intersticial es un buen sistema para conocer el perfil glucémico del paciente diabético y pone de manifiesto que con la terapia insulínica habitual no se alcanzan los objetivos de control. Es útil para el estudio de las hipoglucemias y para la detección de las nocturnas asintomáticas.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Monitorización continua de glucosa. Hipoglucemia.

Correspondencia: Dr. E. González Sarmiento.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario.
Ramón y Cajal, 3; 10.ª Planta Este. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: enrgonz@med.uva.es

Manuscrito recibido el 9-1-2006 y aceptado para su publicación el 17-4-2006.

INTRODUCCIÓN

Desde hace años y a raíz de importantes estudios prospectivos, se ha demostrado que un buen control metabólico de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) previene, retrasa e incluso revierte sus complicaciones crónicas^{1,2}. Para conseguirlo se precisa de tratamiento intensivo con 3 o más dosis de insulina, combinado con dieta y ejercicio físico. Son necesarios autocontroles de la glucemia, determinada por el perfil glucémico capilar mediante glucómetro, en situaciones basales, preprandiales y posprandiales, en ocasiones realizados con menor frecuencia de lo deseable, ajustando las dosis de insulina de acuerdo con los resultados.

A pesar de ello y en muchas circunstancias, es difícil alcanzar el objetivo deseable de glucohemoglobina (HbA_{1c}), ya que las fluctuaciones nocturnas de la glucemia no suelen ser detectadas y pasan inadvertidas, con lo que no se hace el ajuste correcto de la insulina³⁻⁵.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que con las terapias intensivas se producen hipoglucemias frecuentes que obligan al paciente a plantearse un control menos estricto⁵.

La entrada en el mercado de diferentes sistemas de monitorización continua de glucosa en el espacio intersticial (parcialmente invasivos) puede constituir un gran avance para la consecución de estos objetivos. Es probable que con ellos se logre un control metabólico mucho más cercano a la normalidad⁶⁻¹⁴.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar de forma continua las variaciones de los valores de glucosa en el líquido intersticial de pacientes adultos con DM1 con mal control metabólico, la detección de hipoglucemias ignoradas, la valoración del tiempo transcurrido desde la detección de la hipoglucemia por el sistema y su relación con las complicaciones vasculares.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo sobre un total de 24 pacientes diabéticos adultos con DM1, procedentes del Servicio de Medicina Interna, Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España). Los criterios de exclusión fueron la DM2, el incumplimiento terapéutico y tener otras enfermedades concomitantes. Todos dieron el consentimiento para el estudio. Estaban sometidos a tratamiento con dieta, ejercicio físico y pauta con al menos 3 inyecciones al día de mezcla de insulina de acción rápida e intermedia, en proporciones variables. Presentaban valores de HbA_{1c} superiores a los recomendados ($> 7,5\%$) y referían haber tenido baches hipoglucémicos o hiperglucémicos los días anteriores.

A todos los pacientes se les monitorizó con el sistema Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) de Mini-Med[®].

El monitor CGMS es un método de monitorización continua de glucosa parcialmente invasivo. Consta de un sensor de platino impregnado en glucosa oxidasa, unido a un catéter flexible que se inserta, mediante una aguja fina, en el te-

jido subcutáneo a nivel abdominal. La enzima cataliza la oxidación de la glucosa del líquido intersticial, originando una corriente eléctrica que es llevada por un cable al monitor. Éste analiza los datos cada 10 s y almacena el valor medio cada 5 min. Se calibra el monitor 4 veces al día, introduciendo el paciente las glucemias capilares, obtenidas con un glucómetro, antes de cada comida y a las 24 h. Asimismo, el paciente aporta una serie de datos que se le solicitan, como el momento de la comida y de la administración de insulina, si presenta síntomas de hipoglucemias, la realización de ejercicio físico, etc. Durante 72 h se obtiene el registro de los valores, con un rango entre 40 y 400 mg%. Los valores se descargan mediante el sistema Com-station[®] en el ordenador. Se obtiene una gráfica donde quedan reflejados los resultados.

Todos acudieron a la consulta a primera hora de la mañana para la colocación del sensor. Les fue aplicado y retirado siempre por el mismo investigador, que les explicaba el manejo y el cuidado del aparato y cómo debían calibrar e introducir los parámetros que se le solicitaban, además de los datos que el paciente considerara de interés. Se les entregó un cuadernillo de recogida de datos. A las 72 h se procedió a la retirada del sensor y su descarga para realizar el análisis con el programa informático. Los resultados se discutían con el paciente y de acuerdo con aquéllos se ajustaban las dosis de insulina.

Fueron evaluadas las siguientes variables: cifras medias de glucosa obtenidas por el sensor y el glucómetro, cifras basales, preprandiales y posprandiales (1,5-2 h tras la ingesta), el número e intensidad de las hipoglucemias (entre 70 y 40 mg%) sintomáticas (detectadas por el paciente) y asintomáticas, diurnas, nocturnas y su duración, intervalo de tiempo de reconocimiento de las hipoglucemias por el diabético con respecto a la detección por el monitor y el grado de tolerancia del paciente a éste. Asimismo se calculó el porcentaje del tiempo total que los pacientes permanecían en estado de glucemia elevada (> 160 mg/dl), normal (160-70 mg/dl) o baja (< 70 mg/dl).

El análisis estadístico de los resultados fue realizado mediante el programa SPSS versión 10.0 para Windows, y los valores se expresaron en media \pm desviación estándar. Las comparaciones de medias se calcularon mediante las pruebas de la χ^2 y de la t de Student, en función del tipo de variables analizadas. Se consideró como significación estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

El sensor fue bien aceptado y tolerado por todos los pacientes. En ningún caso se lo retiró prematuramente. Todos los registros obtenidos fueron válidos.

Las características clínicas de los pacientes estudiados se exponen en la tabla 1.

El tiempo medio de monitorización fue de 3.222 ± 1.187 min. No se encontraron diferencias significativas al comparar los valores medios de las glucemias obtenidas con el CGMS y con el glucómetro (tabla 2). Los valores medios de las obtenidas con el sensor, en mg/dl, en cada momento del perfil fueron: basal, $201,50 \pm 81,11$; posprandial del desayuno, $201,50 \pm 81,11$; preprandial de la comida, $175,88 \pm 83,19$; posprandial de la comida, $182,02 \pm 88,97$; preprandial de

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 estudiados (n = 24)

Edad, años	35,5 ± 11
Sexo	50/50
Duración DM, años	18,3 ± 4
HbA _{1c} , %	8,2 ± 1,02
Tiempo monitorización, min	3.222 ± 1.187
Retinopatía	59%
Nefropatía	25%
Neuropatía	8%
Vasculopatía periférica	8%

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: glucohemoglobina.

TABLA 2. Concentración media ± desviación estándar de glucosa obtenida mediante el glucómetro y el CGMS durante diferentes momentos del día

	Glucómetro (mg/dl)	CGMS (mg/dl)	p
Valores medios	197,59 ± 52,51	173,88 ± 45,93	NS
Antes del desayuno	167,89 ± 73,70	201,50 ± 81,11	NS
Antes de la comida	186,30 ± 77,26	175,88 ± 83,19	NS
Antes de la cena	141,16 ± 72,54	186,00 ± 94,02	NS

NS: no diferencia significativa.

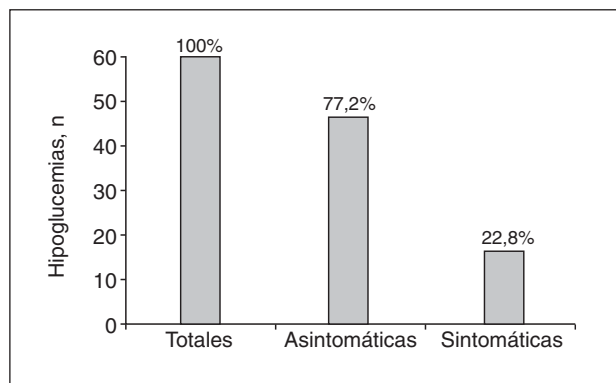


Fig. 1. Hipoglucemias detectadas (n = 57) mediante la monitorización continua con CGMS en 24 pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

la cena, 186,00 ± 94,02, y posprandial de la cena, 188,09 ± 95,06.

Se detectó un total de 57 hipoglucemias, de las que un 77,2% fueron asintomáticas y un 22,8%, sintomáticas (fig. 1). El 57,9% fueron hipoglucemias diurnas y un 42,1%, nocturnas (fig. 2). El 91,7% de las nocturnas fueron asintomáticas, frente a un 69,7% de las diurnas (p < 0,05) (fig. 3).

No se apreciaron diferencias significativas en relación con el tiempo de evolución de la diabetes y el número y tipo de hipoglucemias.

La duración media del total de las hipoglucemias detectadas por el monitor fue de 161,6 min (mediana, 180 min); la de las sintomáticas fue de 273,3 ± 245,3

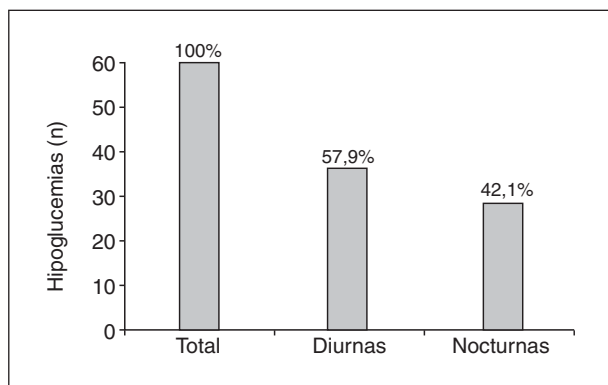


Fig. 2. Hipoglucemias diurnas y nocturnas detectadas mediante la monitorización con CGMS en 24 pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

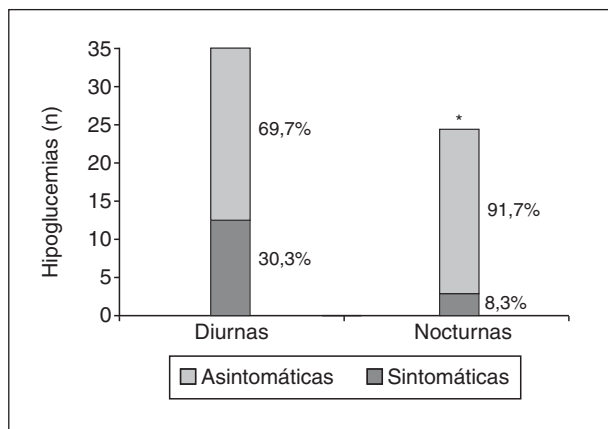


Fig. 3. Hipoglucemias detectadas mediante monitorización con CGMS en 24 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, según el momento del día. *p < 0,05 entre hipoglucemias sintomáticas diurnas y nocturnas.

(intervalo, 30-720; mediana, 120) min. El tiempo medio de reconocimiento de la situación de hipoglucemia por el diabético (momento que introducía en el monitor la clave que correspondía a hipoglucemia) con respecto a la detección por el monitor fue de 146,7 ± 158,4 (intervalo, 30-420; mediana, 60) min. Hubo un desfase desde el inicio hasta el reconocimiento de su hipoglucemia de 126,6 min.

En la tabla 3 se expone el porcentaje y el tiempo en minutos que los pacientes estuvieron en estado de hipoglucemia, hiperglucemia o euglucemia durante el tiempo que duró la monitorización. Sólo durante el 37,65% ± 14,55% del tiempo mantuvieron valores de glucosa entre 160 y 70 mg/dl.

La retinopatía fue, con un 59%, la complicación diabética más frecuente en nuestra serie. Los que la tenían presentaron la mitad de hipoglucemias que los pacientes sin retinopatía (p < 0,05), y no hubo diferencias significativas en el resto de los grupos estudiados.

TABLA 3. Tiempo que los pacientes se mantienen con concentraciones de glucosa en valores altos, normales o bajos durante la monitorización con CGMS

	Tiempo, min (% del día)
Glucosa > 160 mg/dl	3.310 ± 1.622,06 (49,24 ± 23,30)
Glucosa 160-70 mg/dl	3.170 ± 1.193,24 (37,65 ± 14,55)
Glucosa < 70 mg/dl	407,65 ± 403,31 (13,12 ± 12,12)

COMENTARIOS

Con el fin de conocer el grado de control glucémico de los pacientes con DM1, se realizó este estudio utilizando un método mínimamente invasivo, como es la monitorización continua de glucosa intersticial, que fue bien tolerado por todos los pacientes. Como ya se había demostrado, existe una buena correlación entre la concentración de la glucosa medida por el glucómetro y la medida por el monitor.

El estudio pone de manifiesto la gran variabilidad que hay en los valores de glucosa durante los diferentes momentos del día. Aunque tanto en fase basal como preprandial y posprandial las cifras están lejos del objetivo deseable, es principalmente antes y después del desayuno cuando son más altas^{5,15,16}. Los pacientes se encuentran con valores de glucosa en rango de normalidad sólo una tercera parte del día, y el resto tienen valores bajos o elevados. Esto quizá se deba a que no realizan un número suficiente de controles de glucemia capilar y si lo hacen, no modifican adecuadamente las dosis o las pautas de insulina. Además pueden intervenir otros factores, como el efecto Somogy, el efecto del amanecer, la producción endógena de glucosa, etc.

Asimismo, y como se ha demostrado en otras series¹⁷⁻²¹, el CGMS detecta un importante número de hipoglucemias, principalmente asintomáticas y nocturnas, que pasan inadvertidas al paciente. A esto hay que añadir su duración tan prolongada, entre 2 y 3 h, de acuerdo con lo descrito por otros autores¹⁵, y el desfase de tiempo tan amplio que hay en el reconocimiento de las sintomáticas por el paciente. Todo esto puede justificar lo anteriormente expuesto¹⁴.

Es de destacar, en esta serie, que los diabéticos con retinopatía presentan un número de hipoglucemias significativamente menor que el resto. No hemos encontrado justificación para ello, salvo que estén prevenidos del empeoramiento de la retinopatía por las hipoglucemias y realicen un control de la glucosa más estricto.

Todo ello hace que los diabéticos estén en situación de mal control glucémico durante largos períodos del día y preferentemente de la noche, lo que justifica los altos valores de HbA_{1c}, muy lejos de los considerados óptimos y en riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas agudas y crónicas.

Mediante la modificación de las pautas de insulina, la introducción de insulinas basales o la utilización de

infusores, es posible que en muchos casos esto fuera solucionable. Ello debe apoyarse en una buena educación diabetológica, intensificando la frecuencia de controles del perfil glucémico capilar y variando las dosis de insulina de acuerdo con los valores obtenidos.

La utilización de estos nuevos sistemas de medición continua de glucosa pudiera ser de utilidad en la práctica diaria, aunque por los motivos que exponemos a continuación es posible que se precise de estudios más profundos.

Aunque diferentes autores^{7,15,22} han demostrado la buena correlación entre los valores de glucosa intersticial y los de la venosa, otros no están de acuerdo y postulan diferentes hipótesis para justificarlo: la escasa especificidad o reproducibilidad del CGMS, que explicaría la mayor duración y el número de hipoglucemias detectadas con este sistema²³, y para otros sería la consecuencia del aumento del gradiente de glucosa plasma-intersticio, que originaría una concentración de glucosa menor en el espacio intersticial.

Muy recientemente Von Döbeln et al²⁴ han publicado los resultados obtenidos en sujetos no diabéticos a los que se implantaba simultáneamente 2 monitores a nivel subcutáneo, uno en brazo y otro en abdomen. Tras el ejercicio no detectaban las bajadas de glucemia y observaron diferencias significativas, principalmente durante el descanso nocturno, en las concentraciones de glucosa según el lugar de implantación del monitor.

Algunos^{25,26}, además, han demostrado la posibilidad de alcanzar mejores cifras de HbA_{1c} tras la modificación de las pautas y dosis de insulina según los datos obtenidos en la monitorización, pero no todos están de acuerdo, pues hay datos contradictorios. Por ello se debe realizar estudios clínicos de seguimiento a más largo plazo en amplios grupos de pacientes e incluso en el mismo paciente, con el fin de determinar la fiabilidad y la utilidad práctica de estos sistemas.

En conclusión: a pesar de todo ello, creemos que los sistemas de control continuo de glucosa son un buen método para determinar correctamente el perfil nocturno, detectar hipoglucemias asintomáticas y orientar las estrategias terapéuticas, de acuerdo con lo anteriormente comentado, con el fin de conseguir concentraciones de HbA_{1c} lo más próximas a los objetivos deseables²⁷. De esta manera se evitará la aparición o la progresión de las complicaciones vasculares²⁷⁻³³.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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.
2. UKPDS. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998; 352:837-53.

3. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 1:S23-31.
4. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29:44-50.
5. Boland EA, Monsod T, Delucia M, Brand CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2001;24:1858-62.
6. Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). PMA P980022 [publicación electrónica]. Washington: Food and Drug Administration; 1999. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980022.html>
7. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2:49-56.
8. Mastrototaro JJ. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:751-8.
9. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol*. 1999;277:E561-71.
10. Schmidt F, Sluiter WJ, Schoonen AJM. Glucose concentration in subcutaneous extracellular space. *Diabetes Care*. 1993; 16:695-700.
11. Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Bischof F, Pfeiffer EF. Subcutaneous glucose concentration in humans: real estimation and continuous monitoring. *Diabetes Care*. 1995;18:1266-9.
12. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring facilitates sustainable improvements in glycemic control [resumen]. *Diabetes*. 2000;49 Suppl 1:A393.
13. Bode BW, Sabbah H, Robertson DG, Tolbert LC, Fredrickson LP. Clinical decision making: new opportunities for therapeutic changes with continuous glucose sensing. *Diabetes Spectrum*. 2000;13:171-4.
14. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:117-21.
15. López-Siguero JP, García Arias MJ, Pino de la fuente A, Moreno Molina JA. Monitorización continua de glucosa en la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:217-21.
16. Jamali R, Bachrach-Lindstrom M, Mohseni S. Continuous glucose monitoring system signals the occurrence of marked postprandial hyperglycemia in the elderly. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:509-15.
17. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:2030-4.
18. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153-5.
19. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus [revisión]. *Diabetes Care*. 1993;16 Suppl 3:71-89.
20. Gross TM, Mastrototaro JJ, Fredrickson LP. Detection of unse- en hypoglycemia using continuous glucose monitoring [resumen]. *Diabetologia*. 2000;43:A790.
21. Cheyne E, Everet J, Cavan D, Kerr D. Making sense of type 1 diabetes: unrecognized hypoglycemia during continuous glucose sensing [resumen]. *Diabetologia*. 2000;43:A790.
22. Hoi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabet Med*. 2005;22:858-62.
23. Larsen J, Ford T, Lyden E, Colling C, Mack-Shipman L, Lane J. What is hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes treated by subcutaneous insulin pump with use of the continuous glucose monitoring system? *Endocr Pract*. 2004; 10:324-9.
24. Von Döbeln A, Adamson U, Lins PE. Nocturnal differences in subcutaneous tissue glucose between forearm and abdominal sites during continuous glucose monitoring in normal subjects. *Diabetes Metab*. 2005;31(4 Pt 1):347-52.
25. Chase HP, Kim LM, Owen SL. Continuous subcutaneous glu- cose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:222-6.
26. Glowinska-Olszewska B, Urban M, Peczynska J, Florys B, Ko- walewski M. [Usefulness of continuous glucose monitoring system (CGMS) in monitoring glycaemic profile in small chil- dren with diabetes type 1]. *Endokrynol Diabetol Chor Prze- miany Materii Wieku Rozw*. 2005;11:237-43.
27. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:253-63.
28. Micak P, Fialova J, Trnkovak K, Chlup R. A continuous gluco- se monitoring system (CGMS) - a promising approach for im- proving metabolic control in persons with type 1 Diabetes mel- litus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2004;148:33-8.
29. Schaepelynck-belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Va- gue V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab*. 2003;29:608-12.
30. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cicog- nani A, et al. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA1c in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1840-4.
31. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring Sys- tem to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004;79: 1521-6.
32. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glu- cose monitoring. *Diabet Med*. 2004;21:487-90.
33. Tavis DR, Shoaibi A. The public health impact of the Mini- Med Continuous glucose Monitoring System (CGMS) –an as- sessment of the literature. *Diabetes Technol Ther*. 2004;4: 518-22.