

**Nuevos retos en la práctica clínica**

# Monitorización continua de glucosa en la diabetes tipo 2. Posibles indicaciones

## *Potential indications of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes*

M. Rigla Cros

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell (Barcelona)

### Introducción

A pesar del diverso arsenal terapéutico desarrollado en los últimos años, el control metabólico de la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) está lejos de alcanzar los objetivos deseados. Siendo la DM2 una patología de prevalencia creciente, y la hiperglucemia el agente patógeno fundamental de dicho trastorno, el problema no sólo no ha disminuido, sino que indefectiblemente va a más. Otro factor que puede ayudarnos a situar la magnitud del problema es el hecho de que el diagnóstico se establezca a edades cada vez más tempranas. Siguiendo la historia natural de la DM2, es previsible que en el futuro nos enfrentemos a un porcentaje mayor de pacientes que presenten un componente importante de defecto en la función beta celular y, por tanto, a la necesidad de tratamiento con insulina siguiendo esquemas similares a los usados en la diabetes tipo 1 (DM1).

El papel del análisis de la glucemia capilar en el tratamiento de la DM2 es controvertido<sup>1</sup>. En contra de lo objetivado para la DM1, en la que el número de glucemias capilares al día es un buen marcador del grado de control, en la DM2 esta relación no está tan clara. Sin embargo, sí parece probado el beneficio del autocontrol en aquellos pacientes en tratamiento con insulina. De hecho, el autocontrol resulta imprescindible en pacientes en tratamiento con pauta bolo basal o en aquellos tratados con infusores de insulina, es decir, con terapias idénticas a las empleadas en la DM1. Precisamente en la DM1 el uso continuado de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) con lectura en tiempo real ha demostrado tener la capacidad de reducir significativamente la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en pacientes con mal control<sup>2</sup>, o mantenerla en aquellos con un control óptimo<sup>3</sup>.

Fecha de recepción: 12 de enero de 2010  
Fecha de aceptación: 14 de enero de 2010

#### Correspondencia:

M. Rigla Cros. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). Correo electrónico: mrigla@tauli.cat

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria (*continuous positive airway pressure*); DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; MCG: monitorización continua de glucosa.

### Bases de la medición de glucosa con transductores subcutáneos

Los llamados sensores de glucosa son en realidad transductores amperométricos, es decir, sistemas de medida que, a partir de una magnitud de glucosa, proporcionan una señal eléctrica cuantificable. Esta señal se produce por la oxidación enzimática de la glucosa. Los transductores se sitúan en el tejido subcutáneo, en contacto con el fluido intersticial, en donde la concentración de glucosa es del orden del 60% de su concentración plasmática. Se calibran con valores de glucemia capilar, por lo que su exactitud nunca será superior a la de los glucómetros convencionales. En situación de estabilidad la medida de glucosa obtenida es, en general, muy similar a la glucemia. Sin embargo, los cambios rápidos de glucemia se siguen con una cierta demora. Esta demora se debe en parte a la propia dinámica de la glucosa en los dos territorios, y en parte también al propio transductor (acceso de la glucosa a la enzima, cálculo del valor a partir de la señal eléctrica, etc.). La duración del tiempo de monitorización continua, condicionada por factores como la reducción de la vascularización de la zona o el consumo y degradación de la enzima, se ha ido prolongando, llegando en la actualidad a los 6-7 días.

### Uso clínico de la MCG en la diabetes tipo 2

El impacto clínico del uso de la MCG en el grado de control glucémico en pacientes con DM2 se ha estudiado muy poco. En el caso de un uso esporádico de sistemas retrospectivos, su utilidad no está demostrada. El trabajo más relevante es un estudio multicéntrico aleatorizado con 404 pacientes, 43% con DM2, que usaron el sistema GlucoWatch® (Cyngus, Inc., Redwood City, CA, Estados Unidos) o bien el sistema CGMS® (Medtronic, Northridge, CA, Estados Unidos) en 5 ocasiones durante 18 meses. Al final del periodo de estudio, la reducción observada en las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> fue menor para los dos grupos de intervención que para el grupo control<sup>4</sup>. Sólo en el estudio en diabetes pregestacional de Murphy et al.<sup>5</sup>, que incluyó un 35% de pacientes con DM2, se obtuvo un beneficio en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> al final del embarazo superior en las mujeres que usaron la MCG.

Sorprendentemente, los sistemas de lectura en tiempo real prácticamente no han sido evaluados en pacientes con DM2. Si

extrapolamos los datos obtenidos en la DM1, el efecto positivo sobre el control glucémico se produciría en pacientes preferentemente tratados con infusores de insulina y capaces de usar el sistema al menos un 70% del tiempo. Probablemente éste es el principal punto débil de los sistemas de MCG: la insuficiente adherencia de los pacientes. Uno de los pocos estudios sobre MCG que incluye una mayoría de pacientes DM2 usa el sistema GlucoDay® (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia), sólo en una ocasión y durante 2 días, observando un 37% de fallo en completar el estudio<sup>6</sup>, a pesar de la simplicidad del protocolo.

El único estudio aleatorizado en DM2 compara el uso del sistema Guardian® RT (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, Estados Unidos), 3 días al mes durante 12 semanas, en 65 pacientes, de los cuales 57 completaron el estudio<sup>7</sup>. Sólo 9 pacientes seguían tratamiento con insulina. En ambos grupos se produjo una reducción de la HbA<sub>1c</sub>, que fue significativamente mayor en el que usó MCG (de  $9,1 \pm 1,0$  a  $8,0 \pm 1,2\%$ ), respecto al grupo control (de  $8,7 \pm 0,7$  a  $8,3 \pm 1,1\%$ ). Además, el tiempo con niveles de glucosa superiores a 250 mg/dL se redujo del 17,8 al 8,98% en el grupo experimental ( $p=0,01$ ), aunque el tiempo en hipoglucemia (<60 mg/dL) mostró una tendencia a aumentar ( $p=0,1$ ). Los autores destacan que la ingesta calórica diaria se redujo y el tiempo de ejercicio se incrementó en el grupo que usó la MCG, lo que explicaría el beneficio obtenido en la HbA<sub>1c</sub>. Es decir, la MCG se convertiría en una herramienta para inducir la modificación de la conducta. En este sentido, se ha publicado un estudio realizado en sujetos con DM2 ( $n=57$ ) no tratados con insulina que iniciaron un programa de educación y fueron aleatorizados a usar un sistema retrospectivo CGMS® al inicio (durante 7 días) o no. En el grupo de intervención, la clase de educación incluyó el comentario individualizado de los resultados del registro, obteniéndose un descenso significativo del índice de masa corporal (IMC) (de 37,1 a 36,5 kg/m<sup>2</sup>) y de la HbA<sub>1c</sub> (del 8,9 al 7,7%), no observados en el grupo control<sup>8</sup>.

Varias publicaciones destacan el papel de la MCG en el diagnóstico de hipoglucemias inadvertidas en pacientes con DM2. La más relevante probablemente sea el estudio de Zick et al.<sup>9</sup>, que incluyó 125 pacientes con DM2 en tratamiento con pauta bolo basal. Se trata de un estudio observacional, abierto, no controlado, en el que se objetivó que, según un registro retrospectivo con el sistema CGMS®, el 56,9% de los pacientes presentaron al menos un episodio de hipoglucemia, frente al 26,4%, según la glucemia capilar. Aunque la limitada exactitud del sistema no permita asegurar que se tratara realmente de hipoglucemias, la gran variación en los porcentajes hace pensar que realmente los sistemas de MCG detectan un mayor número de hipoglucemias previamente inadvertidas.

### Uso de la MCG en investigación clínica en diabetes tipo 2

En contraposición a la escasez de trabajos sobre su efecto en la DM2, la MCG se ha impuesto como una prueba común en la valoración del impacto de diferentes medidas terapéuticas, sean agentes orales o análogos de insulina<sup>10</sup>. Aporta información so-

bre los niveles de glucosa en los periodos interprandiales y posprandiales, que pueden cuantificarse no sólo como valores absolutos, sino también como el área bajo la curva en relación con un punto de corte predefinido, el número y magnitud de las fluctuaciones glucémicas<sup>11</sup>, los tiempos en hiperglucemia o hipoglucemia, etc., todos ellos objetivos de control interesantes. Asimismo, han proliferado las publicaciones sobre el estudio por MCG de las variaciones de la glucosa en diferentes situaciones como la gestación<sup>12</sup>, la adolescencia<sup>13</sup>, la hemodiálisis, la cirugía cardíaca, la CPAP, etc. Otra utilidad añadida de la MCG ha sido el cálculo de un índice de estimación de la glucosa media que correspondería a cada valor de HbA<sub>1c</sub><sup>14</sup>.

Al ser la DM2 una entidad que agrupa diferentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado con una expresividad clínica cambiante, la MCG está incorporándose al estudio de las fases que preceden a su diagnóstico. Así, por ejemplo, se han descrito diferentes patrones de fluctuaciones glucémicas<sup>15</sup> en los individuos con glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y DM2.

### Conclusiones

Aunque las posibilidades teóricas de uso de la MCG en la DM2 son innumerables, por el momento disponemos de muy pocos trabajos que exploren este tema y, por tanto, pocas conclusiones que obtener. Las más importantes serían: la MCG aportaría al tratamiento de la DM2 el beneficio en el cambio a conductas más saludables en pacientes en tratamiento con dieta y ejercicio; podría tener un efecto positivo en situaciones especiales como la gestación; y, si extrapolamos los resultados obtenidos en DM1, en aquellos pacientes en tratamiento con pautas complejas de insulina; podría ser una herramienta indispensable en la valoración de los nuevos fármacos hipoglucemiantes; finalmente, podría ayudar a entender mejor las primeras fases de la historia natural de este trastorno. Esperemos que próximamente podamos disponer de más evidencias sobre la utilidad de la MCG, ya que es previsible que la evolución tecnológica consiga su incorporación a la práctica clínica, esta vez no como complemento de la medición capilar, sino como elemento fundamental de autocontrol en la DM2. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. Rigla participó en el diseño de un estudio clínico multicéntrico, y ha dirigido asimismo un curso, financiados ambos por Medtronic.

### Bibliografía

1. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:1174-77.
2. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring 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 Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-83.
4. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, et al. A randomised control trial to compare minimally invasive glucose devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess*. 2009;13:1-194.

5. Murphy RH, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680.
6. Cosson E, Hamo-Tchatchoung E, Dufaire-Patpatouraux L, Attali JR, Paries J, Schaepeynck-Bélicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous subcutaneous glucose monitoring (GlucoDay<sup>®</sup>) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2009;35:312-8.
7. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82:73-9.
8. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:371-9.
9. Zick R, Petersen B, Richter M, Haugh C. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Tech Ther*. 2007;9:483-92.
10. Wiesli P, Krayenbühl P, Uthoff H, Seifert B, Schmid C. Omitting breakfast and lunch after injection of different long-acting insulin preparations at bedtime: a prospective study in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1816-9.
11. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009;32:1058-62.
12. Murphy RH, Rayman G, Duffield K, Lewis K, Kelly S, Johal B, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 2007;30:2785-91.
13. Lu H, Castells S, Hagerty D, Quintos JB. Study of glucose profiles with continuous glucose monitoring in adolescents with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:729-36.
14. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C Assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-8.
15. Kang Y, Lu JM, Sun JF, Li CL, Wang XL, Zhang XQ, et al. Characteristics of glycemic excursion in different subtypes of impaired glucose intolerance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89:669-72.