

Tesis Doctoral

Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucosa a tiempo real a pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo con infusor subcutáneo de insulina


DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Marta Elena Domínguez López



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Marta Elena Domínguez López

 <http://orcid.org/0000-0002-9459-5046>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización

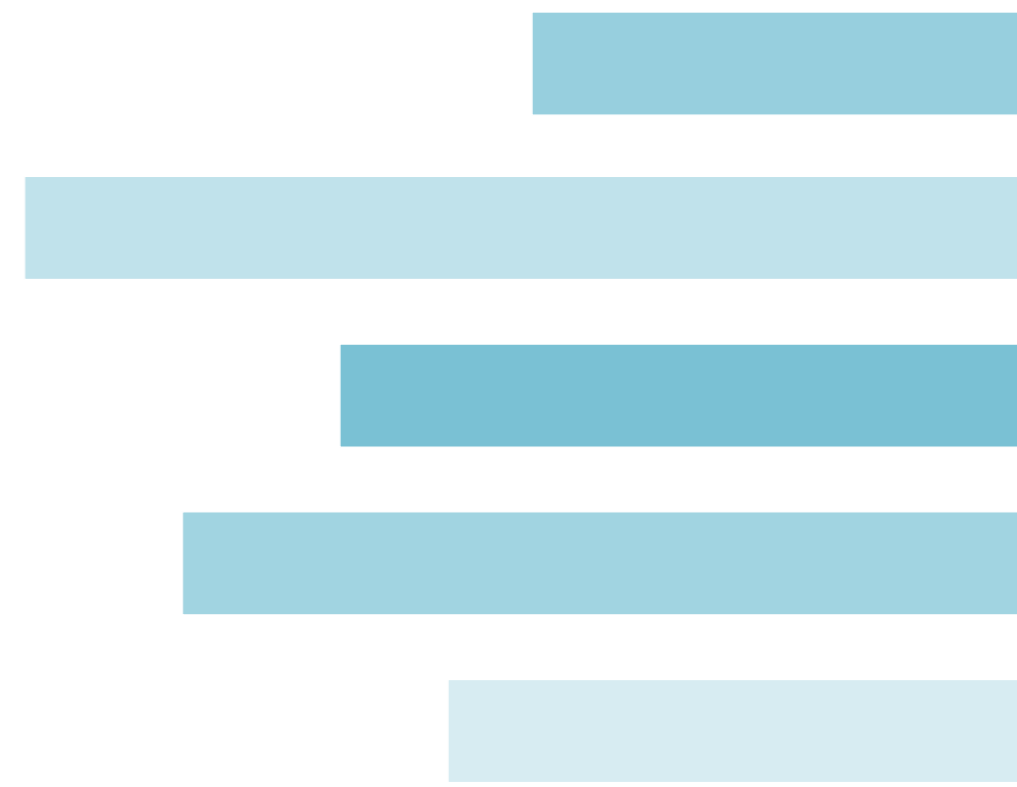
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Certificados



CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

D^a. M^a Stella González Romero, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por **Marta Elena Domínguez López**, titulado ***Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucemia a tiempo real a pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento insulínico intensivo con infusor subcutáneo de insulina*** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Directora de la tesis:

Fdo D^a. Stella González Romero

Málaga, 2 de Noviembre de 2015

CERTIFICADO DEL TUTOR DE LA TESIS DOCTORAL

D^o. Gabriel Olveira Fuster, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga y profesor asociado de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología),

CERTIFICA: Que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por **Marta Elena Domínguez López** titulado ***Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucemia a tiempo real a pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento insulínico intensivo con infusor subcutáneo de insulina*** ha sido realizado bajo mi tutela, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Tutor de la tesis:

Fdo D^o. Gabriel Olveira Fuster

Málaga, 2 de Noviembre de 2015

Yo, Marta Elena Domínguez López declaro que soy la autora del presente trabajo de investigación titulado “Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucemia a tiempo real a pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento insulínico intensivo con infusor subcutáneo de insulina” realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, bajo la dirección de la Dra. Stella González Romero.

Y para que así conste, firmo el presente certificado:

Fdo. Marta Elena Domínguez López

¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida mas fácil, nos aporta tan poca felicidad? La repuesta es esta, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.

Albert Einstein (1879-1955)

“ Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano. ”

Isaac Newton (1672-1727)

A mis tres hijos: César, Rodrigo y Marta, a los que la elaboración de esta tesis ha robado tanto tiempo.

Agradecimientos



Quiero agradecer a la directora de la tesis, la Dra. Stella González Romero, su ayuda, su continua revisión y corrección y su valiosa aportación a esta tesis con el rigor científico que la caracteriza.

Al tutor de la tesis, el Dr. Gabriel Oliveira Fuster, por colaborar igualmente con gran rigor científico y su amplia experiencia como director de tesis en la revisión de esta tesis.

A la Dra. Marisol Ruiz de Adana, que contagia su entusiasmo e ilusión por la diabetología, por colaborar conmigo en todo el desarrollo clínico de los estudios expuestos en esta tesis, por acompañarme en esta andadura por las Nuevas Tecnologías en Diabetes y por tener siempre palabras de ánimo para este proyecto.

A Gemma Rojo, que solícita me ha ayudado a realizar todo el estudio estadístico.

A los pacientes, sin los cuales esta tesis no sería posible.

Al personal sanitario que ha colaborado en los estudios, especialmente de enfermería en la Unidad de ensayos clínicos, Isabel Cardona y Mercedes Guerrero.

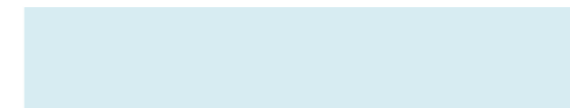
A todos los compañeros de Endocrinología que me han acompañado en mi andadura profesional, que me quieren y se alegran de mis logros. Particularmente al Dr. Federico Soriguer, que ha sido mi jefe durante tanto tiempo, por su apoyo en el desarrollo de mi carrera profesional y por transmitirme su espíritu investigador.

Quiero agradecer a toda mi familia su apoyo y ayuda siempre. A mi yaya, que ha sido un enorme ejemplo de vida y a mi madre, que me quiere con el amor incondicional de una madre. A mi hermana Elia, que es la mejor hermana del mundo, y quiere y cuida a mis hijos como si fueran suyos. A mi hermana Mariola, que es para ellos una compañera de juegos.

A mi marido, César, cuya inmensa capacidad de sacrificio y trabajo es un ejemplo continuo. Por apoyarme en este proyecto y darme fuerzas y ánimo hasta el final.

A mis tres hijos, César, Rodrigo y Marta, la luz que ilumina mi vida y la llena de color y de amor.

Índice



Abreviaturas

1.- Introducción

1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO, TIPOS Y COMPLICACIONES METABÓLICAS

1.1.1 *Origen e historia*

1.1.2 *Concepto*

1.1.3 *Situaciones de alto riesgo para padecer DM (Prediabetes)*

1.1.4 *Clasificación de la DM*

1.1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1

1.1.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2

1.1.4.3 Diabetes gestacional

1.1.4.4 Otras causas de DM

1.1.4.4.1 *Diabetes monogénicas*

1.1.4.4.2 *Diabetes asociada a Fibrosis Quística*

1.1.4.4.3 *Diabetes química o asociada a fármacos*

1.1.4.4.5 *Diabetes asociada a otras endocrinopatías*

1.1.5 *Complicaciones metabólicas de la DM*

1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

1.2.1 *Concepto*

1.2.2 *Prevalencia*

1.2.3 *Incidencia*

1.2.4 *Subtipos de DM tipo I*

1.2.4.1 DM1A o autoinmune

1.2.4.2 DM1B o idiopática

1.2.4.3 DM1 fulminante

1.2.5 *Inmunidad y DM1*

1.2.6 **DM1 y predisposición genética**

1.2.7 **DM1 y factores ambientales**

1.2.7.1 Leche de vaca

1.2.7.2 Infecciones virales

1.2.8 **Historia natural de la DM1**

1.2.9 **Manejo y tratamiento de la DM1: la insulina**

1.2.9.1 Tipos de insulina

1.2.9.1.1 *Insulina de acción rápida*

1.2.9.1.2 *Insulina de acción intermedia*

1.2.9.1.3 *Insulina de acción lenta*

1.2.9.2 Pautas de administración de insulina

1.2.9.2.1 *Pauta "sliding scale"*

1.2.9.2.2 *Pauta de dos dosis de insulina*

1.2.9.2.3 *Pauta de insulino terapia intensiva*

1.3.- NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES.

1.3.1 **Infusor subcutáneo continuo de insulina**

1.3.1.1 Perspectiva histórica

1.3.1.2 Fundamentos de la terapia con infusor subcutáneo continuo de insulina

1.3.1.3 Evidencia científica.

1.3.1.4 Indicaciones de la terapia con infusor subcutáneo continuo de insulina

1.3.1.5 Programa de educación diabetológica para el tratamiento con ISCI

1.3.1.6 Estado actual del uso de terapia ISCI en América, Europa y España

1.3.2 **Sistemas de monitorización continua de glucosa**

1.3.2.1 Perspectiva histórica

1.3.2.2 Fundamentos de los sistemas de monitorización continua de glucosa

1.3.2.3 Tipos de sistemas de monitorización continua de glucosa . Indicaciones.

1.3.2.3 Evidencia científica

1.3.2.4 Coste-efectividad

1.3.3 **Telemática aplicada a la diabetes**

1.3.3.1 Definición y fundamentos de la telemedicina

1.3.3.2 Evidencia científica

2.- Objetivos

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.- Material y métodos

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.4 VARIABLES A ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS DE MEDIDA

3.4.1 *Datos socio-demográficos*

3.4.2 *Datos clínicos de la historia médica de los pacientes*

3.4.3 *Datos antropométricos*

3.4.4 *Datos analíticos*

3.4.5 *Variables de control glucémico*

3.4.5.1 Datos de control metabólico

3.4.5.2 Datos de variabilidad glucémica

3.4.5.3 Datos de análisis de hipoglucemias

3.4.5.4 Datos recogidos de la descarga de los glucosímetros

3.4.5.5 Datos recogidos de la descarga del sistema de monitorización cerrada retrospectiva (SMCG Gold Medtronic)

3.4.5.6 Datos recogidos de la descarga del sistema combinado de infusor con monitorización continua de la glucemia (PRT)

3.4.5.7 Información de insulino terapia

3.4.6 *Tests psicológicos y de calidad de vida*

3.4.7 *Tests de aceptabilidad del sistema*

3.5 SEGUIMIENTO TELEMÁTICO

3.5.1 *Diseño del estudio*

3.5.2 *Variables a estudio y procedimientos a medida*

3.6 EVALUACIÓN A LOS 7 AÑOS DEL ESTUDIO

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.- Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

4.2 CONTROL METABÓLICO Y TRATAMIENTO INSULÍNICO

4.2.1 *Resultados tras 3 meses de uso del sensor a tiempo total*

4.2.2 *Resultados tras 3 meses de uso del sensor a tiempo parcial*

4.2.3 *Resultados a los 3 meses tras la retirada del sensor a tiempo total*

4.2.4 *Cambios en HbA1c*

4.2.5 *Variabilidad glucémica*

4.2.6 *Análisis de hipoglucemias*

4.2.7 *Otros parámetros*

4.3 TESTS PSICOLÓGICOS DE PERSONALIDAD Y DE CALIDAD DE VIDA

4.4 EVALUACIÓN DE ADHERENCIA A SAP

4.5 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA APLICABILIDAD DEL SEGUIMIENTO TELEMÁTICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON EL SISTEMA INFUSOR-SENSOR

4.5.1 *Cambios endocrino-metabólicos*

4.5.2 *Calidad de vida*

4.6 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y EL CONTROL GLUCÉMICO EN UN GRUPO DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN TRATAMIENTO COMBINADO INFUSOR-SENSOR (7 AÑOS DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO TRAS EL RETORNO AL SEGUIMIENTO MÉDICO HABITUAL).

4.7 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

5.- Discusión

5.1 ADICIÓN DE UN SMCG-TR AL TRATAMIENTO CON ISCI.

5.2 APLICACIÓN DE TELEMEDICINA A PACIENTES CON DM1 EN TRATAMIENTO CON SAP.

5.3 EFECTO METABÓLICO MANTENIDO A LARGO PLAZO EN TERAPIA CON SAP.

5.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6.- Conclusiones

7.- Anexos

8.- Bibliografía

Abreviaturas

AAGC: Autoanálisis de glucemia capilar
Ac: Anticuerpos
Ac IA2: Anticuerpos contra la tirosin fosfatasa
Ac GAD: Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico
ADA: American Diabetes Association
ACV: Accidente cerebral vascular
AGE: Productos avanzados de glicosilación
AnIAL: Análogos de insulina de acción lenta
AnIAR: Análogos de insulina de acción rápida
BDI: Inventario de Depresión de Beck
CAD: Cetoacidosis diabética
CAB: Calculadora de bolo
CH: Carbohidratos
CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
cv: Coeficiente de variación
CV: Calidad de vida
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
DE: Desviación estándar
DG: Diabetes gestacional
DQoL: Diabetes Quality of Life Questionnaire
DHOH: Descompensación hiperosmolar por hiperglucemia
DCCT: Diabetes control and Complications Trial
DM: Diabetes mellitus
DM1: Diabetes mellitus tipo 1
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
DMID: Diabetes mellitus insul independiente
DMNID: Diabetes mellitus no insul independiente
EASD: European Association for the Study of Diabetes
EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study
EDEG: European Diabetes Epidemiology Group

EO: Estrés oxidativo
FI: Fluido intersticial
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
FQ: Fibrosis quística
FS: Factor de sensibilidad
GCK: Glucoquinasa
GBA: Glucosa basal alterada
G-6-Pasa: Glucosa 6 fosfatasa
HAPO: Hiperglucemia and Adverse Pregnangy Outcomes
HDLc: Colesterol HDL
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HG: Hipoglucemia
HTA: Hipertensión arterial
HPLC: cromatografía líquida de alta precisión
HLA: Antígeno leucocitario humano
IAA: Anticuerpos contra la insulina
IDF: International Diabetes Federation
IMT: Grosor de la íntima media arterial
IR: Insulin resistencia
IRH: insulina regular humana
IRS: Receptor de insulina
ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina
ITG: Intolerancia a la glucosa
ITI: Insulinoterapia intensiva
IV: Intravenoso
LDLc: Colesterol LDL
MAGE: Mean amplitud of glyceemic excursions
MCG: Monitorización continua de glucosa
MCMI-II: Inventario de Personalidad de Millon
MDI: Múltiples dosis de insulina

MODD: Mean of the daily differences
MODY: Maturity onset diabetes of the young
NDDG: National Diabetes Data group
NGPS: National Glycohemoglobin Standarization Program
NPH: Neutral Protamin Hagedorn, insulina semilenta humana
OMS: Organización Mundial de la Salud
PEPCR: Fosfoenolpiravota carboxiquinasa
PI: Pautas de insulina
PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa
PKC: Protein quinasa C
Ratio insulina/CH: Ratio de insulina por ración de carbohidratos
SAP: Terapia combinada infusor sensor
SAS: Servicio Andaluz de Salud
Sd metabólico: Síndrome metabólico
SMCG: Sistemas de monitorización continua de glucosa
SMCG-tr: Sistemas de monitorización continua de glucosa a tiempo real
SPSS: Statistical Package for the Social Science
SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía
STAI: Cuestionario de ansiedad estado-rango
STAI-E: Subescala de ansiedad estado
STAI-R: Subescala de ansiedad rango
TB: Tasa basal
TC: Tratamiento convencional
Tg: Triglicéridos
TI: Tratamiento intensivo
TNF- α : Factor de necrosis tumoral α
TSOG: Test de sobrecarga oral de glucosa

1. Introducción

1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO, TIPOS Y COMPLICACIONES METABÓLICAS

1.1.1 Origen e historia

La Diabetes fue documentada por primera vez por los egipcios, que la caracterizaron como pérdida de peso y poliuria. Sin embargo, la primera consideración del concepto de Diabetes Mellitus (DM) se debe al médico y físico griego Areteo de Capadocia; en griego, Diabetes quiere decir sifón (literalmente sería “lo que pasa a través”) refiriéndose al exceso de orina, ya que todo el líquido que tomaba el paciente no se detenía en él sino pasaba a través de él, y Mellitus proviene del latín “mel, mellis” (miel) y se interpreta como “que sabe a dulce” (en referencia a que en estas personas se encontraba glucosa en la orina y en la antigüedad existía la costumbre por parte de los médicos de probar la orina del paciente para examinarla).

1.1.2 Concepto

Bajo el término de DM se agrupan una serie de enfermedades o síndromes metabólicos caracterizados por la aparición de hiperglucemia secundaria a un déficit de secreción de insulina, de su acción o bien de ambas circunstancias y que, de forma secundaria, afecta también a los metabolismos lipídico y proteico.

El diagnóstico de DM desde el punto de vista académico se establece y revisa de forma periódica por parte del comité de expertos para el diagnóstico y la clasificación de la Diabetes Mellitus de la American Diabetes Association (ADA), y según su última versión de Enero de 2015 lo podemos realizar en cualquiera de las 4 siguientes circunstancias (1):

a) Un valor de glucosa plasmática en ayunas (ausencia absoluta de ingesta calórica al menos durante 8 horas) igual o superior a 126 mg/dl.

b) Presencia de síntomas de DM (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y/o pérdida de peso) y una glucemia plasmática aislada en cualquier momento del día (no relacionada con ayunas o ingesta previa) igual o superior a 200 mg/dl.

c) Valor de glucemia plasmática a las 2 horas de un test de sobrecarga oral de glucosa anhidra (TSOG) diluida en agua de 75 mg igual o superior a 200 mg/dl.

d) Valor de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) igual o mayor de 6,5%. La determinación de HbA1c debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método NGPS (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificado y estandarizado al DCCT (Diabetes Control and Complication Trial).

En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia en los tres primeros casos, las pruebas deben ser repetidas para confirmar el diagnóstico.

1.1.3 Situaciones de alto riesgo para padecer DM (Prediabetes)

El Comité de Expertos en el Diagnóstico y Tratamiento de la DM identificó en los años 1997 y 2003 un subgrupo de pacientes caracterizados por valores anormales de glucemia que no satisfacían los criterios diagnósticos de la DM pero que se consideraron como del alto riesgo de padecerla, quedando englobados dentro del concepto de Prediabetes (2,3). En la Prediabetes encontramos dos situaciones bien definidas como la glucemia basal alterada (GBA) y la intolerancia a la glucosa (ITG), que se asocian con la obesidad (sobre todo abdominal o visceral), la dislipemia (con niveles elevados de triglicéridos o bajos de colesterol-HDL) e hipertensión.

El concepto de GBA fue introducido en el informe de la ADA en 1997 (4) con el objetivo de definir la zona entre el límite superior para la glucemia basal normal y el límite inferior de la glucemia basal asociada a la diabetes, como categoría análoga a la ITG para la glucemia basal, y la definió como una concentración de glucemia

en ayunas de entre 110 y 125 mg/dl (ambos valores incluidos). Esta definición fue también adoptada en el informe de la OMS de 1999 (5). En 2003, la ADA decidió reducir el límite inferior para la GBA a 100 mg/dl, optimizando de este modo su sensibilidad y especificidad para predecir la diabetes, siendo este valor el que se mantiene hoy día como límite inferior para el concepto de GBA (6). Esta decisión fue muy controvertida, ya que suponía un incremento de entre dos y cuatro veces la prevalencia de GBA y, concretamente en España, supondría triplicar este valor (7,8). El Grupo Europeo de Epidemiología de la Diabetes (European Diabetes Epidemiology Group, EDEG) –subgrupo de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD)– y un grupo consultor de la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF/OMS) han publicado recientemente informes recomendando no cambiar la definición de la GBA, con lo que coexisten dos definiciones distintas para la GBA (9, 10).

La ITG, por su parte, fue introducida por el National Diabetes Data Group en 1979 con el objetivo de definir un estado de riesgo aumentado de progresión a diabetes en el que, no obstante, era también posible la reversión a la normalidad (11). También se reconoció el riesgo aumentado para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) en este estadio intermedio. Asimismo, esta categoría y su definición se incorporaron como clase clínica de disglucemia en la clasificación de la OMS de 1980 (12). La ITG se define como la presencia de niveles de glucemia en sangre de entre 140-199 mg/dl transcurridas 2 horas tras la realización de un TSOG diluida en agua (75 gramos).

Finalmente, y aunque no lo hemos establecido como Prediabetes en sí por no hacer referencia a valores alterados de glucemia, desde 2010 la ADA reconoce también como alto riesgo de DM la presencia de valores de HbA1c de entre 5,7-6,4% (13). Esta consideración tiene su base científica en tres trabajos de especial relevancia e interés. La revisión sistemática de Zhang y cols. incluyó 44203 pacientes con un intervalo medio de seguimiento de 5.6 años, concluyendo que aquellos que tenían

valores de HbA1c de 5,5-6% tenían un riesgo aumentado de desarrollar DM (incidencia del 9-25% a 5 años); además, entre los que tenían HbA1c entre 6-6,5% el riesgo subía al 25-50% a 5 años y además el riesgo relativo (RR) era 20 veces mayor de desarrollar DM respecto de los que tenían valores de HbA1c<5% (13).

Adultos con IMC>25 Kg/m ² (>23 Kg/m ² para americanos asiáticos) y alguno de los siguientes factores de riesgo
Inactividad física
Familiares de primer orden con DM
Alto riesgo étnico (islas del pacífico, americanos nativos, latinos, afro-americanos y americanos asiáticos)
Mujeres que han tenido hijos con peso >4 kilos que se diagnosticaron de DG durante el embarazo
HTA (tratamiento antihipertensivo actual o cifras de TAS>140/90)
HDL-colesterol <35 mg/dl y/o triglicéridos >250 mg/dl
Mujeres con ovario poliquístico
HbA1c >5.7%, ITG ó GBA en un control previo
Estados clínicos asociados con resistencia a insulina (obesidad mórbida, acantosis nigricans)
Historia de enfermedad cardiovascular
Para todos los pacientes, sobre todo para los que tiene sobrepeso u obesidad, el despistaje debe empezar a los 45 años
Si los resultados son normales, el despistaje debe repetirse a los 3 años, considerando hacerlo cada año para los pacientes en situación de Prediabetes

FIGURA 1.- Criterios para el despistaje de DM y Prediabetes en adultos asintomáticos

Selvin y cols. estudiaron los valores de HbA1c de una comunidad de 11.092 pacientes no diabéticos que acudían de forma rutinaria a una consulta de riesgo de aterosclerosis, y encontraron que el valor de HbA1c era un predictor de aparición futura de DM mucho más potente que el valor de glucosa basal (14). Finalmente, Ackermann y cols., en un estudio transversal llevado a cabo sobre los pacientes del National Health and Nutrition Examination Survey entre los años 2005-2006 demostraron que los pacientes con HbA1c igual o mayor del 5,7% tenían un riesgo de desarrollo de DM del 43,3% y de riesgo cardiovascular del 13,3% cuando se seguían por un período medio de 7,5 años; esta incidencia de desarrollo de DM se demostró comparable a la que tenían los pacientes incluidos en el Programa de Prevención de Diabetes (Prevention Diabetes Program) (15). Por tanto, cuando se revisan de forma conjunta estos trabajos se llega a la conclusión de que las personas con HbA1c con valor comprendido entre 5,7-6,4% deben ser consideradas como de alto riesgo de DM e incluidas en programas de prevención. En la Figura 1 quedan reflejados los criterios para el despistaje de DM y Prediabetes en adultos asintomáticos.

1.1.4 Clasificación de la DM

Una vez realizado el diagnóstico de DM con los criterios antes definidos, se debe establecer el tipo y etiología del proceso para poder orientar el tratamiento más adecuado. Desde una perspectiva histórica, los pasos que han conducido al desarrollo de una clasificación aceptada hoy día han sido los siguientes:

- Publicación en 1979 en la revista Diabetes por parte del National Diabetes Data Group (NDDG) del documento titulado “*Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance*”, que fue aceptado y adoptado un año después por la OMS y que establecía una división de la DM en tipo 1 o insulino-dependiente (DMID) y tipo 2 o no insulino-dependiente (DMNID). Se introdujeron, además y por separado, la diabetes gestacional, la intolerancia a la glucosa y “otros

tipos de diabetes”, y se estableció que el TSOG se hiciese siempre con 75 gramos de glucosa anhidra diluida en agua (11,12).

- En 1985, el grupo de expertos de la OMS decidió dejar sólo los conceptos de DMID y DMNID, eliminando tipo 1 y tipo 2, y añadió la diabetes relacionada con la malnutrición como otra categoría (16).

- En 1997, una comisión de trabajo creada por la OMS y la ADA estableció la clasificación que podemos considerar que ha llegado hasta nuestros días, y que distingue entre 4 grandes grupos: DM1; DM2; diabetes gestacional; y, otros tipos específicos de DM (1,2,4,5).

1.1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1

Será tratada de forma amplia, al ser la base de esta tesis doctoral, el apartado 2 de esta Introducción.

1.1.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2, antes llamada DMNID y DM del adulto, representa el tipo más frecuente de DM (90-95% en nuestro medio) y tiene su base patogénica en la resistencia a la acción periférica de la insulina, en un déficit relativo de secreción de la misma o bien en la asociación de ambos factores al mismo tiempo. Lo más importante, y es lo que la distingue de la DM1, es que no existe destrucción de las células Beta de los islotes y que el déficit de secreción de insulina nunca va a ser absoluto, lo que permite a muchos de estos pacientes no necesitar inicialmente, o a veces durante mucho tiempo, estar insulinizados.

La obesidad, sobre todo de localización abdominal, está presente en casi el 85%

de los pacientes con DM2 y en todos los grupos étnicos y ambos sexos por igual, de modo que muchos de estos pacientes van a presentar síndrome metabólico y la resistencia a la insulina como elemento fundamental en su patogenia. Knowler y cols., en un estudio longitudinal de 23 años de seguimiento sobre los indios Pima (caracterizados por una prevalencia del 60% de obesidad en la edad adulta y con IMC elevados en todas las franjas etarias) demostraron la fuerte asociación entre obesidad y DM2 con una prevalencia de esta última del 40% en la edad adulta. El riesgo de DM2 se incrementa, por tanto, con el grado y la duración de obesidad (18). Colditz y cols., publicaron los resultados del “Nurses’ Health Study” con 14 años de seguimiento y encontraron que el riesgo más bajo de DM2 se asocia con un IMC inferior a 22 kg/m², incrementándose gradualmente con el aumento del IMC (19). El efecto de la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de DM2 es más fuerte en la etapa de adulto joven. Schienkiewitz y cols, en el estudio “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study”, observaron que la ganancia de peso en la etapa adulta entre 25-40 años se asoció con un mayor riesgo y un inicio más temprano de la DM2 que la ganancia de peso después de los 40 años (20). Mokdad y cols., en un estudio realizado sobre 195.005 adultos dentro del Behavioral Risk Factor Surveillance System, encontraron que los individuos con IMC superior a 40 kg/m² tienen 7,37 y 6,3 veces más probabilidad de desarrollar, respectivamente, DM2 e HTA que aquellos individuos normo-peso (21). Se estima, finalmente y de forma genérica, que ganancias ponderales de entre 8-10 kg de peso incrementan el riesgo relativo de sufrir DM2 en 2,7 veces y que, por otro lado, la pérdida de peso se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar DM2. La DM2, al igual que la obesidad, es una enfermedad de origen multifactorial donde la predisposición genética juega un papel muy importante junto con los factores ambientales. Numerosos estudios han evaluado el papel de la heredabilidad en el desarrollo de la DM2. En el más clásico, Meigs y cols. analizaron la prevalencia de DM2 en los hijos de la población que constituía la cohorte del estudio Framingham (mayormente caucásica, europea y con bajo riesgo de DM2) y encontraron que el riesgo de padecer la enfermedad era 3,5

y 6 veces mayor para, respectivamente, los hijos con uno o ambos padres afectados por DM2, por lo que se cifra en un 30-70% el peso del componente hereditario en la DM2 (22).

El elemento fisiopatológico clave que define a la DM2 es la resistencia periférica a la insulina. La insulina, secretada en respuesta a un incremento de la concentración de glucosa, reduce los niveles de glucosa circulantes ya que favorece la captación de glucosa por parte del músculo esquelético y el tejido adiposo, e inhibe la gluconeogénesis (23).

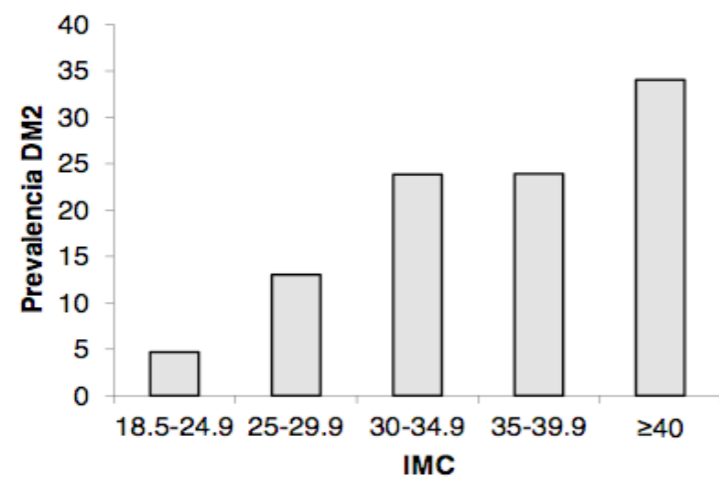


FIGURA 2- Prevalencia de DM2 en España según categorías de IMC. Datos del estudio Di@bet.es

Además la insulina regula numerosas rutas metabólicas como son la glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas (24). El concepto de resistencia a la insulina se basa en la disminución de la acción biológica de la insulina, especialmente sobre sus tejidos diana: músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. La falta de acción insulínica condiciona inicialmente el incremento de glucemia postprandial seguido en el tiempo de hiperglucemia basal. La secreción de insulina se va incrementando hasta que acaba claudicando la secreción de la célula β de forma progresiva como consecuencia de la hiperglucemia crónica, dando lugar finalmente a la DM2 e hipoinsulinemia.

La insulina activa numerosas rutas de señalización en todos aquellos tejidos donde

se expresa el receptor transmembrana de la insulina. La ruta mediada por el sustrato del receptor de insulina (IRS, del inglés “*insulin receptor substrate*”) y por la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K, del inglés “*phosphatidylinositol 3-kinase*”) es la que juega un papel fundamental en las acciones metabólicas de la insulina, lo que sugiere que alteraciones de esta ruta pueden contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina. De hecho, en modelos animales, la disrupción del gen IRS1 desemboca en un incremento de la resistencia a la insulina principalmente en músculo y tejido adiposo, mientras que la disrupción del gen IRS2, no solo provoca resistencia a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo, sino que también desencadena el desarrollo de DM2 como resultado de fallos en la célula β (25).

El receptor de la insulina es un heterotetrámero formado por dos subunidades α y por dos subunidades β que se encuentran unidas por puentes de disulfuro. La insulina se une a la subunidad α del receptor de insulina y activa la tirosín-quinasa presente en la subunidad β . Una vez que la tirosín quinasa del receptor de insulina es activada, ésta promueve la autofosforilación de la subunidad β , así como la fosforilación de una serie de residuos de tirosina presentes en IRS. La activación de IRS mediante su fosforilación provoca la activación de PI3K y Akt. Todo ello conlleva un incremento del transporte de glucosa, una activación de la síntesis de glucagón e inhibición de la gluconeogénesis (23,26). La no activación de la ruta donde participan PI3K/Akt está asociada con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, así como a un incremento de la expresión de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK, del inglés “*phosphoenolpyruvate carboxykinase*”) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (27).

PI3K es una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los fosfatidilinositoles, para dar como producto fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. La función de los fosfolípidos como mensajeros consiste en permitir el anclaje de quinasas a la membrana plasmática, con el fin de que estas puedan interactuar con sus sustratos y fosforilarlos. PI3K participa en el control de numerosas funciones fisiológicas, entre ellas en la homeostasis de la glucosa (28). PI3K clase I está formada por heterodímeros compuestos

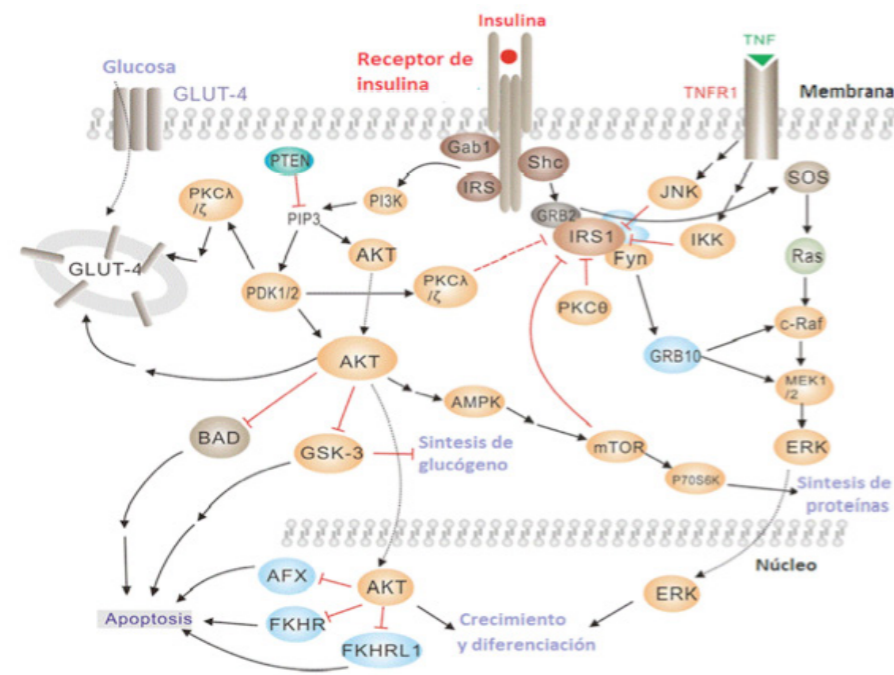


FIGURA 3.- Ruta de señalización de la Insulina

por una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora (p85), es la más estudiada y se divide en clase IA y clase IB. La clase IA contiene cinco posibles subunidades reguladoras (p85- α , p85- β , p55- γ , p55- α , p50- α), la cual se une a una de las subunidades catalíticas (p110- α , p110- β , o p110- δ). Se ha descrito que p85 participa en la estabilización de la conformación de la subunidad catalítica y en la inhibición de su actividad quinasa (29). En fibroblastos de embriones de ratón y en células hepáticas de ratón se ha descrito la presencia de un exceso de p85 con respecto de p110, aunque existe un balance entre la cantidad de monómeros de p85 libres y la cantidad de heterodímeros p85-p110, siendo estos últimos los responsables de la actividad PI3K (30,31). Tanto p85 libre como el heterodímero p85-p110 compiten por los mismos sitios de unión a las proteínas IRS; p85 en su forma monomérica no es capaz de transmitir señal pero inhibe la vía de señalización del dímero p85-p110 al competir por sus sitios de unión. Por lo tanto, un desequilibrio de este balance puede provocar alteraciones en la actividad PI3K (32). Un exceso de la subunidad

reguladora ha sido descrita en humanos con resistencia a la insulina inducida nutricionalmente, en mujeres embarazadas con resistencia a la insulina y en pacientes con DM2 (33-35). Bien es cierto que existen ciertas evidencias experimentales que ponen en entredicho este modelo de exceso de p85 con respecto de p110 (36,37).

Las consecuencias clínicas de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensador que la acompaña son muy variadas y se asocian a una serie de alteraciones metabólicas que condicionan finalmente un incremento del riesgo cardiovascular. Se han propuesto varios mecanismos para unir la obesidad a la resistencia a la insulina y a la predisposición a desarrollar DM2:

- Incremento en la producción de adipoquinas/citoquinas, incluyendo al factor de necrosis tumoral- α (TNF- α , del inglés "tumor necrosis factor- α "), resistina y la proteína de unión al retinol 4, que contribuyen a la resistencia a la insulina, así como la disminución de niveles de adiponectina (38).
- Los depósitos de grasa ectópica, en concreto en el hígado y tal vez también en el músculo esquelético (39).
- La disfunción mitocondrial, evidenciada por la disminución de la masa y/o actividad mitocondrial (40).

La cetoacidosis es excepcional que ocurra de forma espontánea en la DM2 y cuando se presenta lo hace por un factor precipitante que suele ser una infección. La DM2 suele estar sin diagnóstico durante muchos años porque la hiperglucemia se desarrolla de forma progresiva y en los estadios iniciales no alcanza valores lo suficientemente altos como para producir los síntomas típicos de la DM; aún así, en esta situación subclínica, que conocemos como prediabetes, los pacientes también están expuestos a un riesgo aumentado de complicaciones macro y microvasculares. Los niveles medidos de insulina en sangre en estos pacientes es típico que sean norma-

les o sólo ligeramente elevados respecto de los que corresponderían a pacientes con función de célula Beta normal, pero fisiológicamente insuficientes para compensar la resistencia periférica a la insulina. La resistencia insulínica sólo va a mejorar con la pérdida de peso o el tratamiento farmacológico hipoglucemiante, siendo excepcional que los pacientes retornen a valores de normoglucemia. Los tres factores de riesgo que más se han asociado a un riesgo elevado de DM y en los que es posible identificar por programas de screening a personas en estado de prediabetes son la edad mayor de 45 años, un IMC mayor de 25 Kg/m² y el consumo de fármacos como los glucocorticoides y los diuréticos tiazídicos.

1.1.4.3 Diabetes gestacional (DG)

Durante muchos años, la DG se definió como cualquiera grado de ITG que se reconocía por primera vez durante el embarazo, independientemente de si esta condición estaba presente antes o persistía después del embarazo (41). El desarrollo epidémico de la obesidad y la DM ha llevado que haya cada vez más mujeres en edad fértil con DM2 y, por tanto, un aumento de mujeres embarazadas con DM2 no diagnosticada (42). De este modo, parece una estrategia razonable estudiar a todas las mujeres con factores de riesgo de DM2 (según lo expuesto anteriormente en la Figura 1) en su primera visita prenatal. Así, las mujeres con DM en el primer trimestre del embarazo podrían considerarse como algún grado de disglucosis previa, o incluso DM2 y aplicarse el concepto de DG a las que se diagnostican en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no sean claramente una DM con clínica florida.

La DG implica riesgo para la madre y el neonato. El estudio HAPO (Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcomes), que incluyó una cohorte multinacional de más de 25.000 mujeres embarazadas a las que se realizó un TSOG con 75 g de glucosa entre las semanas 24 y 32 de gestación, demostró que el riesgo de efectos adversos

maternales, fetales y neonatales aumentaba de forma progresiva y dependiente de la glucemia materna a partir de las 24-28 semanas aún con valores dentro de unos rangos que antes se consideraban normales dentro del embarazo, sin que hubiera valores umbrales claros a partir de los cuáles los riesgos aumentarían (43). Estos resultados motivaron que se revisaran los criterios diagnósticos de DG, que pueden establecerse mediante dos estrategias diferentes: una estrategia en un solo paso mediante un TSOG con 75 g de glucosa o un abordaje en 2 etapas consistente en una dosis inicial de screening de 50 g de glucosa anhidra por vía oral -sin condición de ayunas- seguida de un TSOG con 100 g a aquellas que dieran positivo en la primera etapa. En la Tabla 3 están definidos los valores diagnósticos de DG del estudio HAPO.

Estas estrategias de diagnóstico van a implicar un aumento de la incidencia de DG del 5-6% hasta el 15-20%, sobre todo porque con un solo valor alterado en el test de una etapa es suficiente para el diagnóstico. Obviamente esto supondrá un aumento significativo del coste y de las infraestructuras sanitarias y de la necesidad potencial de medicalizar a mujeres embarazadas que antes eran consideradas normoglucémicas. Sin embargo, debe asumirse como una necesidad en un contexto de incidencia creciente de DM2 y obesidad para minimizar el riesgo de complicaciones para las mujeres, fetos y neonatos (sobre todo eclampsia y macrosomía); además, en dos estudios prospectivos randomizados se evidenció que el 80-90% de las DG eran leves y podían tratarse con cambios en los estilos de vida y sin necesidad de medicación (44,45).

1.1.4.4 Otras causas de DM

1.1.4.4.1 *Diabetes monogénica*

Los síndromes de diabetes monogénica representan menos del 5% de DM y se ca-

racterizan por la aparición de hiperglucemia a una edad temprana (usualmente antes de los 25 años) en relación con un defecto monogénico (pueden existir una o más mutaciones, pero en un solo gen) que genera disfunción de la célula Beta en la mayoría de los casos o una resistencia periférica a la insulina en una minoría.

ESTRATEGIA DE UNA ETAPA
<ul style="list-style-type: none"> - TSOG con 75 g de glucosa anhidra por la mañana tras 8 horas de ayunas entre las semanas 24-28 de gestación - Medir glucosa en plasma a la hora y a las 2 horas - Se realiza el diagnóstico de DG cuando las glucemias son superiores a 92 g/dl (en ayunas), 180 mg/dl (a la hora) ó 153 g/dl (a las 2 horas)
ESTRATEGIA DE DOS ETAPAS
<p>ETAPA 1.- TSOG con 50 g de glucosa anhidra en situación de “no ayunas” entre las semanas 24-28 de gestación</p> <p>Se considera positivo si las glucemias a la hora son superiores a 140 mg/dl (130 mg/dl para otros autores ó 135 mg/dl para determinados grupos étnicos)</p>
<p>ETAPA 2.- TSOG con 100 g de glucosa anhidra en ayunas y medición de glucemia en ayunas, a la hora, a las 2 horas y a las 3 horas</p> <p>Se considera positivo si los valores son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayores de 95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl ó 140 mg/dl (criterios de Carpenter-Coustan) - Mayores de 105 mg/dl, 190 mg/dl, 165 mg/dl ó 145 mg/dl (criterios del National Diabetes Data Group)

FIGURA 4.- “Screening” para el diagnóstico de la DG

Las formas en las que predomina el déficit de insulina son tres. La Diabetes neonatal, que es aquella que se diagnostica durante los 6 primeros meses de vida y se demuestra que no tiene la base autoinmune típica de la DM1. Las más frecuentes

son las formas transitorias, especialmente la que se debe a un defecto en la impresión genética del locus 6q24 del gen ZAC/HYAMI. Dentro de las formas permanentes, la que más se ha descrito es la asociada a una mutación activadora del gen KCNJ11, que afecta la subunidad Kir6.2 del canal KATP de la subunidad Beta. La Diabetes Mitochondrial se debe a mutaciones funcionales del ADN mitocondrial que interfieren en la generación de la energía intracelular necesaria para la secreción de insulina. Generalmente, se asocia con sordera neurosensorial, talla baja y anomalías del epitelio pigmentario retiniano. Puede formar parte de un síndrome más complejo, con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidentes vasculares transitorios (síndrome MELAS). Posee una gran variabilidad en su presentación clínica y evoluciona con el tiempo, ya que la deficiencia de insulina es progresiva. La mutación A3243G es la más frecuente y se localiza en la parte codificante del ARN de transferencia. El tejido de referencia para el diagnóstico molecular es el músculo y, si no es posible obtenerlo, puede ser de utilidad un frotis bucal. El pronóstico dependerá de las manifestaciones asociadas (46-48). La Diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) supone entre el 1-4% de todas las formas de DM, y es una forma de Diabetes familiar con herencia autosómica dominante caracterizada por una disfunción de célula Beta que se pone de manifiesto durante la infancia o la juventud (habitualmente antes de los 25 años). Se debe a defectos genéticos en factores que intervienen en la formación y función de dicha célula y no constituye una entidad uniforme, pues se han descrito hasta la actualidad siete subtipos, siendo las mutaciones del gen de la glucocinasa (GCK) y del factor hepatonuclear 1a (HNF-1a) las más frecuentes (49). Los sujetos con distintos tipos de MODY presentan características clínicas diferentes que se expresan a distintas edades aunque los defectos estén presentes desde el nacimiento. Existen estudios que relacionan la edad de comienzo de la diabetes con la existencia de diabetes durante el embarazo (50). Parece que la hiperglucemia durante la vida fetal puede acelerar el comienzo de la diabetes interfiriendo en la secreción de insulina en fases posteriores de la vida, ya que los

islotes fetales son muy sensibles al efecto tóxico de la glucosa. Las anomalías específicas en la secreción de insulina estimulada por la glucosa también tienen distinto grado de severidad en los distintos tipos de MODY, excepto en la forma MODY 2, en la cual la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico (en los otros tipos de MODY, éste se basa más en la elevación de la glucemia a las dos horas que en la glucemia en ayunas, que suele permanecer normal a pesar de la elevación de la glucemia postprandial) (51).

Las formas en las que predomina la resistencia grave a la insulina son menos frecuentes que las ligadas a la disfunción de la célula Beta, aunque al ser sus criterios diagnósticos ambiguos es muy probable que estén infradiagnosticadas. Se consideran en la actualidad dos subgrupos: las que se deben a mutación del gen receptor de la insulina y la congénita lipoatrófica. Las Diabetes debidas a mutaciones del gen del receptor de la insulina suelen presentar herencia recesiva y actúan interfiriendo la síntesis y el procesamiento postraslacional, incrementando la degradación del receptor o reduciendo la unión de la insulina a éste. Son muy raras y su espectro clínico, muy amplio. En la forma más grave, el leprechaunismo, los pacientes suelen morir antes de los dos años de vida, aunque el actual empleo de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) parece ser eficaz a corto plazo. Existen otras formas menos graves, secundarias a mutaciones que afectan al dominio intracelular o al dominio de unión del receptor, como el síndrome de Rabson-Mendenhall. Las formas más leves se conocen como síndrome de resistencia tipo A11, que asocia hirsutismo e hiperandrogenismo sin obesidad y con larga supervivencia (52-54). Las Diabetes congénitas lipoatróficas son un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por la pérdida completa o parcial de tejido adiposo asociada con DM e insulinoresistencia. Suelen presentar también hipertrigliceridemia, acantosis nigricans, esteatosis hepática, síndrome de ovario poliquístico e hipertensión. Existen dos formas hereditarias: 1) la lipoatrofia congénita generalizada, de herencia autosómica rece-

siva, que se caracteriza por la ausencia generalizada de tejido adiposo subcutáneo en el primer año de vida y diabetes en la pubertad, y se debe a mutaciones del gen AGPAT2 (que codifica una aciltransferasa) o del BSCL2 (que codifica la seipina); y 2) la lipodistrofia parcial familiar, que se hereda de manera autosómica dominante y está causada por mutaciones en el gen LMNA, que codifica las proteínas laminina A y laminina C (55-58).

En la FIGURA 5 están representados todos los subtipos de Diabetes monogénicas.

1.1.4.4.2 Diabetes asociada a Fibrosis Quística (FQ)

Es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con FQ, afectando al 20% de los adolescentes y al 40-50% de los adultos. Suele asociarse a un peor estado nutricional, una afectación pulmonar más severa y una mayor mortalidad por insuficiencia respiratoria, y el déficit de insulina se debe a destrucción de la masa insular por fibrosis. El "screening" anual para el diagnóstico de precoz de DM en pacientes con FQ debe hacerse con TSOG y empezar a la edad de 10 años, no siendo de utilidad para ello la determinación periódica de HbA1c. Trabajos recientes sugieren que un diagnóstico más precoz y una terapia insulínica agresiva han estrechado las diferencias de mortalidad entre los pacientes de FQ con y sin DM establecida, y han eliminado las diferencias de mortalidad referida al sexo (59-61). Moran y cols. publicaron en 2009 un estudio muy bien diseñado metodológicamente que comparaba en pacientes con FQ e intolerancia a la glucosa tres líneas de tratamiento: insulina preprandial, repaglinida y placebo oral; solamente los pacientes insulinizados mostraron un perfil de ganancia de peso y balance nitrogenado positivo. Finalmente, se recomienda iniciar la monitorización anual de complicaciones de la Diabetes a partir del quinto año tras el diagnóstico de la DM asociada a FQ (62).

DIABETES TIPO MODY	Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)
MODY 1: mutaciones en HNF-4 α	Mutaciones en FOXP3: síndrome IPEX
MODY 2: mutaciones en la glucocinasa (GCK)	Mutaciones en EIF2AK3: síndrome de Wolcott-Rallison
MODY 3: mutaciones en HNF-1 α	DIABETES MITOCONDRIAL
MODY 4: mutaciones en IPF-1	Síndrome de Kearns-Sayre
MODY 5: mutaciones en HNF-1 β	Síndrome de Pearson
MODY 6: mutaciones en NeuroD1/BETA2	DIABETES POR MUTACIONES DEL GEN RECEPTOR DE INSULINA
MODY 7: mutaciones en CEL VNTR	Leprechaunismo: síndrome de Donohue
DIABETES NEONATAL TRANSITORIA	Síndrome de Rabson-Mendenhall
Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)	Síndrome de insulinoresistencia tipo A
Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)	DIABETES LIPOATRÓFICA CONGÉNITA
Defectos de imprinting en 6q24 (ZAC/HYAM1)	Lipoatrofia congénita generalizada
Mutaciones en GLUT2 (síndrome de Fanconi-Bickel)	Mutaciones en el gen AGPAT2
DIABETES NEONATAL PERMANENTE	Mutaciones en el gen BSCL2
Mutaciones homocigotas en GCK	Lipodistrofia parcial familiar
Mutaciones homocigotas en HNF-1 β	Mutaciones en el gen LMNA: síndrome de Dunnigan
Mutaciones homocigotas en IPF-1	DIABETES ASOCIADA A SÍNDROMES
Mutaciones PTF1A	Síndrome de Wolfram o DIDMOAD: gen WSF1
Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)	Síndrome de Rogers o TRMA: gen SLC19A2

FIGURA 5.- Distintos tipos de Diabetes monogénicas

1.1.4.4.3 Diabetes química o asociada a fármacos

Se encuadran aquí las formas de DM que se producen por el efecto tóxico directo sobre las células β que se presentan en: pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral (por HIV, especialmente); pacientes trasplantados (sobre todo en aquellos que tienen inmunosupresión que combina glucocorticoides con anticalcineurínicos como Ciclosporina A o Tacrolimus FK-506); tratamiento contra el pneumocystis carinii (pentamidina); y, finalmente, otros fármacos como los derivados del ácido nicotínico, los inhibidores de la proteasa y la clozapina.

1.1.4.4.4 Diabetes debida a infecciones

Los virus de la rubeola y coxsackie B se han asociado con la destrucción autoinmune de las células β en individuos genéticamente predispuestos.

1.1.4.4.5 Diabetes asociada a otras endocrinopatías

Cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y catecolaminas son todas hormonas que antagonizan la acción de la insulina. Algunos tumores que producen estas hormonas en exceso pueden inducir cierto grado de insulinoresistencia, siendo excepcional que se desarrolle de forma abierta una DM; obviamente una vez que se elimina el tumor o la condición causante, los valores de glucemia se normalizan.

1.1.5 Complicaciones de la DM

Las complicaciones en la DM aparecen cuando existe un mal control de la glucemia, especialmente ante hiperglucemias que asocian cifras de HbA1c > 7% de forma

crónica o bien de forma aguda en situaciones de déficit o exceso agudo de insulina. No todos los diabéticos responden de igual modo en la aparición de complicaciones, de modo el desarrollo de las mismas obedece a un patrón de causalidad múltiple en el que cabría considerar también factores genéticos y de labilidad personal que los predisponen. Así, ante un mal control crónico podemos encontrar sujetos en los que las complicaciones tardan en aparecer y, sin embargo, veremos pacientes diabéticos en los que aparece microangiopatía ante leves desajustes metabólicos.

1.1.5.1 Complicaciones agudas

1.1.5.1.1 *Cetoacidosis diabética (CAD)*

La CAD se define por hiperglucemia (>250 mg/dl), cetosis y acidosis metabólica (Ph<7,3), y se produce por una deficiencia severa de insulina que genera aumento de la producción de los ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Su incidencia es de 46/10.000 diabéticos (1.4 casos por cada 10.000 habitantes de la población general) y justifica del 2-10% de los ingresos hospitalarios por DM, presentándose sobre todo en los diabéticos adolescentes y adultos jóvenes; además, en el 20% de los pacientes hospitalizados por CAD ésta supone la forma de debut de la DM y en otro 20% de ve precipitada por un proceso infeccioso que actúa como factor desencadenante. Los pacientes que sufren CAD tienen un índice mayor de recurrencia y esto se ha demostrado que precipita la aparición de complicaciones crónicas de la DM (63,64).

1.1.5.1.2 *Descompensación hiperosmolar por hiperglucemia (DHOH)*

La DHOH se produce con el déficit insulínico se acompaña de deshidratación e hiperosmolaridad en ausencia de cetonuria. Se suele presentar en adultos, generalmente ancianos, y suele existir una infección (respiratoria o urinaria) precipitante

en el 40% de los casos. Tiene una elevada mortalidad (9-14%) y morbilidad, relacionadas ambas con el alto riesgo de accidentes vasculares (sobre todo de la esfera cerebral) que producen secuelas como hemiplejías, deterioro de la esfera cognitiva y disfasias que, obviamente, prolongan la estancia hospitalaria y predisponen a estos pacientes a úlceras por presión e infecciones nosocomiales (63).

1.1.5.1.3 *Hipoglucemias (HG)*

Las HG aparecen asociadas tanto a la DM1 como a la tipo 2 y tienen su base fisiopatológica en el desequilibrio entre la ingesta, el ejercicio físico y el tratamiento hipoglucemiante. Su principal problema radica en el riesgo de lesión neurológica crónica (en forma de déficits motores o cognitivos) que el efecto aditivo de las crisis repetidas de neuroglucopenia grave puede tener a medio o largo plazo.

1.1.5.2 Complicaciones crónicas

Son las consecuencias del refinamiento y desarrollo de la terapias hipoglucemiantes en los pacientes con DM; al controlar mejor la hiperglucemia grave como causa de mortalidad inmediata, los pacientes viven más tiempo y desarrollan complicaciones crónicas específicas cuyo manejo (en el campo de la prevención primaria, sobre todo) son el gran reto para la Endocrinología y la Diabetología en la actualidad. Pese a que en la DM2 tiene unas connotaciones especiales (en lo referente a la pérdida de peso como mecanismo de control del síndrome metabólico y sus complicaciones cardiovasculares), las complicaciones crónicas se presentan de forma análoga en la DM1 y en la 2.

1.1.5.2.1 Microangiopatía diabética

Se produce cuando la DM afecta a los pequeños vasos de la microcirculación y se define básicamente a tres niveles: retinopatía, nefropatía y neuropatía. La retinopatía es la causa más frecuente de ceguera en el mundo occidental, de modo que tras 20 años de evolución de la DM va a estar presente en cierto grado en casi todos los DM1 y en el 60% de los tipo 2. Igualmente, la DM aumenta 25 veces el riesgo de padecer insuficiencia renal terminal, que va a estar presente en el 90% de los pacientes con DM tras 20 años de evolución de la enfermedad y supone en nuestro medio la causa más frecuente de inclusión en programas de hemodiálisis y de indicación de trasplante renal. La neuropatía, finalmente, está presente en hasta el 50% de los diabéticos tras 25 años de historia natural y afecta, en nuestro país, al 22% de todos los casos de DM (65-67).

Los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuáles la hiperglucemia conduce a las complicaciones microvasculares de la DM son básicamente cuatro (68-74):

- Vía del poliol: a través de un aumento del sorbitol se producen también un incremento del estrés oxidativo (EO) y de la glicosilación no enzimática, con el consiguiente daño celular por edema y aumento de la presión oncótica intracelular. En la fibra nerviosa, el sorbitol genera una depleción del diacilglicerol con el consiguiente edema axonal y daño neurológico.

- Formación intracelular de los productos de glicosilación avanzada (PGA), que pueden ocasionar daño celular por tres vías: modificación de proteínas intracelulares (incluyendo aquellas que regulan la transcripción genética); difusión fuera de la célula con la consiguiente modificación de la matriz extracelular; y, la modificación de proteínas circulantes en sangre, como la albúmina, al unirse a los PGA los activan y producen la liberación de citosinas y factores de crecimiento.

- Activación de la Protein-kinasa C (PKC), que son un grupo de enzimas que funcionan como señales de distintos factores de crecimiento, hormonas, neurotransmisores y citocinas; de las 12 isoformas de PKC, 9 se conocen que son activadas directamente por el diacilglicerol.

- Activación de la vía de la Hexosamina por la hiperglucemia, que puede provocar diversos cambios tanto en la expresión de los genes como en la función de las moléculas proteicas que generan todos los cambios que conllevan las complicaciones vasculares de la DM.

1.1.5.2.2 Macroangiopatía diabética

La DM se asocia también con una aceleración de la enfermedad macrovascular de tipo aterosclerótico, que afecta al miocardio, al cerebro y a las extremidades inferiores, y que es análoga en su fisiopatología a la que presentan los pacientes no diabéticos pero mucho más intensa y rápida en su desarrollo. Numerosos estudios epidemiológicos sustentan el papel de la hiperglucemia postprandial y en ayunas (e incluso de la ITG) como variable independiente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El riesgo de mortalidad de un diabético es el mismo que el de un no diabético que ha sufrido un infarto de miocardio (aproximadamente un 20%) y se triplica en aquellos diabéticos que sufren un infarto. La DM también aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea, de modo que un 13% de los diabéticos de más de 65 años han sufrido un accidente cerebro-vascular (ACV) y la mortalidad por ACV es casi el triple entre los pacientes diabéticos. El estudio UKPDS-33 demostró que el tratamiento intensivo de la DM lograba disminuir un el riesgo de infarto de miocardio un 16% respecto de aquellos pacientes sometidos a tratamiento convencional (75). El estudio Steno-2, cuyo objetivo era el control terapéutico intensivo ($HbA1c < 6,5\%$) en pacientes con DM2, demostró un descenso del riesgo relativo de

mortalidad total, mortalidad de origen cardiovascular y eventos cardiovasculares del 46%, 57% y 59%, respectivamente (76-78).

Sin embargo, el estudio ACCORD, se interrumpió prematuramente debido a una mayor mortalidad en el grupo asignado a control estricto HR1,22 (IC 95%, 1,01-1,46) para la mortalidad por cualquier causa y 1,35 para la mortalidad cardiovascular. El ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified-release Control evaluation) y el VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) por su parte, aunque no mostraron aumento en mortalidad CV, no demostraron mayores beneficios CV con el control glucémico estricto aunque sí a nivel microvascular. Así, diversos estudios han puesto en duda la idoneidad de control más estricto en DM2, resaltándose la necesidad de individualizar los niveles objetivo particularmente en pacientes más ancianos, pluripatológicos o de alto RCV.

Los mecanismos fisiopatológicos del daño cardiovascular quedan reflejados en la Figura 6, y responden básicamente en su fin a fenómenos de disfunción endotelial, inflamación, estado protrombótico, hiperagregabilidad plaquetaria y remodelado vascular (79).

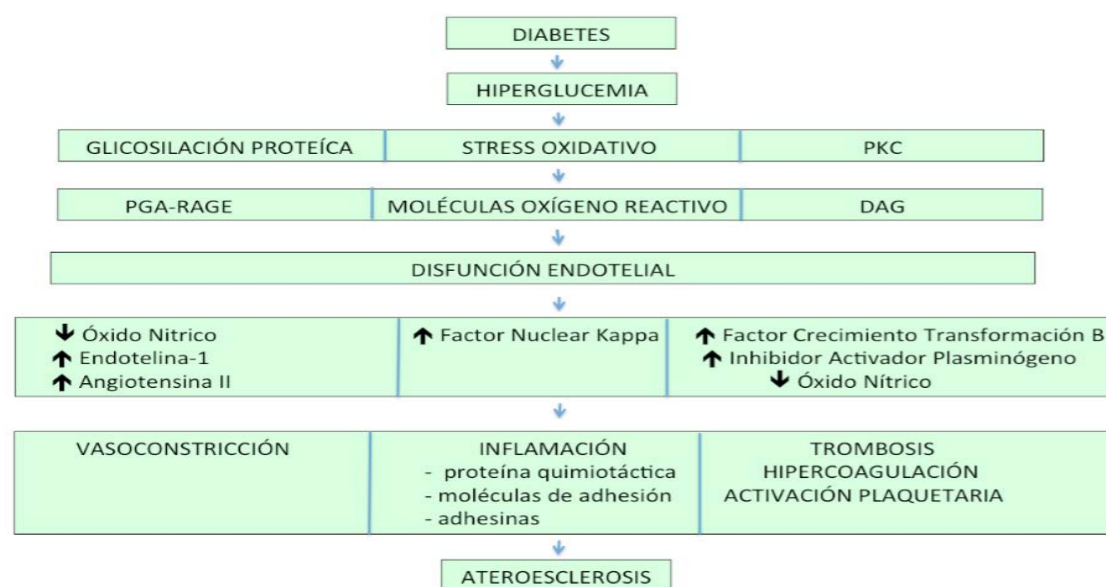


FIGURA 6.- Hiperglucemia y daño vascular

1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

1.2.1 Concepto

La DM1 se define por la existencia de un déficit completo de insulina. Los pacientes pueden desarrollar una CAD, entrar en coma y finalmente morir si no se les administra insulina. Los estudios de laboratorio evidencian hiperglucemia y bajos niveles de péptido C (principal marcador de la secreción endógena de insulina). Supone el 5-10% de todos los casos que se diagnostican de DM y, aunque es mucho más frecuente en la infancia y en la adolescencia, puede ocurrir en cualquier edad de la vida.

1.2.2 Prevalencia

A nivel mundial, la prevalencia de DM1 se estima en el 0,02% de la población menor de 15 años. Esto supone, sobre una población infantil mundial de 1,8 billones de niños, que hay 4.300,00 con DM1.

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo indican una prevalencia de DM1 declarada en la franja de edad de 1-15 años del 0,3% (0,5% de 1-4 años; 0,2% de 5-14 años; 0,3% en varones; 0,2% en mujeres) (80). Aunque la mayoría de trastornos autoinmunes afectan de forma mayoritaria a las mujeres, la DM1 es ligeramente más frecuente en niños y hombres. La mayoría de los casos se diagnostica en otoño e invierno, y se conoce que haber nacido en primavera acarrea una frecuencia aumentada de DM1; estas circunstancias confieren a los factores ambientales un papel importante en su etiopatogenia.

1.2.3 Incidencia

La DM1 tiene una distribución geográfica muy heterogénea, registrándose las tasas de incidencia más elevadas en los países del Norte de Europa (60 casos/105 habitantes/año en Finlandia, con valores similares en Suecia y Noruega) y en Cerdeña (40 c/105/a); Estonia, que está a 120 Km tan sólo de Finlandia, tiene una tasa de incidencia 3 veces menor. Los países de Centro-Europa tienen una incidencia mediana y las tasas más bajas se han detectado en China, India y Venezuela (0,1 c/105/a) (81-84). En los últimos años se está observando un incremento de la incidencia anual de DM1 en Finlandia, Alemania y Noruega del 2,4%, 2,6% y 3,3% que de mantenerse se espera que duplique la incidencia global de la enfermedad en la última década (85,86).

La mayoría de los datos de las series publicadas se refieren al grupo de edad de 0-14 años, aunque algunos estudios incluyen también a los pacientes del grupo de 15-39 años. La incidencia media de DM1 en España para menores de 15 años se sitúa entre 14-18 c/105 habitantes/año, siendo máxima entre los 13-14 años y mínima entre los 0-5 años, sin diferencias por sexos y mostrando un patrón estacional con predominio en los meses de invierno. Las diferentes tasas de incidencia comunicadas muestran una amplia variabilidad geográfica, con un rango que va desde los 11,5 c/105/a del Principado de Asturias hasta los 27,6 c/105/a de Castilla-La Mancha, siendo por tanto regiones de incidencia alta (10-19,99 c/105/a) o muy alta (> 20 c/105/a) según la clasificación de la OMS (87).

1.2.4 Subtipos de DM1

1.2.4.1 DM1A o autoinmune

Antes conocida como “DM insulín-dependiente” o “diabetes juvenil”, se trata de

un trastorno autoinmune órgano-específico que se determina genéticamente desde un locus del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) localizado en el cromosoma 6 (genes DQA y QQB) y que produce destrucción de las células β de los islotes pancreáticos mediada por inmunidad celular (88). Se asocia con otros trastornos autoinmunes como enfermedad de Addison, tiroiditis crónica linfocitaria de Hashimoto, vitíligo, enfermedad celíaca, hepatitis autoinmune, miastenia gravis o anemia perniciosa. La historia de la DM1 es la de pacientes con predisposición genética en lo que en un momento determinado, y por un factor ambiental desencadenante (infección viral o proteínas de la leche de vaca son los más postulados) se activa el proceso de lisis celular β mediado por Linfocitos T (89,90). La DM1 se determina por la presencia de uno o más marcadores de autoinmunidad, y estos van a ser anticuerpos (Ac) que se hacen presentes en sangre de forma precoz y que van dirigidos contra las células β , contra el transportador de Zinc 8 (ZnT8), contra la decarboxilasa del ácido glutámico (Ac anti-GAD65), contra la insulina o contra las tirosin-fosfatasa IA-2 y IA-2 β .

La velocidad de destrucción de las células β refleja el grado de deprivación insulínica y varía según cada paciente, de modo que es rápida en el período neonatal e infantil y es más prolongado en adultos, en lo que puede llegar a parecer una DM2 (especialmente en la Diabetes Autoinmune Latente del Adulto, LADA) (91).

1.2.4.2 DM1B o idiopática

Suponen en 5-10% de las DM1 y se caracterizan por la ausencia de una base de disfunción autoinmune para la destrucción de células β . Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de etnia africana o asiática y aunque no presenta asociación conocida HLA si que tiene una fuerte carga genética (92,93). Es habitual que los pacientes tengan episodios de DCAH y presenten un déficit variable de insulina

entre dichos episodios, de modo que las necesidades de tratamiento insulínico son variables.

1.2.4.3 DM1 fulminante

La DM1 fulminante consiste en un subtipo de DM1B descrito por Imagawa y cols. (de la Universidad de Osaka) y que en Japón ha llegado a suponer el 19,4% de las formas de DM1 que debutan con DCAH y en Corea suponen el 7,1% de las DM1 diagnosticadas “de novo” (94,95). Suele presentarse en pacientes entre la 4ª y 5ª década de la vida y, a diferencia del resto de formas de DM1B si que tiene asociación con las moléculas de clase I del CMH, estando el B*4002 asociado con la DM1 fulminante (96). Los criterios para su diagnóstico los vemos reflejados en la Figura 9 (97).

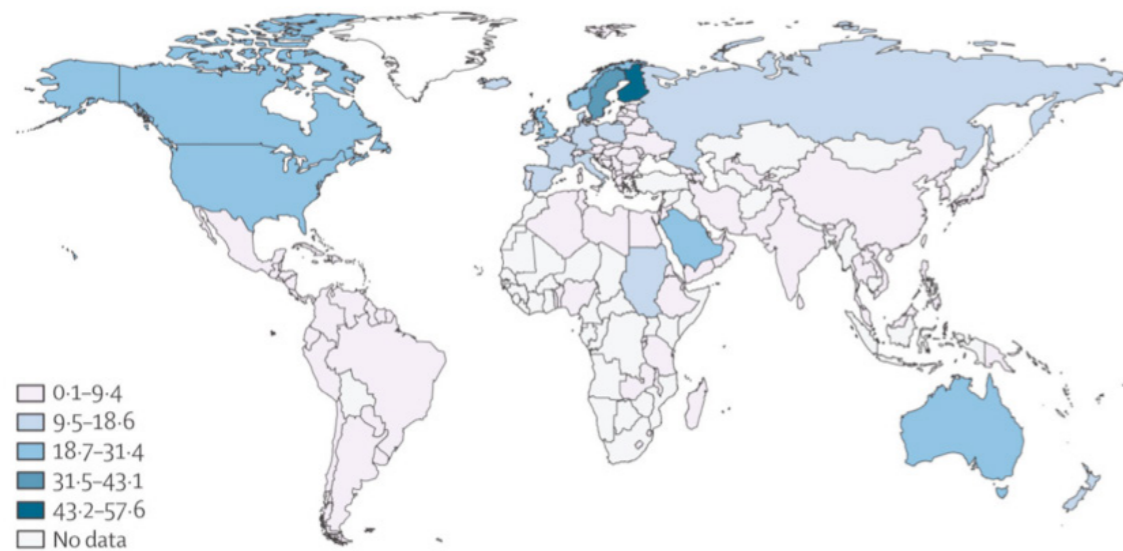


FIGURA 7.- Incidencia de DM1 a nivel mundial

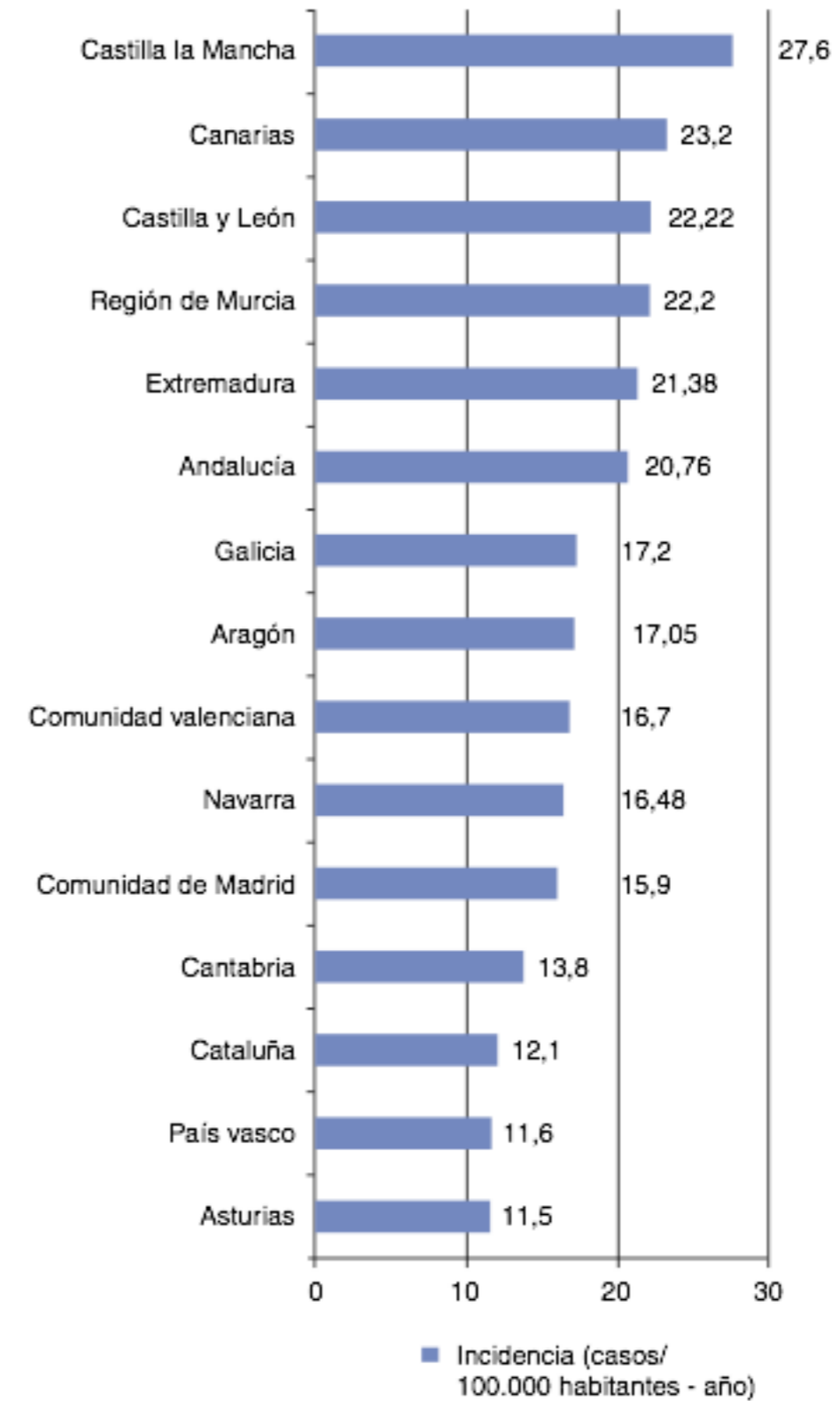


FIGURA 8.- Incidencia de DM1 en España por Comunidades Autónomas

SE CONFIRMA LA DM TIPO 1 FULMINANTE CUANDO SE CUMPLEN LOS 3 SIGUIENTES CRITERIOS
1.- Cetosis o cetoacidosis en menos de 1 semana desde el comienzo de los síntomas de hiperglucemia (presencia de cuerpos cetónicos elevados en sangre o en orina)
2.- Niveles de glucemia plasmática > 288 mg/dl y niveles de HbA1C <8.5% en la primera visita.
3.- Niveles de péptido C en orina <10 µg/día o en plasma en ayunas <0.3 ng/mL y pico de péptido C en suero <0.5 ng/mL tras la administración de 1 mg de glucagón o de una comida copiosa en un corto plazo tras el debut de la enfermedad
HALLAZGOS RELACIONADOS
A.- Negatividad de auto-Ac relacionados con las células de los islotes (especialmente, GADB)
B.- Duración de la enfermedad < 2 semanas (la mayoría de los casos, < 1 semana)
C.- Elevación sérica de enzimas pancreáticas en el 98% de los casos (amilasa, lipasa o elastasa-1)
D.- Síntomas pseudogripales como fiebre y catarro de vías respiratorias superiores, o síntomas gastrointestinales se observan en el 70% de los casos
E.- La enfermedad puede ocurrir durante el embarazo o justo después del parto

FIGURA 9.- Criterios diagnósticos de la DM1 fulminante

1.2.5 Inmunidad y DM1

Los mecanismos inmunológicos, genéticos y fisiológicos que determinan el inicio de la DM1 y su progresión no están claramente definidos. El paso inicial se suele producir a nivel de los ganglios linfáticos peripancreáticos; a este nivel, las células presentadoras de antígenos (CPA, normalmente monocitos o linfocitos B) son estimuladas por los linfocitos CD4+ T “helpers” y presentan los autoantígenos a las células T primitivas, que se diferencian en células ya efectoras (linfocitos CD8+ ó células “natural-killer”) e inician un proceso crónico infiltrativo de bajo grado inmunológico que se produce directamente sobre las células β del páncreas y preserva los demás subgrupos celulares (insulitis) (98,99).

El desarrollo de los mecanismos de autoinmunidad implica la pérdida de tolerancia, que puede ser (100-102):

a) Central. La tolerancia central está mediada por la presentación de autoantígenos

en el timo, donde las células T que son demasiado reactivas a los autoantígenos presentados por las moléculas del CMH son eliminadas. En el contexto de la DM1, este proceso de selección es defectuoso y puede resultar en escape de células T reactivas a la insulina y a otros antígenos específicos de las células β, desarrollándose la insulitis autoinmune.

b) Periférica. La tolerancia periférica es una segunda barrera para evitar la autoinmunidad y se lleva a cabo en los órganos linfoides periféricos (bazo y ganglios), regulando la activación de las células T por dos mecanismos: anergia (inactivación clonal de células T autorreactivas) e inducción de células T reguladoras, que juega un papel clave en la supresión de la respuesta inmune mediada por células T efectoras. En la DM1 existe un desequilibrio y la proporción de células T efectoras está aumentado en relación con las T reguladoras, siendo el número de estas últimas insuficiente para controlar la destrucción de las células β (103-105).

Finalmente, la pérdida de tolerancia conlleva la presentación de autoantígenos asociados con la DM por parte de las CPA con la proliferación consiguiente de las poblaciones de células T efectoras. De forma progresiva las subpoblaciones de células T efectoras van extendiéndose por los epitopos específicos de las células β, resultando en una activación creciente de las células T y mayor destrucción insular (106,107).

En las Figuras 10-A y 10-B quedan esquematizados los mecanismos que median la destrucción inmune de la célula β en el desarrollo de la DM1.

1.2.6 DM1 y predisposición genética

La DM1 es un trastorno claramente poligénico cuyo carácter hereditario ha sido informado ampliamente en estudios de asociación familiar y entre gemelos. Un estudio dentro de una cohorte más de 20.000 gemelos finlandeses identificó que tenían

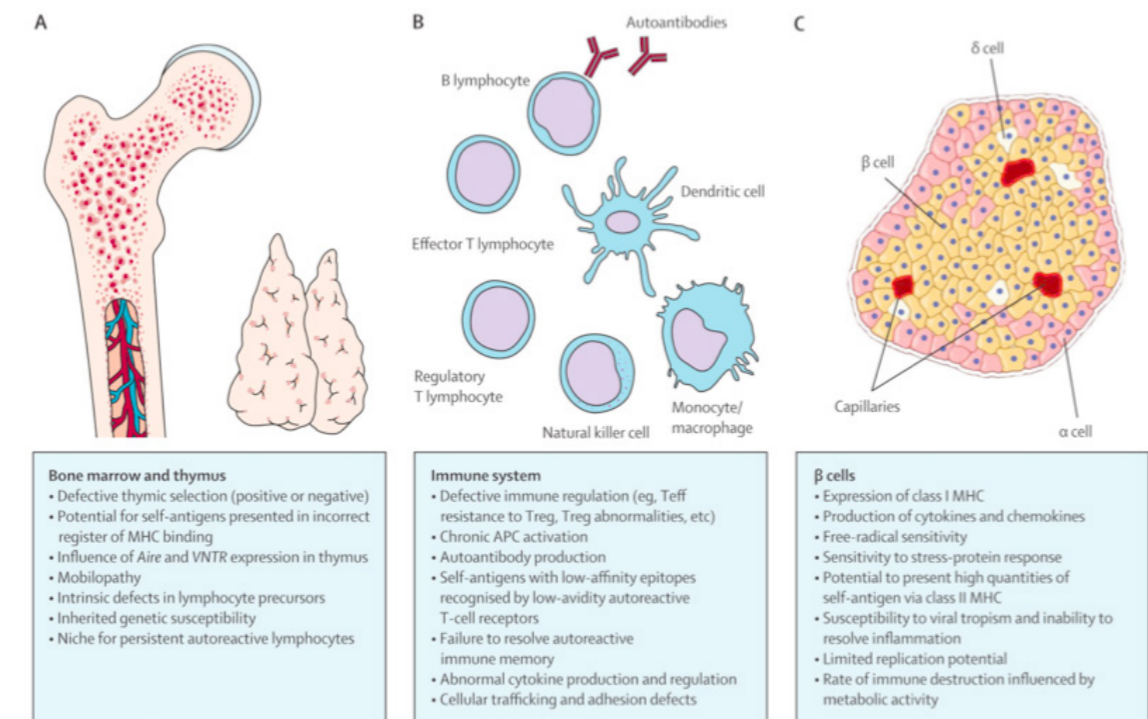
un alto riesgo genético de DM1. Dicho riesgo tiene su base en los polimorfismos del CMH (especialmente los antígenos de superficie que se codifican desde las moléculas de clase II del cromosoma 6), siendo los alelos HLA B8, B15, DR3 y DR4 los que se asocian con mayor susceptibilidad genética, de modo que casi todos los pacientes con DM1 expresan heterocigosis en DR3 y DR4; igualmente, la ausencia del aspartato en posición 57 de la cadena DBQ y la presencia del alelo DWw8 se han asociado con una mayor susceptibilidad (108-110).

Muchos de los locus genéticos asociados con la DM1 se cree que están implicados en respuestas inmunes, dando soporte a la idea de que la influencia genética implica mecanismos que contribuyen a una respuesta inmune alterada, incluyendo el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia (111).

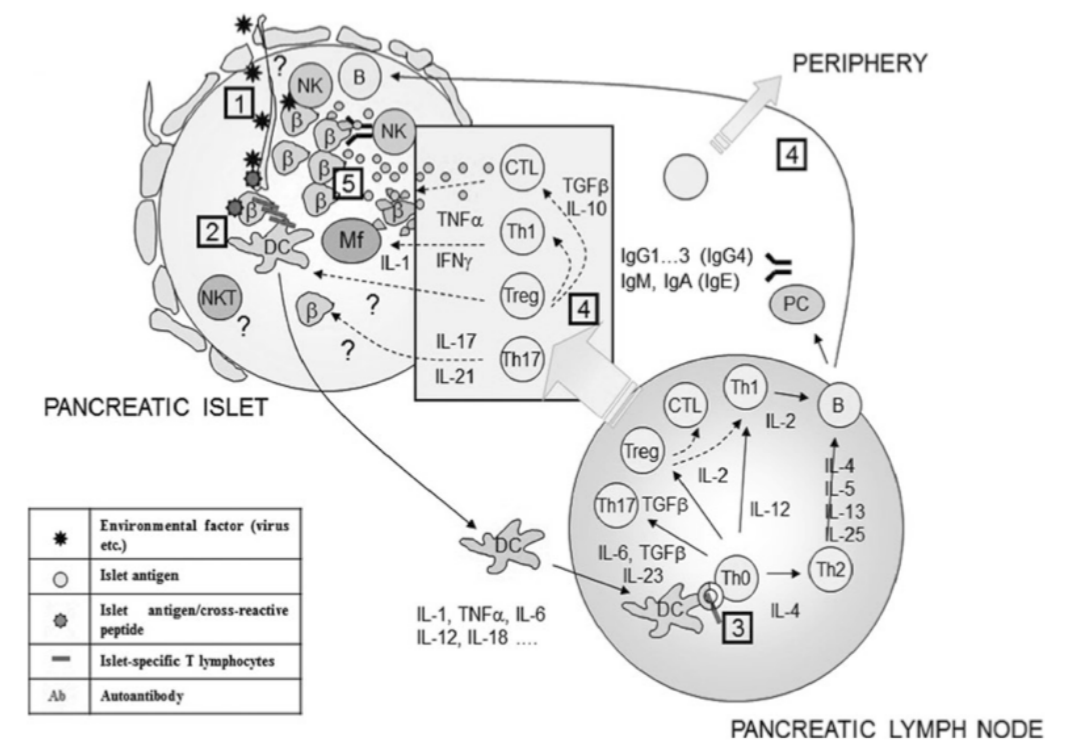
1.2.7 DM1 y factores ambientales

Los factores genéticos no pueden ser responsables, obviamente, de la variabilidad en la incidencia y severidad de la DM1. Kaprio y cols., en un análisis de la cohorte finlandesa, encontraron que sólo el 13-33% de los gemelos monocigóticos tenían concordancia para la enfermedad, lo cuál implica que deben existir factores ambientales y de exposición que modifican la progresión de la enfermedad (112).

En cualquier caso, el balance de sensibilidad del sistema inmune se afecta de forma continua por numerosos factores ambientales y el desafío principal es determinar que papel tiene cada uno de estos factores que nos vamos encontrando en la vida sobre la suma global que determina la etiología de la DM1.



FIGURAS 10-A y 10-B.- Células T autorreactivas: desencadenamiento y comienzo del mecanismo autoinmune de la DM1



1.2.7.1 Leche de vaca

Los auto-antígenos contra la insulina son los únicos que se detectan en el período postnatal inmediato y en los adultos jóvenes con diabetes preclínica, y además a mayores concentraciones cuanto más precoz es la edad de debut de la enfermedad. La leche bovina ha sido estudiada como un inductor potencial de la DM1 por la alta cantidad de proteínas extrañas y complejas que tiene (entre ellas insulina bovina, que es muy similar a la humana, de la que difiere tan sólo en 3 aminoácidos) en los países más desarrollados. Es posible que en los individuos que presentan autoinmunidad contra la célula β la respuesta inicial a la insulina bovina pueda cambiar y llegar a ser también una respuesta a la insulina endógena humana (113,114).

1.2.7.2 Infecciones virales

Los estudios en animales y en seres humanos dejan claro que las infecciones virales pueden modular la respuesta autoinmune tanto para desencadenarla como para ejercer un efecto de protección (115-118). En esta línea, los estudios más destacados se han llevado a cabo sobre los enterovirus que tienen como diana a la célula β y son capaces de activar la autoinmunidad para destruirlas; así, se han encontrado anticuerpos anti-enterovirus y RNA de enterovirus con más frecuencia en la sangre de los nuevos casos diagnosticados de DM1 respecto a los individuos sanos (119-123). Aunque la evidencia epidemiológica y experimental apoya la hipótesis de que los enterovirus pueden jugar un rol en el desarrollo de la DM1 alterando la función de la célula β y su viabilidad, es preciso desarrollar un mejor conocimiento de los mecanismos de inmunidad celular y molecular implicados antes de establecer una asociación causal.

Debido a los programas de vacunación masiva, los virus como el de la rubeola o la

parotiditis han sido erradicados de los países más industrializados y desarrollados en los que, además, se está apreciando una incidencia cada vez mayor de DM1. La “teoría o hipótesis de la higiene” explica que la ausencia de este tipo de enfermedades genera un sistema inmune menos potente y, por tanto, una mejor sanidad implica una menor incidencia de infecciones virales que pueden ejercer efecto protector.

1.2.8 Historia natural de la DM1

Las personas que desarrollan la enfermedad nacen con un grado variable de susceptibilidad genética a la DM1. Los factores ambientales implicados es probable que ocurran ya a nivel intrauterino y que continúen durante los primeros meses de vida determinando el inicio y desarrollo de los fenómenos de autoinmunidad, que son evidentes desde el inicio por la presencia en sangre de autoanticuerpos contra la insulina, células β y otras proteínas y aminoácidos alterados (124,125). En la gran mayoría de pacientes, los cambios en la secreción de insulina y alteraciones de la tolerancia a la glucosa ocurren meses o años después de que se detecten estos autoanticuerpos en sangre, y no todos los individuos progresan a una DM abierta; menos del 5% de los individuos que tienen un solo auto-anticuerpo lo hacen y, por el contrario, la presencia de 2 ó más autoanticuerpos contra las células insulares nos está indicando que estamos en esta fase de transición, que es variable en cada individuo y se define como DM1 asintomática. Los cambios metabólicos en la historia natural de la enfermedad se definen porque los pacientes presentan un descenso de la respuesta de péptido C al menos 2 años antes de su debut clínico, un aumento de variabilidad glucémica en los meses previos y, finalmente, un aumento lineal y progresivo (con una explosión final) de los niveles de glucemia en sangre en los meses más cercanos al debut clínico (126,127). Cuando una masa crítica de células β se destruye (que no está claramente definida en cantidad), comienzan los síntomas y la necesidad

de reemplazo exógeno de insulina. La pérdida de células β afecta, probablemente, la función del resto de las células β y demás células de los islotes y su progresión determina la necesidad de la intervención terapéutica adecuada que va a depender en parte de la capacidad de producir insulina (valorada con los niveles de péptido C en sangre) que algunos pacientes con DM1 sintomática siguen teniendo y que puede persistir a veces durante años (128, 129).

1.2.9 Manejo y tratamiento de la DM1: la insulina

El descubrimiento de la insulina por Frederick Banting y Charles Best en 1921 ha sido el evento más importante en la historia del tratamiento de la DM (Figuras 12-A y 12-B); sin embargo, el reemplazo exógeno no siempre permite la regulación metabólica necesaria que evite la aparición de complicaciones micro y/o macrovasculares. Por tanto, el manejo de la DM1 en los países desarrollados combina los análogos de la insulina y un conjunto de medidas tecnológicas (las más importantes son el uso de bombas de insulina y las técnicas de monitorización continua de la glucemia) para una mejor optimización (130). En el futuro, las líneas de tratamiento que logren emular la función fisiológica del páncreas endocrino serán las que mejoren el estilo y la calidad de vida de estos pacientes en base a su capacidad de prevenir complicaciones.

A pesar de los progresos realizados en el tratamiento de la DM1, la mortalidad asociada a su diagnóstico es elevada aún en muchas regiones geográficas (131). Por ejemplo, en Mozambique, la esperanza de vida media de un niño que se diagnostica de DM1 es de 7 meses (132).

Las desigualdades en la disponibilidad del acceso a las nuevas tecnologías para reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida

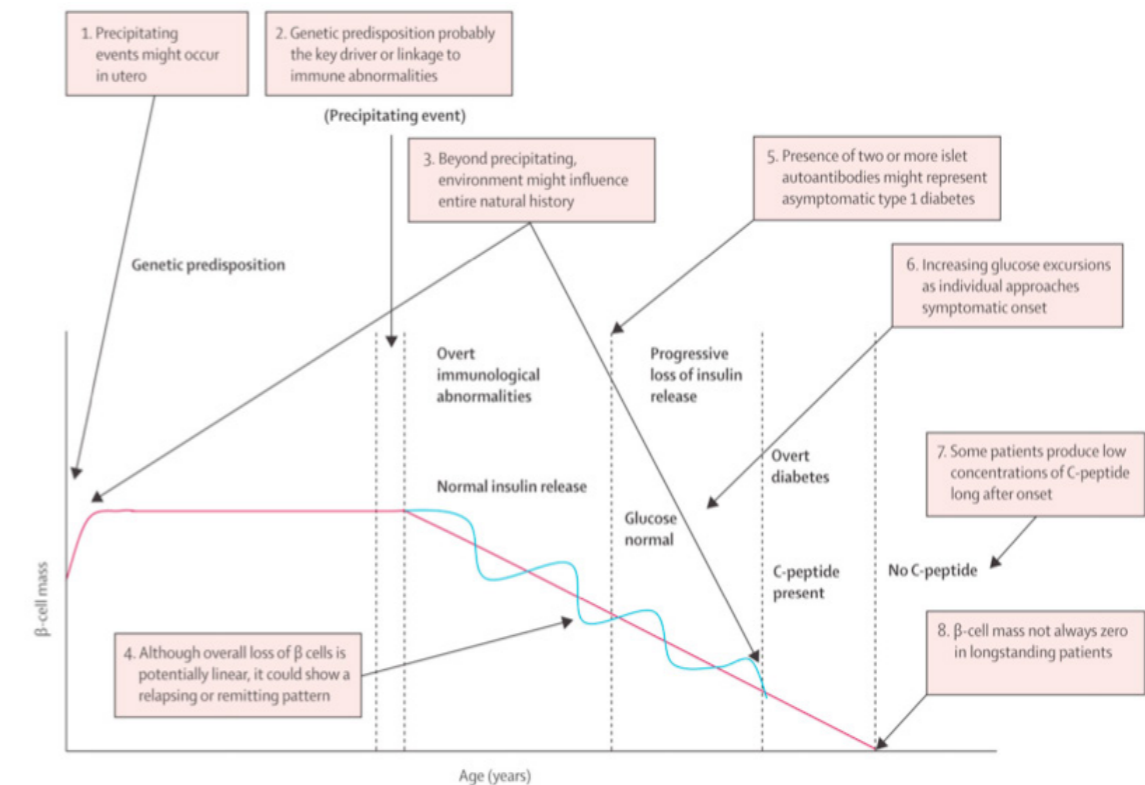
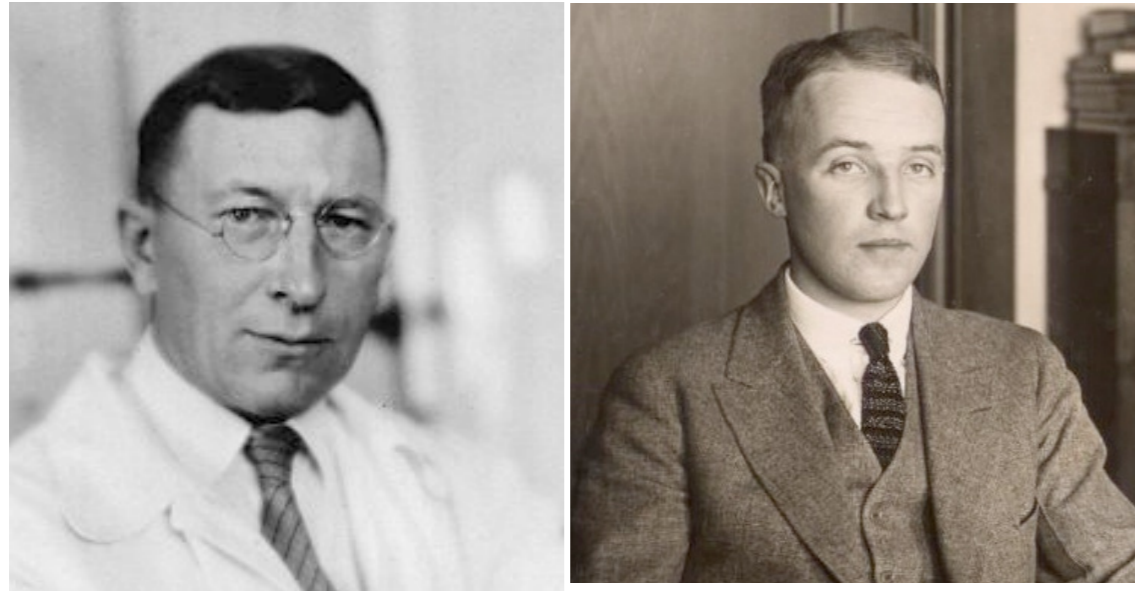


FIGURA 11.- Historia natural de la DM1 (Eisenbarth y cols.)

y el manejo del paciente diabético (por ejemplo, monitorizar glucemia en sangre y medir regularmente la HgbA1c) plantean también un dilema ético, y existe mucho debate público que plantea porque la comunidad científica global acepta esta disparidad (133). Afortunadamente, algunas Organizaciones No Gubernamentales (ONG) como “International Diabetes Federation”, “Life for a child” e “Insulin for life” están intentando poner los medios para corregir estas divergencias. Tras el diagnóstico y la estabilización metabólica iniciales, algunos pacientes con DM1 conservan aún la capacidad para producir insulina endógena, que aunque suele ser insuficiente para mantener la normoglucemia se ha demostrado que tiene impacto por asociarse con menos retinopatía e hipoglucemia severas en las fases avanzadas de la enfermedad (134).



FIGURAS 12-A y 12-B.- Frederick Banting y Charles Best, descubridores de la insulina en 1921

Tras el diagnóstico y la estabilización metabólica iniciales, algunos pacientes con DM1 conservan aún la capacidad para producir insulina endógena, que aunque suele ser insuficiente para mantener la normoglucemia se ha demostrado que tiene impacto por asociarse con menos retinopatía e hipoglucemia severas en las fases avanzadas de la enfermedad (134). Por tanto, preservar en lo posible la secreción de insulina endógena tras el debut de la DM1 es un objetivo terapéutico añadido de cada vez mayor interés, e implica la intensificación de la terapia insulínica, el uso de nuevas tecnologías mecánicas o, como se está intentando en algunos ensayos recientes, bloquear la respuesta inmune que condiciona la destrucción de las células β (135). El péptido C se secreta por parte de las células β de los islotes en una proporción de 1/1 respecto a la insulina, y la medición de sus niveles en sangre tras el debut de la enfermedad nos ha enseñado dos cosas: que la pérdida de células β es más rápida en el primer año tras el diagnóstico que en el segundo y también a mayor velocidad en niños y adolescentes que en los adultos (128).

1.2.9.1 Tipos de insulina

Las vías de administración más usadas de la insulina son la subcutánea y la intravenosa. Por vía intravenosa sólo puede usarse la insulina regular; ya sea inyectada de forma directa o diluida en suero salino; se suele indicar en situaciones agudas porque su efecto comienza en pocos minutos, alcanzando su pico de acción en 1-2 horas y desapareciendo a las 3-4 horas. Para su uso más prolongado es preferible la vía subcutánea por tres motivos: tiene fácil acceso, permite un almacén de insulina suficiente en tejido graso y no plantea complicaciones importantes; es la vía universal y la más utilizada.

Las insulinas de acción subcutánea que existen en el mercado, pese a que tienen una duración media de acción que las define, presentan una variabilidad importante dentro de distintos individuos e incluso en un mismo individuo en distintas circunstancias.

1.2.9.1.1 Insulinas de acción rápida (IAR)

La IAR humana (también llamada cristalina o regular) se deposita en el tejido celular subcutáneo en forma de hexámeros y desde ahí se disocia para atravesar los capilares sanguíneos. Su efecto empieza a los 30-60 minutos, tiene máxima actividad entre las 2-4 horas y su efecto finaliza aproximadamente a las 6 horas de su administración (entre las 5-10 horas). Es una insulina muy poco fisiológica puesto que se suele administrar 20-30 minutos antes de las comidas y su pico postprandial ocurre bastante después de las comidas y además dura más que las descargas de insulina del paciente con función endocrina intacta. Dado que el riesgo de hipoglucemia es alto, se recomienda la ingesta de algún suplemento alimenticio a las 3-4 horas de su administración.

Los análogos de IAR (AnIAR), también conocidos como insulinas prandiales o bolos, se obtienen por ADN recombinante que mediante una pequeña modificación

de la secuencia de aminoácidos (AA) logra evitar la formación de hexámeros, motivo por el que se absorben a sangre más rápidamente y su inicio de acción es inmediato, su pico de acción más precoz y su duración más corta; por tanto, se ajustan más a las excursiones glucémicas postprandiales. Actualmente forman parte de la mayor parte de las pautas de insulina de los pacientes con DM1 por su mayor capacidad para controlar las hiperglucemias postprandiales y minimizar las hipoglucemias. Se comercializan tres tipos de AnIAR: a) Lispro, en la que se cambia la prolina del AA B28 se cambia por la lisina del AA B29, b) Aspart, en la que se cambia la prolina del AA B28 se cambia por la ácido aspártico, y, c) Glulisina, en la que se cambia la asparagina por lisina en el AA B3 y la lisina por glutámico en el AA B29.

1.2.9.1.2 *Insulinas de acción intermedia (IAI)*

Tanto su forma humana (NPH) como la del análogo (NPL, que se obtiene precipitando el AnIAR Lispro con protamina) comienzan su acción entre 1-3 horas después de su administración, tienen su pico de acción a las 5-7 horas y dejan de actuar a las 10-14 horas. Por sí solas pueden cubrir las necesidades basales de insulina pero no controlar eficazmente la hiperglucemia postprandial precoz, motivo por el que se suelen asociar a IAR. El problema de la combinación de NPH con IAR humana sigue siendo el irregular control de las hiperglucemias postprandiales inmediatas y de las hipoglucemias postprandiales tardías. Por ello, las insulinas más usadas en esta línea más usadas hoy en día son las premezclas de NPH con AnIAR, que comparten una acción mixta rápida e intermedia en proporción variable del 25, 30, 50,70% y por su acción bifásica se adaptan mucho mejor al pico posprandial de glucemia.

1.2.9.1.3 *Insulinas de acción lenta (IAL)*

Son análogos recombinantes y se conocen dos tipos: Detemir (Letemir®) y Glargina (Lantus®). La insulina Glargina es soluble en el vial a pH ácido y precipita en

microcristales al llegar al tejido celular subcutáneo, lo que enlentece su absorción; la insulina Detemir es otro análogo lento soluble, que en este caso permanece líquido en el tejido celular subcutáneo y llega pronto a la sangre, donde se une a la albúmina a través de una cadena de ácido graso, desde donde se libera de forma constante. La duración de acción de la Detemir es más corta que la Glargina, por lo que habitualmente se distribuye en dos dosis y además presenta menor variabilidad intraindividual y se han comunicado menos tasas de ganancia de peso en DM1(135,136).

Los análogos de IAL han conseguido una cinética más estable, reproducible y duradera que la NPH, simulando mejor la secreción del páncreas normal con una duración de acción aproximada de 24 horas en DM1 y, de acuerdo con su perfil más plano, una menor incidencia de hipoglucemias (135,136). No permiten mezclas manuales con insulinas rápidas, por lo que su administración conjunta obliga a administrar de forma separada la IAR y los análogos de acción lenta.

En la Figura 13 encontramos descritos todos los tipos de insulina.

LABORATORIO	TIPO	NOMBRE	DURACIÓN MEDIA	JERINGA	DISPOSITIVO		
LILLY				VIALES 10 ML	PEN		
ANÁLOGOS	RÁPIDA	Lispro	2 horas	Humalog	Humalog		
	INTERMEDIA	NPL	12 horas		Humalog NPL		
	BIFÁSICA	Lispro Bifásica	25% 2 h / 75% 12 h		Humalog Mix 25		
		Lispro Bifásica	30% 2 h / 70% 12 h		Humalog Mix 50		
HUMANA	RÁPIDA	Cristalina	6 horas	Regular			
	INTERMEDIA	Isofámica NPH	12 horas	Humulina NPH	Humulina NPH		
	MEZCLA	NPH bifásica	30% 2 h / 70% 12 h	Humulina 30/70	Humulina 30/70		
NOVO-NORDISK				VIALES 10 ML	INNOLET	FLEXPE	
ANÁLOGOS	RÁPIDA	Aspart	2 horas			Novo-Rapid	
	BIFÁSICA	Aspart Bifásica	30% 2 h / 70% 12 h			Novo-Mix 30	
HUMANA	RÁPIDA	Cristalina	6 horas	Actrapid	Actrapid		
	INTERMEDIA	Isofámica (NPH)	12 horas	Insulatard		Insulatard	
	BIFÁSICA	NPH bifásica	30% 2 h / 70% 12 h	Mixtard 30	Mixtard 30		
ANÁLOGOS	LENTA	Detemir	24 horas		Levemir	Levemir	
SANOI-AVENTIS				VIALES 10 ML	OPTISET	SOLOSTAR	OPTICLICK
ANÁLOGOS	LENTA	Glargina	24 horas	Lantus	Lantus	Lantus	Lantus
	RÁPIDA	Glulisina	2 horas	Apidra	Apidra	Apidra	

FIGURA 13.- Insulinas en el mercado español en la actualidad

1.2.9.2 Pautas de administración de insulina

En la práctica clínica, los pacientes combinan los diferentes tipos de insulina en las llamadas “pautas de insulina” (PI), adaptadas a cada circunstancia concreta. Las más utilizadas son las siguientes:

1.2.9.2.1 Pauta “sliding scale”

Las pautas “sliding scale” usan IAR subcutánea en función de controles periódicos (cada 6 horas o en pautas correctoras preprandiales) y son de uso generalizado desde su introducción por Joslin en 1934; son cómodas y sencillas, pero tienen el problema de que al no adaptarse a las excursiones glucémicas se acompañan frecuentemente de hiperglucemias postprandiales inmediatas e hipoglucemias tardías, por lo que suele ser necesario usar suplementos entre cada dos inyecciones. Se indican en pacientes con alergias a otro tipo de insulinas, cuando desconocemos las necesidades de insulina del paciente (debut de DM1 o ingresos hospitalarios) o en circunstancias agudas, como suele ser un postoperatorio.

1.2.9.2.2 Pauta de dos dosis de insulina

Consiste en la administración de una inyección de IAI antes del desayuno y otra antes de la cena y suele emplearse de forma selectiva en pacientes con DM2, sobre todo ancianos, que no tienen gran exigencia en lo que respecta a la prevención de complicaciones crónicas y en lo que tampoco es aconsejable una pauta intensiva. Para mejorar el control de la hiperglucemia posprandial precoz, habitual con estas pautas, existen dos alternativas: asociar una inyección de IAR en el almuerzo o usar insulinas bifásicas.

1.2.9.2.3 Pauta de insulino terapia intensiva (ITI)

Son aquellas que combinan múltiples autocontroles al día de glucemia y, al menos, 3 inyecciones de insulina regular o AnIAL con dosis de AnIAR antes de las comidas con cambios oportunos de dieta y ejercicio pretendiendo mejorar hasta la virtual normalización los niveles glucémicos. Los requerimientos en cuanto a educación diabetológica, implicación del paciente y costo son mayores, pero también la flexibilidad del tratamiento y la posibilidad de conseguir objetivos más rigurosos, por ser más fisiológica. Es la pauta de elección en la DM1 y la modalidad más usada es la “bolo-basal”, que consiste en administrar 1-3 dosis de insulina “basal” (intermedia o lenta, aunque se prefieren los análogos de IAL) asociada a la inyección de “bolos” de análogos de IAR antes de las comidas. La insulina “basal” se titula en función de los resultados de los autocontroles basales antes del desayuno y la rápida en función de los posprandiales 2 horas tras las comidas, siempre conociendo los hábitos y/o cambios en la alimentación y ejercicio físico.

El valor de la ITI fue demostrado por primera vez en los estudios DCCT + EDIC. El estudio DCCT (Diabetes Control Complications Trial, de 1982-1993) fue un ensayo clínico controlado en 1.441 sujetos con DM1 que comparó la ITI destinada a obtener niveles de glucemia lo más cerca al rango de no diabetes con la mayor seguridad posible con la terapia convencional (ITC), cuyo objetivo era la consecución de niveles de control de glucosa asintomáticos seguros. El EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, desde 1994 hasta la actualidad) es el estudio observacional de la cohorte DCCT que incluye todos sus pacientes (incluidos los de terapia convencional, que pasaron a tratarse con ITI). El DCCT siguió a más del 99% de la cohorte de pacientes con DM1 durante una media de 6,5 años y demostró una reducción del 35-76% en las primeras etapas de la enfermedad microvascular con ITI, con una HbA1c media de 7%, en comparación con la ITC que presentó una HbA1c media del 9%. El mayor efecto adverso de la ITI fue un aumento (tres veces

más) en el riesgo de hipoglucemia grave, que no se asoció a disminución de la función cognitiva o de la calidad de vida, pero sí a una mayor tasa de sobrepeso. El EDIC mostró el efecto duradero de las terapias iniciales asignadas a pesar de una pérdida en el tiempo de las diferencias en los objetivos glucémicos (HbA1c de 8%) en ambos grupos (“memoria metabólica”) y evidenció que la reducción de las complicaciones en los estadios iniciales durante el DCCT se traduce en reducciones sustanciales de las complicaciones severas y de las enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Ambos estudios han proporcionado una evidencia científica robusta respecto a la DM1 y sus ulteriores complicaciones y también han proporcionado las pruebas necesarias para establecer nuevas estrategias de atención a las personas con DM1 que ahora son universalmente aceptadas. En general, las lecciones del DCCT/EDIC podrían resumirse en: a) la hiperglucemia es hasta ahora el principal mediador modificable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 1; b) la ITI con el objetivo de lograr el control de la glucosa lo más cerca de lo normal como sea posible y seguro, reduce tanto el desarrollo como la progresión de la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía; c) la ITI reduce también las enfermedades cardiovasculares en DM1; d) los beneficios de la ITI frente a la ITC persisten incluso después de que las diferencias conseguidas hayan desaparecido; es la llamada “memoria metabólica”; e) para ser más eficaz, la ITI debería iniciarse precozmente en el curso de la DM1; y, f) teniendo en cuenta los métodos actuales de la implementación de la ITI, el aumento de peso y del riesgo de hipoglucemia grave son todavía resultados indeseables (137-141) (Figuras 14 y 15).

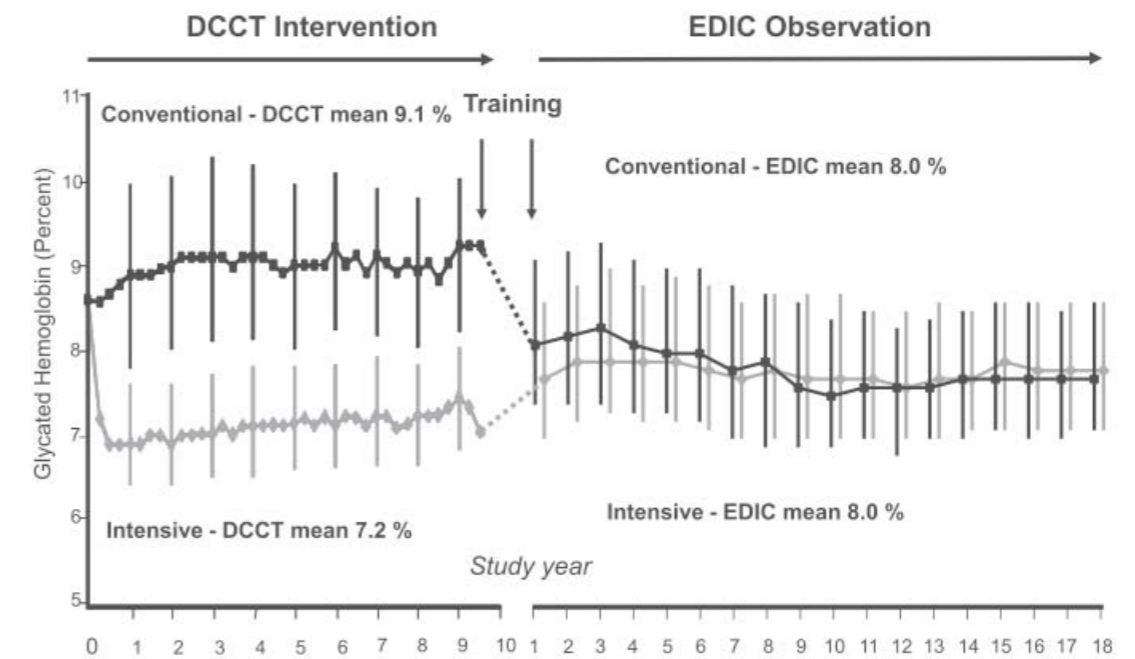


FIGURA 14.- Valores medios de HbA1c durante el DCCT, el periodo de entrenamiento entre el DCCT y el EDIC, y el EDIC (Nathan D, et al; Diabetes Care 2014; 37: 9-16)

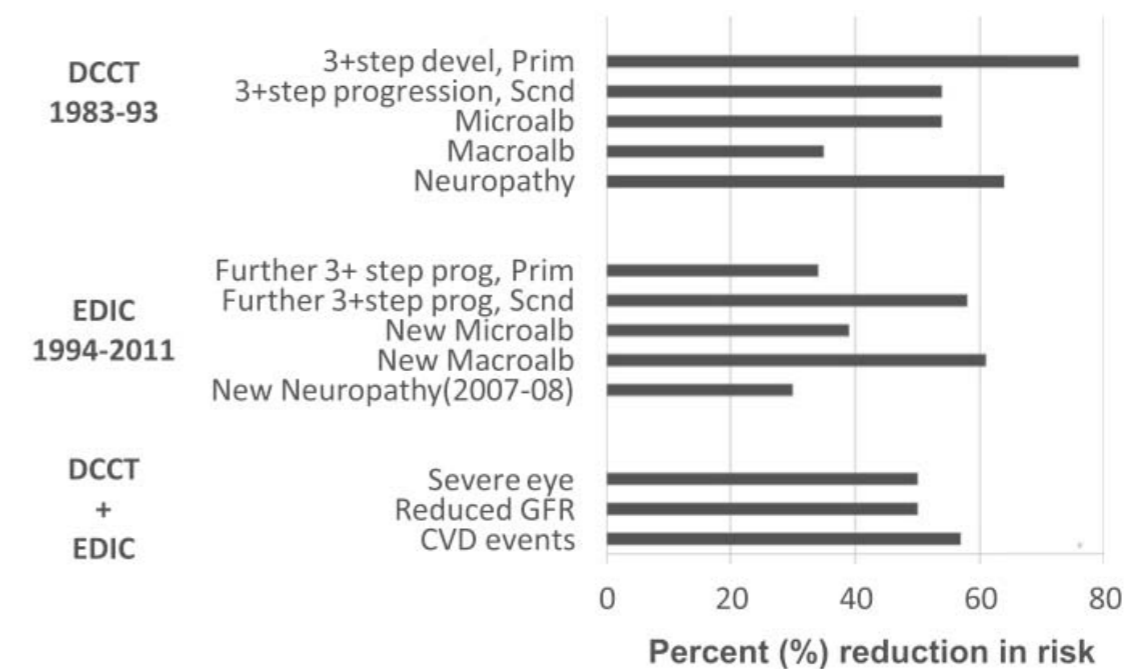


FIGURA 15.- Resumen del descenso de las complicaciones mayores comparando los grupos de Insulinoterapia Intensiva (ITI) y Convencional (ITC) durante el DCCT, el periodo de transición DCCT a EDIC y durante el EDIC (Nathan D, et al; Diabetes Care 2014; 37: 9-16)

1.3 Nuevas tecnologías en el tratamiento de la Diabetes

1.3.1 Infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI)

Desde el DCCT y posteriormente el EDIC, nadie duda de que la atención diabetológica de calidad y el tratamiento de la DM1 pasa obligatoriamente por la terapia insulínica intensiva, con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones.

Las pautas de insulinoterapia intensiva son aquellas que coordinan múltiples autocontroles de glucemia capilar diarios, múltiples dosis de insulina (al menos 3 inyecciones o más, con cada ingesta), ajustes oportunos de dieta, ejercicio e insulinoterapia, pretendiendo mejorar el control metabólico y persiguiendo conseguir la normogluemia sin (o con las mínimas) hipogluemias.

Los requerimientos por parte del paciente en cuanto a educación diabetológica e implicación en su tratamiento son mayores pero también la flexibilidad del tratamiento y la posibilidad de conseguir objetivos glucémicos más rigurosos al ser la más fisiológica. Es sin duda, la pauta de elección en pacientes con DM1.

La aparición en el mercado de insulinas más modernas, análogos con perfil de acción más predecible, absorción más homogénea y acción más prolongada (en el caso de los AnIAL) o de absorción más rápida y duración más corta, con lo que se adaptan mejor a la hipergluemia postprandial que sigue a la ingesta (en el caso de los AnIAR o “ultrarrápidas”), ha permitido una pauta mucho más fisiológica y más superponible al funcionamiento pancreático normal, mediante pautas basal-bolos.

Sin embargo, el tratamiento con MDI no es capaz de reproducir totalmente de manera estricta la secreción fisiológica de insulina y, en numerosas ocasiones no llegan a conseguirse los objetivos terapéuticos, pudiendo ser la terapia con infusores

de insulina una excelente alternativa terapéutica.

En la actualidad el tratamiento con ISCI es la forma más fisiológica para imitar el reemplazo tanto del componente basal de la secreción de insulina, al poder ajustar a los diferentes requerimientos fisiológicos existentes a lo largo del día, como de los picos de secreción insulínica en respuesta a los alimentos conseguidos mediante la administración de bolos o “bolus” antes de cada ingesta (142-144).

Actualmente la bomba de insulina o sistema ISCI es una realidad terapéutica que permite una mejoría en las oscilaciones glucémicas (variabilidad), un descenso de la HbA1c en torno a 0,4-0,5%, de la glucemia media diaria, de la glucemia basal y de las dosis de insulina, al mismo tiempo que mejora la calidad de vida de los pacientes. Tienen el inconveniente de un coste elevado y que requiere un equipo de profesionales formados específicamente para esta terapia y con tiempo suficiente de dedicación a sus pacientes.

La ADA ya aprobó este tratamiento como una alternativa a la terapia convencional con inyecciones múltiples de insulina en 1985, pero el mayor auge clínico de los sistemas ISCI ha acontecido en la última década coincidiendo con las mejoras técnicas de los dispositivos. En los últimos años, el mayor incremento en su utilización se ha producido en la edad pediátrica. El tratamiento de la DM1 en los niños tiene algunas peculiaridades, como son el hecho de tener una alta sensibilidad a la insulina, patrones impredecibles de ingesta, gran variabilidad en el ejercicio y actividades diarias, gran vulnerabilidad ante las hipogluemias, menor capacidad para avisar de las mismas, y mayor repercusión de las hipogluemias sobre las capacidades cognitivas. La Asociación Americana de Pediatría en su documento de consenso y la de Endocrinología Pediátrica afirman que este tipo de tratamiento es seguro y eficaz y que es una opción válida para pacientes pediátricos seleccionados de cualquier edad (143,144).

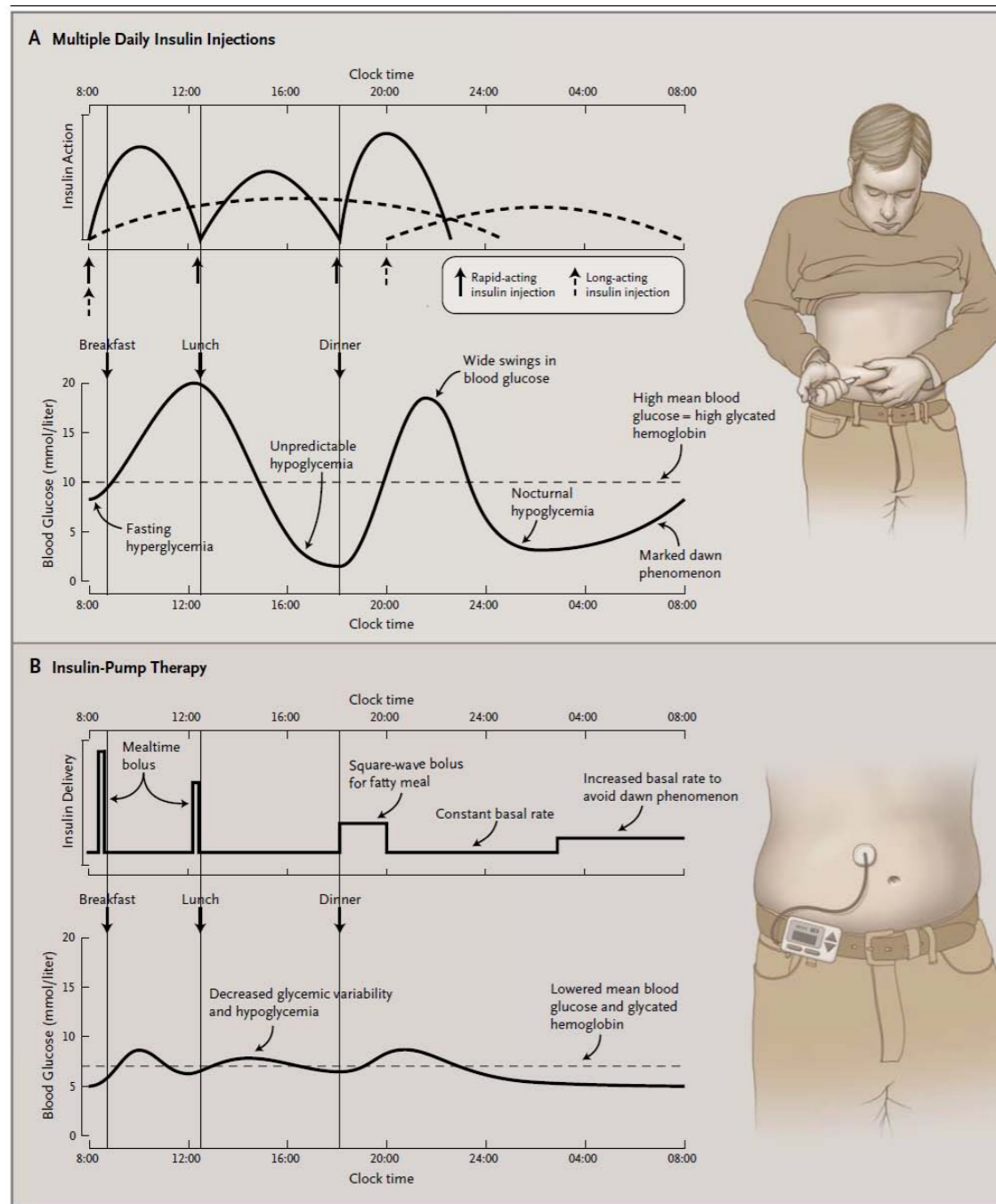


FIGURA 16.- Perfiles comparativos de administración, ajuste de dosis y variabilidad glucémica de insulino terapia convencional fraccionada vs. un sistema de infusión subcutánea continua de insulina

1.3.1.1. Perspectiva histórica

En los años 70 Arnold Kadish desarrolló el primer sistema para la administración

de insulina de forma continua por vía intravenosa con el fin de remedar la secreción fisiológica de insulina en los pacientes con DM1. Estos dispositivos fueron abandonados por generar numerosos problemas de sepsis y trombosis pero, sin embargo, fueron pioneros para todo el desarrollo posterior hacia los modernos dispositivos de ISCI de los que disponemos hoy en día (145).

A finales de la década de los setenta se inició el tratamiento con los primeros sistemas ISCI y se publicaron numerosos trabajos, con resultados contradictorios, generando particular alarma el incremento de los episodios de CAD e incluso la descripción de muertes súbitas por hipoglucemias que hizo que se abandonaran estos primeros sistemas. El uso rutinario (sobre todo en la edad pediátrica) ha sido bastante reciente (146-148).

1.3.1.2 Fundamentos de la terapia ISCI

Como ya hemos comentado anteriormente, hay dos componentes principales en la secreción de insulina: la secreción basal y la prandial. Las personas no diabéticas tienen una secreción en oleada de insulina tras las comidas. Los pacientes con DM1 sin respuesta de la célula β requieren insulina de acción rápida para imitar esta oleada. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la insulina regular es muy lento cuando se administra de manera subcutánea, y los de la insulina lispro (Humalog[®]), aspártica (NovoRapid[®]) y glulisina (Apidra[®]) tienen todavía gran variabilidad según la técnica y el lugar de la inyección; además tampoco disponen los pacientes en tratamiento con MDI de ningún mecanismo para ajustar el perfil de la insulina una vez administrada.

El segundo componente insulínico a reemplazar son los requerimientos basales. El enfoque habitual para aportar las necesidades basales se consigue con insulinas de acción larga como la NPH (neutral protamine Hagedorn) y a día de hoy particularmente, por la mayor duración de su efecto y su menor variabilidad y menor pro-

ducción de hipoglucemias las insulinas glargina (Lantus®) o detemir (Levemir®). Aunque el mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico de estas últimas solventa en gran parte algunas de las situaciones impredecibles de las anteriores insulinas, también presentan variabilidad según la técnica de inyección, en bastantes pacientes su acción no alcanza las 24 h y su dosificación no puede ajustarse una vez que se ha administrado (149). Con el infusor de insulina se administra de forma continua una tasa preprogramada de insulina para obtener el perfil basal deseado y se administran bolos para las comidas; así, con este sistema corresponde a los pacientes interpretar sus valores glucémicos para ajustar los bolos prandiales, y, una vez habituados a la terapia también las tasas basales de insulina.

La terapia ISCI requiere que el paciente utilice un sistema electromecánico portátil que infunde insulina rápida (actualmente análogos de insulina rápida) con tasas basales previamente programadas por el facultativo. El sistema en sí consta de un motor a pilas, un mecanismo de control computerizado, un depósito de insulina, y un equipo de infusión (cánula subcutánea y catéter). Los recientes avances en esta tecnología del infusor han supuesto el desarrollo de sistemas integrados con monitores continuos de glucemia intersticial a tiempo real. Otro avance también reciente son las denominadas "Patch Pumps" en las que el depósito y el equipo de infusión integrada se adhieren a la piel (142,151).

El infusor contiene un motor eléctrico que impulsa la insulina que se almacena en un cartucho (rellenable) y se administra a través de un catéter con una cánula de inserción subcutánea. Este sistema es mínimamente invasivo y libera insulina en la misma zona durante unos 3 días, lo cual disminuye la variabilidad asociada a las inyecciones. La tasa basal programada de manera horaria se inyecta a intervalos de 3 minutos. Los catéteres tienen un dispositivo de cierre que permite suspender la emisión momentáneamente para realizar un ejercicio, el aseo diario y en otras situaciones (siempre de manera sólo temporal) para después volver a conectarlo. En ISCI se emplean siempre insulinas de acción rápida, en general análogos. Estas

insulinas, infundidas de manera continua mediante bomba, tienen la misma cinética que cuando se inyectan por vía subcutánea.

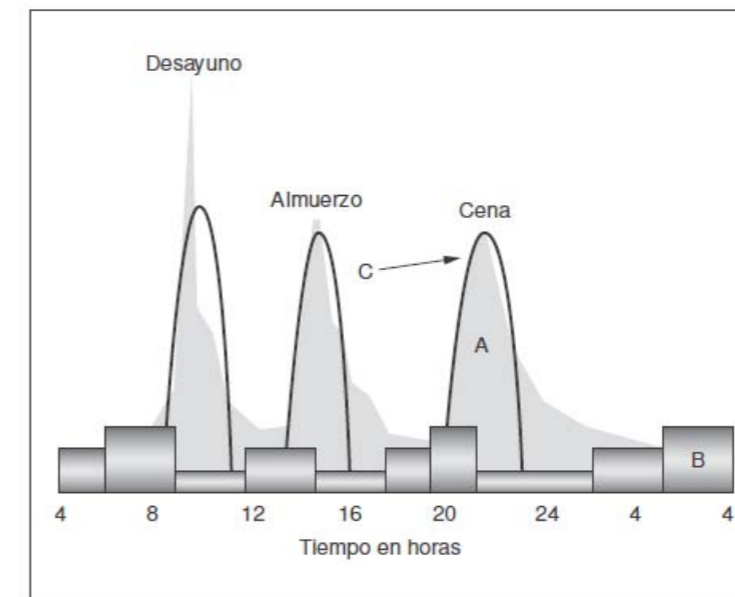


FIGURA 17.- Forma de administración con bomba subcutánea de insulina: A) SECRECIÓN FISIOLÓGICA DE INSULINA; B) LÍNEA BASAL (controla producción endógena de insulina); y, C) BOLUS (necesarios para regular las excursiones glucémicas posprandiales)

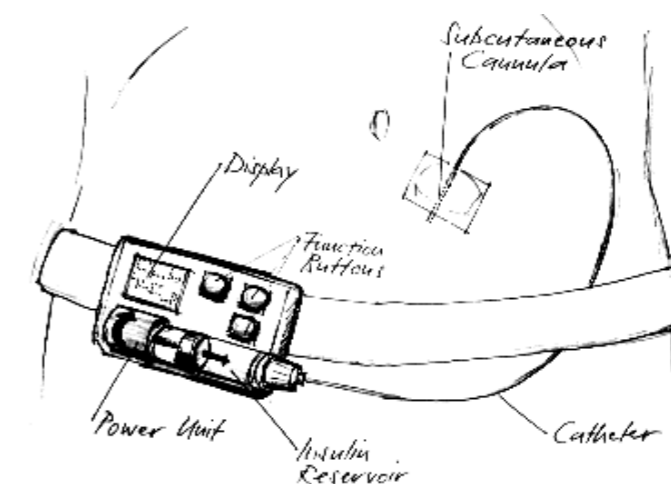


FIGURA 18.- Esquema de los componentes de un infusor de insulina: cánula subcutánea; catéter de conexión; reservorio de insulina; fuente de energía; botones de mando; y, monitor.

Los infusiones de insulina han evolucionado mucho desde su introducción en el mercado hace unos 40 años. En la actualidad son de menor tamaño, más precisas y más fiables que los modelos anteriores. Actualmente existe la posibilidad de combinarlos con glucómetros específicos con la capacidad de ser sincronizados con el infusor y enviar el resultado de la lectura glucémica al mismo para su uso mediante los sistemas de calculadora de bolos, que emplean algoritmos para sugerir las cantidades de bolo a administrar en función del nivel de glucemia y de la cantidad de CH estimada por el paciente que va a ingerir, según el factor de sensibilidad y el ratio de CH que precise el paciente (152). Además, tienen la ventaja de permitir la administración de diferentes tipos de bolos (153). El bolo de insulina estándar o normal presenta un rápido comienzo de acción, para después descender. El bolo extendido o de onda cuadrada se caracteriza por una rápida elevación de la insulina, seguida de una administración sostenida y de un rápido descenso posterior, y se puede programar para que dure desde 30 min hasta 8 h (esta manera de aportar la insulina se emplea cuando el paciente tiene una comida larga, muy rica en grasas, o presenta gastroparesia). Por último, tenemos el tipo de bolo denominado doble, dual o mixto, que administra un porcentaje de la insulina total del bolo en forma estándar seguido de un bolo extendido con el porcentaje restante a pasar en un periodo más prolongado de tiempo (este tipo de bolo es de ayuda en grandes comidas que contienen nutrientes de absorción rápida).

Finalmente, la disponibilidad de sensores y de sistemas combinados con integración de monitorización continua de glucemia en el sistema de infusión continua de insulina permiten dar un paso más en el desarrollo y complicación técnica de la terapia ISCI, de forma que ya disponemos de infusores con algoritmos de suspensión del infusor en hipoglucemia, en un paso más hacia el desarrollo de un “páncreas artificial” (293).

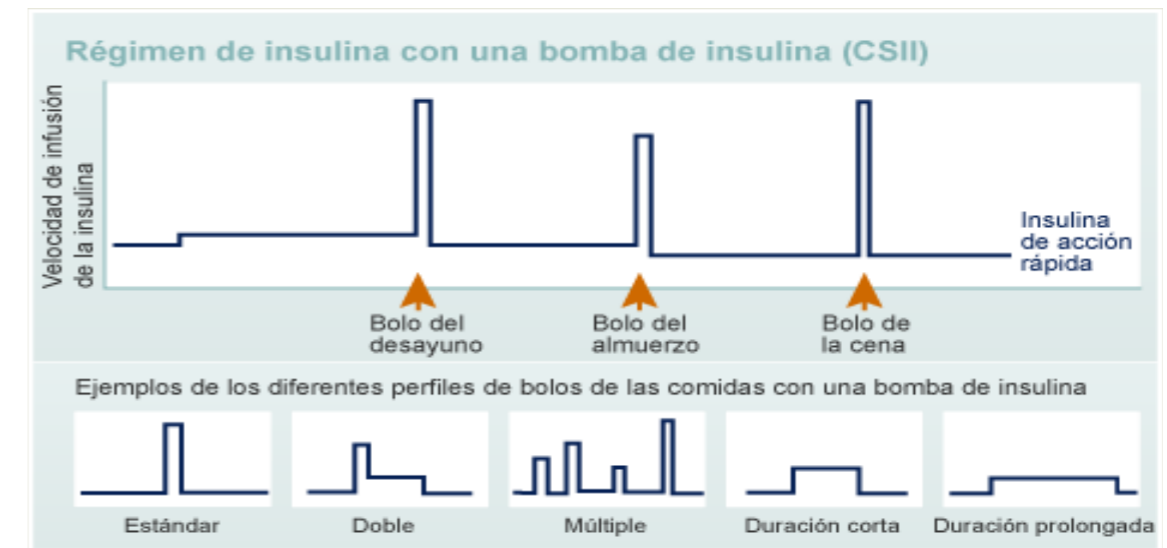


FIGURA 19.- Representación gráfica de diferentes tipos de bolos.

Actualmente en el mercado español hay tres casas comerciales que trabajan dispositivos ISCI: Roche, Novalab y Medtronic. Los modelos que se encuentran disponibles tienen una premisa de funcionamiento básico idéntico aunque tienen ciertas diferencias que se exponen en la Figura 21.

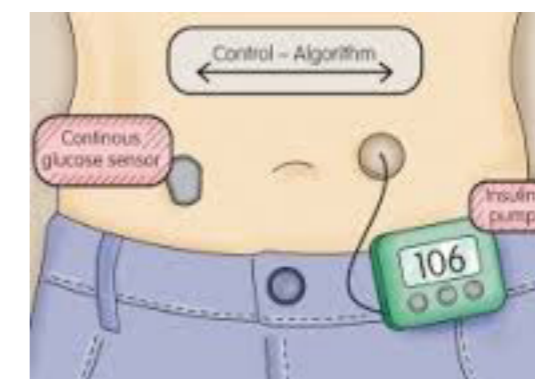


FIGURA 20.- Representación gráfica de un sistema de “asa cerrada”

En relación a las marcas reseñadas en dicha Figura, Roche comercializó hace ya

varios años una versión renovada del infusor Accu-Chek Spirit, el Accu-Chek Combo, que incorporaba mando a distancia que es a su vez glucómetro y CAB. La infusora de Roche no presenta posibilidad de adición de SMCG. La versión más actual del infusor de Animas sí presenta la posibilidad de adicionar SMCG con el sistema Dexcom (Animas Vibe) al igual que ya venían presentando los sistemas de Minimed-Medtronic (Paradigm Real Time-PRT o Veo). Y también Medtronic inició a finales de 2015 la distribución de una nueva versión con conectividad al sensor y suspensión en prevención de hipoglucemia (modelo Minimed 640G con smartguard).

1.3.1.3 Evidencia científica

En numerosos estudios el tratamiento con ISCI ha demostrado en pacientes con DM1 disminuir los episodios hipoglucémicos, mejorando el control glucémico y permitiendo utilizar una dosis total de insulina al día menor; de este modo, se produce una menor ganancia de peso.

A día de hoy, hay multitud de publicaciones que hacen referencia a la eficacia del empleo de ISCI tanto en pediatría como en adultos. En los diversos meta-análisis publicados, la eficacia en cuanto a control metabólico y reducción de HbA1c queda demostrada con reducciones en torno a 0,5%, con valor promedio de glucemia basal inferior y con menores requerimientos de insulina.

El primer meta-análisis fue el de Pickup que evaluó 12 estudios aleatorizados y controlados, llegando a la conclusión de que la terapia ISCI frente a MDI reduce la HbA1c un 0,51% y la dosis de insulina un 14% , con menor variabilidad glucémica (DE) (154). Posteriormente Weissberg publicó un meta-análisis de 52 estudios (no requerían los criterios de aleatorización que requería el meta-análisis de Pickup) y llegó a conclusiones parecidas, incluyendo menor riesgo de hipoglucemias y destacando que el riesgo de cetoacidosis decrece a partir del año 2003, siendo ostensiblemente superior en las publicaciones previas a esa fecha (155).

Modelos	Accu-Chek Spirit (Roche)	Animas 2020 (Novalab)	Paradigm 512/712 (Medtronic)	Paradigm RT 522/722 (Medtronic)	Paradigm Veo (Medtronic)
«Bolus»					
• Mínimo (UI)	0,1	0,05	0,1	0,1	0,025
• Máximo (UI)	25	35	25	25	75
• Incrementos (UI)	0,1	0,05	0,1	0,1	0,025
Tipos de B					
• Estándar	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Expandido (cuadrado)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Dual	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Audible	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Ayuda (Wizard)	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Tasa basal					
• Número de TB difer	5	4	3	3	3
• Mínimo (UI/h)	0,1	0,025	0,05	0,05	0,025
• Máximo (UI/h)	25	25	35	35	75
• Incrementos (UI)	0,1	0,025	0,05	0,05	0,025
• Segmentos en 24 h	24	12	48	48	48
• TB temporal	Si (%)	Si (%)	Si (% y UI)	Si (% y UI)	Si (% y UI)
Alarmas					
• Sonido/vibración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Oclusión	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Batería baja	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Poca insulina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Aviso medición de G	No	Sí	Sí	Sí	Sí
• Variaciones glucémicas	No	No	No	Sí	Sí

FIGURA 21.- Modelos ISCI comercializados en España. El sistema PRT 522/722 de Medtronic es el usado en nuestro estudio.






Modelos	 Accu-Chek Spirit (Roche)	 Animas 2020 (Novalab)	 Paradigm 512/712 (Medtronic)	 Paradigm RT 522/722 (Medtronic)	 Paradigm Veo (Medtronic)
Otras características					
• Peso (g) (incluye batería)	100	98	108/100	108/100	108/100
• Tamaño (cm)	7,5x5x1,8	7,2x5x1,8	8,5x5x1,8	8,5x5x1,8	8,5x5x1,8
• Baterías	AA litio	1,5 v AA	AAA alcalin	AAA alcalin	AAA alcalin
• Duración	1 mes	2 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
• Control remoto	No	No	Sí	Sí	Sí
• Bloqueo niños	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Memoria	90 días	500B 270TB	90 días	90 días	90 días
• Tiempo sin perfusión	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Cebado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Detención ante hipoglucemia	No	No	No	No	Sí
Insulina					
• Tipo	U/100	U/100	U/100	U/100	U/100
• Capacidad cartucho (U)	315	200	300/180	300/180	300/180
Comunicaciones					
• Descarga datos en PC	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Conexión sensor	No	No	No	Sí	Sí
• Comunicación telemática	Smart Pix	Diasend	Carelink	Carelink	Carelink
• Base de datos alimentos	No	Sí	No	No	No
• Pantallas a color	No	Sí	No	No	No

FIGURA 21.- Modelos ISCI comercializados en España. El sistema PRT 522/722 de Medtronic es el usado en nuestro estudio.

Los resultados de otras revisiones y meta-análisis apoyan estos resultados (156). Retnakaran en 2004 resaltó la limitación de meta-análisis anteriores que valoraban

modelos más antiguos y problemáticos de infusor y particularmente el hecho de que los estudios no estuviesen realizados con análogos de insulina rápida; en su revisión incluyen sólo los únicos 3 estudios habidos en el momento que comparaban ISCI con MDI utilizando en ambos regímenes terapéuticos análogos de insulina rápida y concluyen que la terapia ISCI se asocia a reducción de HbA1c, con mayor efecto cuanto mayor sea la HbA1c basal (157).

El estudio de Jeitler publicó una reducción de 0,4% de HbA1c y de requerimientos diarios de insulina, sin que encontrasen diferencias en cuanto a hipoglucemias leves (158). Sin embargo, hay poco estudios que comparen realmente la terapia ISCI con una terapia actual basal-bolos utilizando análogos de insulina rápida y lenta. En el estudio de Bolli al randomizar a los pacientes en tratamiento con NPH a ISCI o MDI con glargina, se encontró una reducción de la HbA1c (0,7% grupo ISCI y 0,6% grupo MDI/glargina), de la glucemia basal y de otros parámetros glucémicos, sin cambios en cuanto a hipoglucemias. La puntuación del grupo ISCI fue mejor sólomente en satisfacción con el tratamiento (aunque la reducción en ambos grupos fue superponible) (159).

La mayoría de las revisiones no aportan evidencia clara de un efecto beneficioso de ISCI, en comparación con MDI, en el riesgo de hipoglucemias leves o graves en estos pacientes. El uso de ISCI no obstante, a pesar del descenso de HbA1c no se ha acompañado de un aumento del riesgo de hipoglucemia y dos revisiones han concluido que el riesgo de hipoglucemia severa es menor en pacientes con ISCI vs. MDI (160,161). En la revisión de Kapellen en población pediátrica se valoraron los resultados en función de la indicación por la que se inició la terapia ISCI y se hizo un seguimiento a 3 años, concluyendo que los pacientes incluidos por mal control o por hipoglucemias graves son los que mantienen una reducción significativa de hipoglucemias graves (162).

Fredheim y cols. recientemente han encontrado con los datos pediátricos del registro danés que la terapia ISCI puede reducir la tasa de hipoglucemias severa en un 27% comparado con MDI (aunque una vez que estratifican por insulinas, el uso de premezclas incrementa el riesgo de hipoglucemia un 1,9 veces, el uso de NPH lo incrementa 1,6 veces y sin embargo no encuentran diferencias con los análogos de insulina lenta) (163)

1.3.1.4 Indicaciones para el tratamiento ISCI

Las indicaciones para el tratamiento con infusores de insulina del grupo de nuevas tecnologías de la SED se detallan en la Figura 22, siendo fundamental la elección adecuada de los pacientes para minimizar los riesgos que pudieran ocasionar estos dispositivos (164). Es imprescindible, para el uso adecuado del infusor que el paciente sepa cuantificar los carbohidratos de cada ingesta y controle de manera frecuente la glucemia capilar cada día. La contraindicación más importante para este tipo de tratamiento es la falta de motivación y colaboración de los pacientes que, cuando existen, condicionan el fracaso de esta terapia.

Además, dado que no hay en los pacientes en tratamiento con ISCI un reservorio de insulina, la interrupción de la infusión de la misma por desconexión del catéter, por burbujas de aire en el sistema, etc provoca una elevación rápida de la glucemia y el paciente podría experimentar una cetoacidosis en cuestión de horas, por lo que estos pacientes deben comprometerse y estar dispuestos a realizar entre 4-6 controles de glucemia capilar diarios (323).

En las Figuras 23 y 24 se detallan, respectivamente, las indicaciones de terapia ISCI para los pacientes pediátricos y las que establece para los pacientes con DM tipo el Sistema Sanitario Público Andaluz desde 2003 mediante los I y II Plan Andaluz de Tratamiento Integral de la Diabetes Mellitus (165-167).

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de la terapia ISCI (modificada de Barrio Castellanos, R., et al)

Indicaciones:

- HbA_{1c} > 7% a pesar de buen cumplimiento con MDI
- Hipoglucemias graves, recurrentes, nocturnas o desapercibidas
- «Fenómeno del alba» relevante
- Amplia variabilidad glucémica, independiente de la HbA_{1c}
- Planificación de un embarazo si no hay buen control con MDI
- Existencia de gastroparesia
- Necesidad de flexibilizar el estilo de vida
- Requerimientos muy bajos de insulina (<20 UI/día)
- En la infancia a cualquier edad con padres motivados y colaboradores. Especialmente beneficioso en niños muy pequeños. En diabetes neonatal
- Fobia a las agujas
- Atletas de competición

Contraindicaciones:

- Falta de motivación y colaboración del paciente
- Si no existe personal cualificado que forme y siga a los pacientes
- Si el paciente no realiza un mínimo de 4-6 determinaciones de glucemia capilar diarias
- Si el paciente no presenta estabilidad psicológica y/o no tiene expectativas realistas
- Si no manejan el sistema de intercambio de alimentos. Si no tiene adecuados conocimientos para solucionar las situaciones agudas que se puedan presentar en su actividad diaria. Si no acude a las visitas médicas con regularidad

FIGURA 22.- Indicaciones del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina según el grupo de trabajo de Nuevas Tecnologías de la SED.

- HbA_{1c} >7% a pesar de buen cumplimiento con tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina. Evidencia grado C.
- Hipoglucemias graves, recurrentes, nocturnas o desapercibidas. Evidencia grado C.
- «Fenómeno del alba» importante. Evidencia grado E.
- Amplia variabilidad glucémica, independiente de la HbA_{1c}. Evidencia grado C.
- Deseo de mejorar la calidad de vida en pacientes con buen control metabólico. Evidencia grado E.
- Buen control metabólico con afectación de la calidad de vida. Evidencia grado E.
- Complicaciones microvasculares y/o riesgo de complicaciones macrovasculares (DCCT, 2005). Evidencia grado A.
- Diabetes neonatal.
- Fobia a las agujas. Evidencia grado E.
- Atletas de competición. Evidencia grado E.
- Embarazo en adolescentes, idealmente preconcepcional. Evidencia grado A.
- Tendencia a la cetosis. Evidencia grado C.

FIGURA 23.- Indicaciones del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la población pediátrica con los niveles de evidencia científica asociados.

Sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI)

El tratamiento con infusores de insulina se encuentra incluido en las prestaciones del SSPA desde el año 2003 (Resolución SC 566/03 de 16 junio). Las indicaciones autorizadas son:

- Planificación de gestación, sin lograr buen control con tratamiento intensivo.
- Mal control metabólico (HbA_{1c} elevada), a pesar de tratamiento optimizado y colaboración apropiada.
- Inestabilidad glucémica y/o perfil de glucemia caótico, a pesar de tratamiento y colaboración apropiados (con HbA_{1c} aceptable o buena).
- Diabetes inestable.
- Hipoglucemias frecuentes, limitantes.
- Fenómeno del alba.

En todos los casos, se requiere que la persona candidata al tratamiento tenga la capacidad y actitudes necesarias para el adecuado manejo de los equipos.

FIGURA 24.- Indicaciones del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina según los I y II Plan Integral Andaluz de tratamiento de la Diabetes Mellitus.

La declaración de posición de la ADA sobre ISCI recoge recomendaciones acerca de aspectos del proveedor, selección de los pacientes, elección de la bomba de insulina y seguridad e incluye en las recomendaciones básicas para el tratamiento de la DM1 que se debería utilizar MDI o ISCI, al igual que considerar en pacientes con hipoglucemias frecuentes nocturnas y/o hipoglucemias desapercibidas el uso de sistemas de infusión de insulina con sensor y suspensión en hipoglucemia (168). De igual forma otros consensos y guías clínicas exponen claramente el beneficio que puede suponer el uso de terapia ISCI e indican las recomendaciones generales y criterios de selección de pacientes subsidiarios de este tipo de tratamiento (169,170).

El tratamiento con ISCI puede aplicarse a cualquier edad de la vida con buenos resultados metabólicos. Además, mejora la calidad de vida porque permite flexibilizar los horarios y la administración de dosis extras de insulina sin necesidad de aumentar el número de inyecciones. Pickup, et al. consideran que aproximadamente el 20% de todos los pacientes con DM1 se pueden beneficiar del tratamiento con ISCI. Entre ellos, aquellos que con MDI tienen una HbA_{1c} elevada y amplias oscilaciones de la glucemia (vienen a constituir alrededor del 15%), así como los que presentan hipoglucemias graves de repetición (en torno al 5%) (147,154,160).

En cuanto a los inconvenientes de la terapia con ISCI hay que tener en cuenta que la instalación de estos sistemas exige la presencia de personal cualificado con tiempo suficiente para la formación y seguimiento de los pacientes, así como disponibilidad para ofrecer asistencia continua a los mismos (éstos disponen asimismo de un teléfono de asistencia 24 h de la empresa productora del infusor para solventar los problemas técnicos que pudieran surgir). Igualmente hay que tener en cuenta el riesgo ya comentado anteriormente de CAD, generalmente mayor al inicio del tratamiento y debido a problemas técnicos. Aunque no totalmente resuelto el problema del incremento de episodios de cetosis (problemas con las cánulas, retrasos de las alarmas de oclusión, etc.) los sistemas de infusión más modernos con aviso ante la

interrupción del flujo de insulina han visto reducida considerablemente la incidencia de esta complicación.

En cierta forma los sistemas de infusión más modernos con alarmas de aviso ante la interrupción del flujo de insulina redujeron considerablemente la incidencia de esta complicación.

1.3.1.5 Educación diabetológica para tratamiento con ISCI

Para implantar la terapia ISCI hace falta un equipo de profesionales formados y un programa específico de educación diabetológica en bombas de insulina. Los aspectos fundamentales de esta programación deben integrar las nociones básicas del funcionamiento del infusor y la terapia basal-bolo con adecuación del bolo a la ingesta en función del ratio de CH, la actuación necesaria para prevenir complicaciones agudas y la integración del infusor en las diferentes situaciones de la vida diaria, como se ilustra en la tabla inferior:

- Conocer las bases del tratamiento ISCI.
- Adquirir habilidad en preparar y colocar el ISCI, previniendo infecciones cutáneas.
- Prevenir y tratar complicaciones agudas.
- Integrar ISCI en la vida cotidiana.
- Adaptar plan de alimentación utilizando *ratio* dosis insulina / 10 g carbohidratos.
- Utilizar algoritmos de modificación pauta: línea basal y "bolus".

FIGURA 25.- Aspectos fundamentales del programa de educación terapéutica para el manejo de pacientes con terapia ISCI.

Además, como en cualquier programa educativo, debe ser programado de forma

que la información se reciba de forma continuada, escalonada, adaptada a los pacientes, con una adquisición progresiva de competencias.

Competencia	Características	Escala Nº
Seguridad	Información inicial, inyecciones, determinación de glucemia, tratamiento de hipoglucemia	1
Básicos	Objetivos de glucemia; actuación ante glucemias fuera de objetivos; glucagón; acción de diferentes tipos de insulina, dieta y carbohidratos	2
Manejo de carbohidratos	Cuantificar carbohidratos en las comidas Usar un plan para la ingesta de carbohidratos	3
Correcciones	Cómo corregir las glucemias fuera de rango	4
Cambios diarios	Tomar decisiones ante los cambios de la rutina diaria Ajustar la insulina a la ingesta de carbohidratos Estrategias para prevenir la CAD y la hipoglucemia	5
Ajuste de dosis basal	Ajustar la dosis basal, revisar el perfil glucémico y observar los efectos generales del tratamiento	6
Manejo avanzado	Conocer los mecanismos hormonales y la absorción de alimentos; conocer estrategias para reducir las complicaciones	7
Control máximo sobre terapia basal y bolos	Independencia en ISCI para optimizar el control, máxima flexibilidad y libertad	8

FIGURA 26.- Niveles de competencia para el uso de bombas de insulina.

Es importante que los pacientes estén bien formados e informados y que lleguen a la terapia ISCI con conocimientos y expectativas reales, que tengan un alto grado de motivación y compromiso con su autocuidado y están dispuestos a la realización de numerosos controles de glucemia capilar, que proporcionen adecuados perfiles glucémicos diarios incluyendo, al menos inicialmente, mediciones nocturnas de forma que nos facilite analizar los perfiles y adecuar la programación de la tasa basal de infusión de insulina. En ocasiones antes de la instalación del infusor, con el fin de evaluar más adecuadamente el perfil glucémico del paciente se puede instalar temporalmente un SMCG retrospectivo.

1.3.1.6 Estado actual del uso de terapia ISCI en Europa, América y España.

La guía NICE de 2008 recomienda o sugiere que del 15 al 20% de la población con DM1 sería susceptible de beneficiarse del tratamiento con ISCI (170). En EEUU

se estima una prevalencia del uso de ISCI de un 40% aproximadamente y en determinados países de Europa el uso también es alto (>15%), como en Alemania, Noruega, Austria, o Suecia, mientras que es bajo (<5%) en otros como en Reino Unido, Portugal o nuestro país (171). Concretamente en España el número de pacientes en tratamiento ISCI apenas llega al 3-4% en su conjunto, mientras que en otros países que dedican un porcentaje similar del presupuesto al gasto en medicamentos y dispositivos sanitarios supera ampliamente esta cifra: Italia (~12%), y Francia, Alemania y Holanda (~20%). Solamente superamos las cifras de Portugal y Rusia, y estamos por debajo del porcentaje medio de uso en la Unión Europea (~12%) (172).

Recientes auditorías en otros países estiman porcentajes de uso de sistemas ISCI muy inferiores a lo recomendado por la guía NICE. Así, en una auditoría de 2013 en Gran Bretaña, se estima que un 6% de los pacientes con DM1 son portadores de bomba de insulina y esta cifra es superior a la estimada previamente en 2010 pero sigue estando lejana al 15-20% (173,174). Sin embargo una auditoría posterior en población pediátrica en UK, sí que reveló cifras concordantes con las recomendaciones NICE, siendo un 19% de la población pediátrica británica con DM1 portadora de sistemas ISCI (con una media por centro de 16,8%) (175).

Otra auditoría recientemente publicada realizada en Irlanda resaltó la heterogeneidad entre centros, con un porcentaje de pacientes en tratamiento con ISCI oscilando en un amplio rango entre 0 y 42% en los 19 centros valorados (176). El trabajo de Mc Knight, además de evidenciar el deficiente control metabólico en amplio porcentaje de la población pediátrica con DM1 europea, destacó la heterogeneidad en el uso de ISCI en la población europea valorada (177).

En nuestro país hay importantes diferencias entre CCAA, en incluso en la misma comunidad autónoma diferencias entre los distintos centros (178). En Cataluña el tratamiento con ISCI está incluido en la cartera de servicios desde 1998. En el Siste-

ma Sanitario Público Andaluz (SSPA) desde el año 2003 (Resolución SC 566/03 de 16 de junio) (Figura 24) con unas indicaciones establecidas para su implantación. Y en el resto de España, mediante resolución ministerial a partir del 2004. En estos años el Plan Integral de Diabetes de Andalucía (PIDMA) ha potenciado la terapia ISCI en los pacientes con DM1 que cumplan las indicaciones referidas en la citada resolución y ha establecido los requisitos por parte de pacientes, profesionales y centros para iniciar un programa de terapia con ISCI [II PID de Andalucía. 2009-2013]. Esto ha permitido que en el ámbito del SSPA estos programas se hayan desarrollado con unos criterios estandarizados aunque no lo han hecho de forma homogénea por todo el territorio andaluz (167).

El hecho de la posible infrautilización de la terapia con infusores de insulina es un tema candente desde hace años, siendo multifactorial, con intervención de la inercia terapéutica y barreras que van desde los sistemas de salud públicos y la financiación, los profesionales o los propios pacientes (179-181).

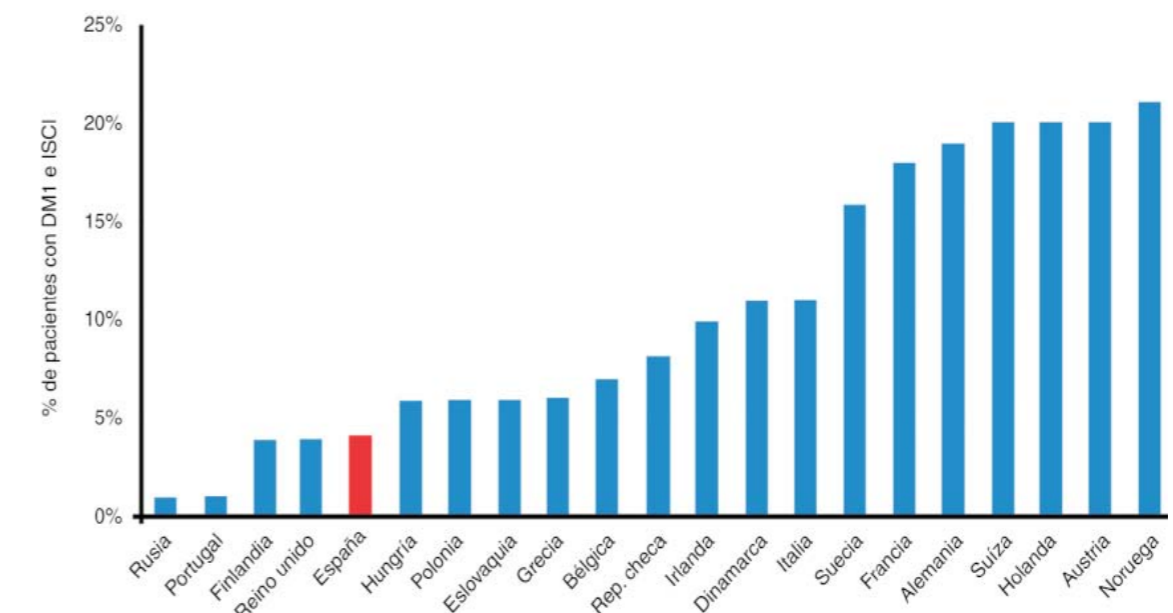


FIGURA 27.- Estado actual del tratamiento de la DM1 con ISCI en Europa.

1.3.2 **Sistemas de monitorización continua de glucemia (SMCG)**

1.3.2.1 Perspectiva histórica y desarrollo de los diferentes SMCG

Desde la publicación del DCCT se han presentado numerosas innovaciones tecnológicas, siendo uno de los avances más relevantes el desarrollo de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real, así como su integración a la terapia con bomba de insulina desde el año 2006. Este proceso ha permitido aproximarse cada vez más al objetivo ideal de la terapia moderna de la diabetes: alcanzar una hemoglobina una HbA1c más baja, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Las mejoras en el conocimiento y manejo de la diabetes han ido siempre muy paralelas al desarrollo técnico de la medida de la glucosa. Inicialmente fueron los primitivos métodos químicos (la clásica prueba de Benedict en 1915, la determinación de sustancias reductoras en orina mediante tabletas reactivas efervescentes...) después métodos enzimáticos en los años 30 y en los 50 tiras reactivas para glucosa en orina. Posteriormente se fueron desarrollando métodos enzimáticos más específicos y sensibles y se logró la determinación de la glucosa en sangre capilar por punción en el dedo. En 1971 Clemens registró la primera patente para un medidor domiciliario de glucemia y en 1978 se publicó el primer artículo con resultados del autoanálisis domiciliario de glucemia.

En los años 80 se generalizó la realización de autoanálisis por los pacientes. A partir de entonces, el paciente pasó a ser el centro de la educación y atención diabética con implicación en el tratamiento ("autocontrol") al incorporarse la posibilidad de que el paciente, con ayuda de su médico, pueda modificar y optimizar su propio tratamiento en función de los resultados ("autoanálisis") (182). La publicación en el 1993 del DCCT corroboró definitivamente la necesidad del tratamiento intensivo, que debía acompañarse de mayor número de mediciones de glucemia

(137,138,183).

Simultáneamente al desarrollo de los glucosímetros (medidores personales de glucemia para medición discontinua de la misma), también en los años 70-80 comenzó a desarrollarse la tecnología para la medición continua de la glucemia. El primer antecedente relevante de esta tecnología se remonta a 1967, cuando Updike y Hicks publicaron el desarrollo de un transductor con capacidad de transmisión remota que podía ser implantado en un animal para monitorizar la glucosa de manera continua. A principios de los años 70, varios grupos aportaron avances en el uso de electrodos detectores de glucosa y, posteriormente, se comunicó la monitorización continua de glucosa mediante extracción de sangre a través de un catéter de doble luz, utilizado en el desarrollo de un sensor de glucosa que controlaba la infusión de insulina.

En 1982 se celebró un simposio sobre sensores implantables de glucosa con importante desarrollo de la técnica hacia el desarrollo futuro de los sensores de que disponemos hoy día.

En 1999 la FDA (Federal Drug Administration) aprobaba el uso del CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System), el primer sistema comercial de MCG. Aunque no aportaba medidas de glucosa intersticial a tiempo real, los resultados podían ser descargados en consulta y analizados de forma retrospectiva. Posteriormente, en 2004, Minimed obtuvo la aprobación para un nuevo sistema que disponía de sistemas de alarma ante hipoglucemias e hiperglucemias, conocido como Guardian®, y en Julio del 2005, del Guardian RT® (Real-Time), que ya actualizaba valores de glucosa a tiempo real cada 5 minutos después de un periodo de 2 horas de inicialización, disponiendo de alarma para niveles de glucosa extremos.

En Abril de 2006, el sistema Paradigm Real-Time® recibió la aprobación por la FDA, integrando por vez primera en un infusor de insulina la MCG. Posteriormente, en Octubre de 2009 se presentó en Europa el primer sistema semiautomático denominado VEO® que además de integrar la infusión de insulina y la MCG-RT, incorpora un automatismo al detener la infusión de insulina durante 2 h ante alarmas por hipoglucemia, en caso de no respuesta por parte del paciente. Además está el sistema “gluowatch biografer”, que es el único sistema no invasivo de monitorización continua de la glucemia que se aprobó por la FDA, basado en la iontoforesis reversa (aplicación de microcorriente sobre la piel que atrae Na del espacio intersticial y arrastra glucosa hacia un disco externo de hidrogel de reacción o biosensor con glucosa-oxidasa, generando una señal proporcional a la concentración de glucosa).

En Europa Menarini Diagnostics presentó un sistema semi-invasivo, el Gluco-day® basado en la técnica de microdiálisis, siendo el principal inconveniente la mala portabilidad al ser un sistema algo voluminoso. Dexcom consiguió en 2006 la aprobación por parte de la FDA del monitor de glucosa STS® y posteriormente de los modelos mejorados en precisión y funcionalidad SEVEN® y SEVEN plus (que de la duración inicial de 3 días del STS pasaron a 7 días). Por su parte Abbot recibió la aprobación de la FDA para su monitor continuo de glucemia Navigator Freestyle en 2008 y recientemente ha lanzado el freestyle libre.

1.3.2.2 Fundamentos de los SMCG

La información proporcionada por un glucómetro es estática y aporta un valor de glucosa puntual, en un momento dado, sin informarnos de la dirección ni la velocidad de cambio (184). Los datos habituales derivados de un glucómetro son por su baja frecuencia, datos independientes matemáticamente. Para llegar a informar de forma más integrada deberían obtenerse al menos cada 20 minutos, hecho absolutamente impracticable a partir de valores de glucemia capilar. Esta característica

de la MCG abre una ventana de posibilidades aplicables tanto a la optimización del tratamiento insulínico como al estudio de la patogenia y la historia natural de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado. La incapacidad de detectar las fluctuaciones glucémicas es otra limitación de las tradicionales glucemias capilares. La variabilidad glucémica puede jugar un efecto negativo en las complicaciones agudas y crónicas, en la calidad de vida de los pacientes con diabetes y se relaciona con dificultades para la optimización del control metabólico. La incapacidad de detectar las fluctuaciones glucémicas es otra limitación de las tradicionales glucemias capilares.

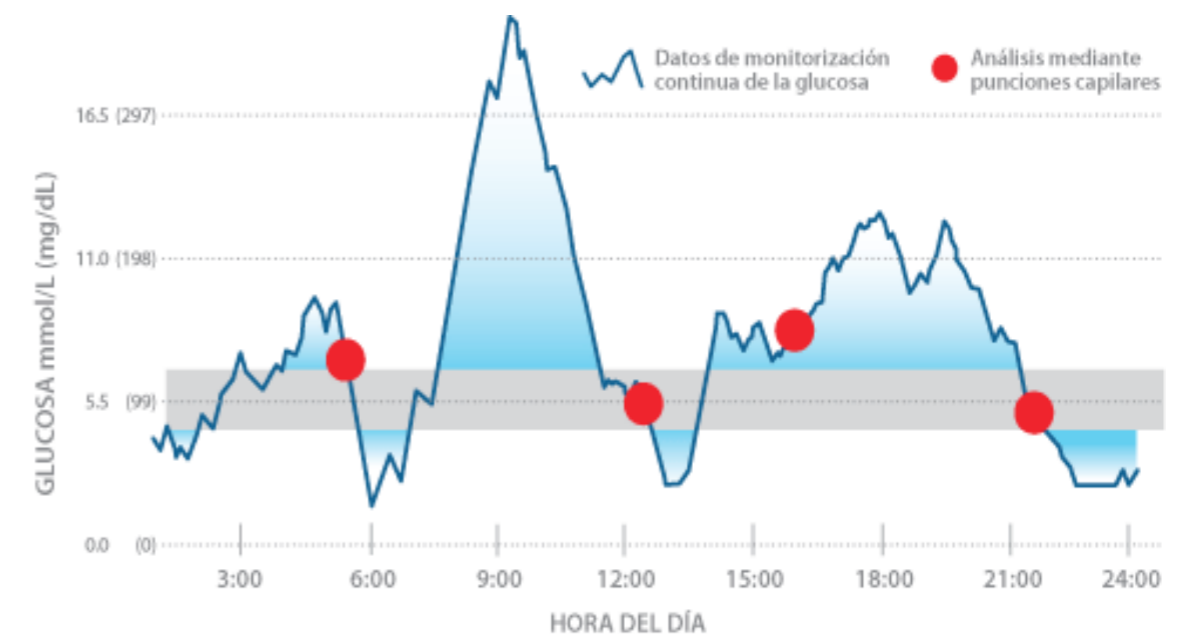


FIGURA 28.- Gráfica que ilustra la diferencia entre la información obtenida con glucómetro o MCG.

La variabilidad glucémica puede jugar un efecto negativo en las complicaciones agudas y crónicas, en la calidad de vida de los pacientes con diabetes y se relaciona con dificultades para la optimización del control metabólico. Tanto para la DM1 como para DM2 se ha postulado que las fluctuaciones glucémicas, podrían traducirse en un mayor riesgo de presentar complicaciones crónicas micro y macrovasculares, incluso con niveles de HbA1c en rango adecuado, implicándose al estrés oxidativo (EO) en la etiopatogenia de la capacidad lesiva de la variabilidad (185-188).

Más claro aún queda el efecto negativo de la hiperglucemia postprandial, un componente de la variabilidad glucémica. El estudio DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) y el Honolulu Heart Study demostraron una fuerte asociación entre la glucemia postprandial y el riesgo de enfermedad macrovascular (189,190).

Por otra parte, en el momento actual hay datos suficientes para asociar los niveles fluctuantes de glucosa con un aumento de riesgo para hipoglucemia (185-188).

Específicamente, recientes análisis del DCCT han mostrado que las hipoglucemias severas se relacionan de forma independiente con HbA1c, glucemia media y variabilidad glucémica (138,191).

Todos los SMCG de uso común se basan en la determinación de la glucosa en fluido intersticial (FI) por medio de sensores amperométricos. La oxidación enzimática de la glucosa en el electrodo de trabajo produce electrones que pasan gracias a un mediador al electrodo de contaje, en donde se produce una reacción de reducción. Además se necesita un electrodo de referencia que genere un potencial constante que se aplica al electrodo de trabajo.

Los tres sistemas comercializados ya citados utilizan glucosa oxidasa como enzima, aunque presentan diferencias, especialmente en la composición de las membranas y en la dependencia o no de oxígeno.

La MCG genera lecturas de glucosa cada pocos minutos. La mayoría de estos sistemas se insertan subcutáneamente y miden la glucosa del fluido intersticial. La MCG puede ser realizado a ciegas, con lectura diferida, “retrospectivamente”, donde no hay una inmediata visualización de las lecturas del sensor sino una descarga posterior de la información recogida por el sensor para su análisis o “en tiempo real” (MCG-tr) donde el usuario puede ver continuamente las lecturas en un monitor permitiendo ajustes inmediatos de la terapia.

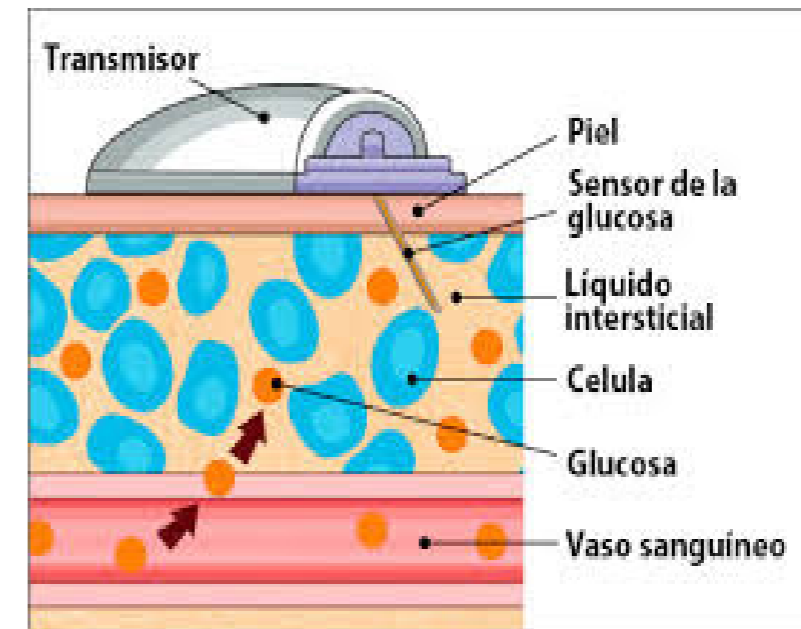


FIGURA 29-A.- Mecanismo de funcionamiento y mecánica fisiológica de un sistema de monitorización continua de glucemia (MCG).

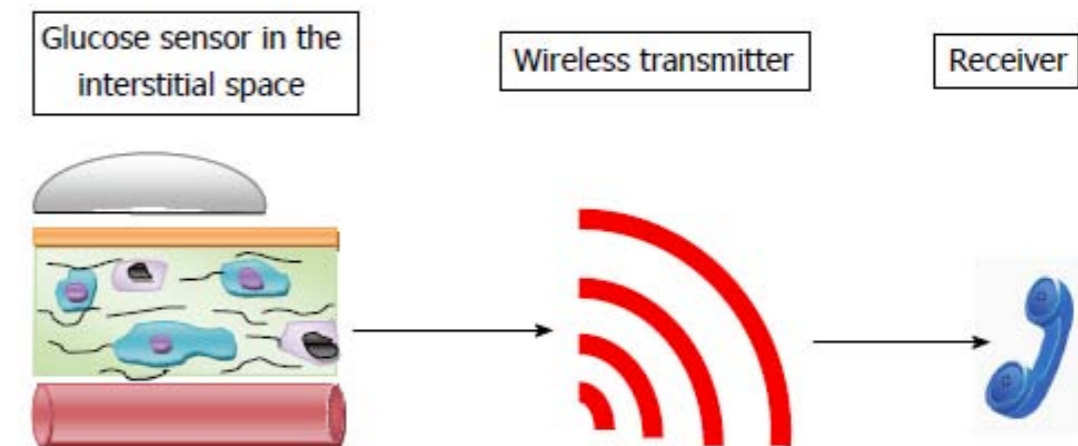


FIGURA 29-B.- Mecanismo de funcionamiento y mecánica fisiológica de un sistema de monitorización continua de glucemia (MCG).

Los sistemas denominados “en tiempo real” muestran tanto los valores de glucemia intersticial como las tendencias de glucosa, tienen alarmas que avisan ante la

hipo y la hiperglucemia e incluso alarmas de tasas de cambio y predictivas.

Los SMCG están aprobados sólo como dispositivos complementarios a los AAGC, y esto en parte es porque la precisión de los mismos no es equivalente a la de los glucosímetros. La mayoría de los datos del CMG muestran imprecisión, con variación de glucemias entre 10 y 20% (más bajos en los modelos más modernos) en los diferentes rangos de glucemia perdiendo además generalmente precisión en las áreas de hipoglucemias.

Es muy importante además reconocer la existencia de un decalaje “fisiológico” entre la glucemia capilar y la intersticial de al menos 10 minutos (entre 5-20 minutos). Este decalaje se incrementa cuando los niveles de glucosa cambian rápidamente ($> 2\text{mg/dl/min}$) y además puede variar entre los diferentes sistemas comercializados. Las denominadas “tendencias” en la glucosa intersticial son representativas de los cambios en la glucemia sanguínea pero los “valores absolutos” de la glucosa intersticial no siempre son coincidentes con los niveles de glucemia sanguínea (192).

De esta forma, los valores absolutos de glucemia indicados por el sensor deben ser siempre confirmados con una medida de glucemia capilar antes de realizar cualquier cambio terapéutico. Un efecto paralelo por tanto de la utilización de estos sistemas podría ser el aumento en la frecuencia de realización de glucemias capilares diarias (193).

En la práctica clínica el citado decalaje podría ser potencialmente importante para la no adherencia, ya que los pacientes no pueden confiar totalmente en los valores glucémicos aportados por el sensor y, si así lo hicieran, realizando acciones sin comprobación glucémica previa con el glucosímetro, podría darse lugar a acúmulo

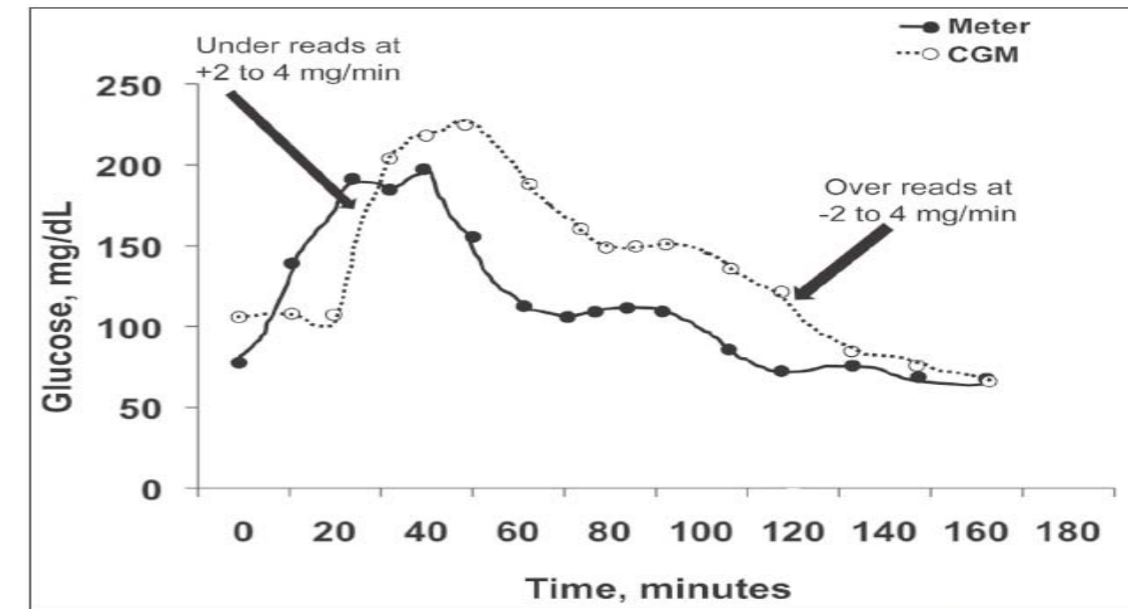


FIGURA 30.- Representación gráfica del decalaje entre la glucemia capilar (AAGC) y la intersticial (MCG) con el incremento o decremento rápido de la glucemia.

de insulina (intentando resolver una hiperglucemia) o a sobre-tratamiento de hipoglucemia, sin permitir tiempo a la acción de la insulina o a la absorción de la ingesta. Debido a esto, los pacientes deben calibrar los sensores en momentos de estabilidad glucémica.

Es importante la evaluación de la calidad de la medida de los SMCG, tanto fiabilidad como precisión (194). En cuanto a fiabilidad es frecuente que los monitores no ofrezcan resultados de glucosa durante todo el tiempo del registro, por pérdidas de señal por determinados motivos y en momentos de mayor riesgo como en el periodo inicial post-inserción, tras una calibración o cuando se acerca el final de la vida del sensor. En lo que respecta a la exactitud o precisión, hay varias medidas de exactitud de la medida del sensor en cuanto al “gold estándar” o patrón oro. Son medidas de exactitud numérica, como el coeficiente de correlación, el MAD (mean absolute difference) o MARD (media o mediana de la “amplitude relative difference”, cuyo rango

suele oscilar entre 15-20% en diversos trabajos) y PARD (“precisión absolute relative differences”). Y medidas de exactitud clínica como el EGA (“error grid analysis”, basado en una representación en gráfica XY) y el “continuous error grid analysis” (195,196).

En el cuadro inferior se indica la precisión de los distintos modelos de SMCG del mercado (obtenido de Hirsch 2009) (197).

	Guardian (Medtronic)	Dexcom STS (Dexcom)	Navigator (Abbott Diabetes Care)
Point accuracy euglycemia (blood glucose 3.9–10 mmol/liter)			
MAD (mmol/liter)	0.91	1.24	0.89
MARD	15.2	21.2	15.3
MedAD (mmol/liter)	0.82	1.06	0.85
MedARD	13.3	18.4	11.8
ISO: % reading within 20% of reference when reference is >4.2 mmol/liter	73.2	52.2	72.2
Point accuracy hypoglycemia (blood glucose 2.5 mmol/liter)			
MAD (mmol/liter)	0.55	0.73	0.36
MARD	16.1	21.5	10.3
MedAD (mmol/liter)	0.42	0.64	0.24
MedARD	13.8	22.5	7.4
ISO: % reading within 0.8 mmol/liter of reference when reference is <4.2 mmol/liter	76.5	52.9	79.4

FIGURA 31- Evaluación comparada de la precisión de los tipos de MCG comercializados.

Diversos estudios han evaluado las características y precisión de los diferentes sensores de que disponemos (195,196,198,199).

La incorporación al mercado de los sistemas de monitorización continua en tiempo real, y su combinación a los sistemas de infusión subcutánea continua (en el sistema Minimed Paradigm Real Time), y posteriormente con la adición de la suspensión en hipoglucemia del infusor (en el sistema Minimed Paradigm Veo), supone un paso más hacia la incorporación de automatismos complejos en el páncreas artificial.

Continuous Glucose Monitoring Devices That Are Approved by the US Food and Drug Administration and Are Available				
Application	Device name	Purpose	Features	Image
Diagnostic use (professional)	DexCom SEVEN PLUS	Professional/ diagnostic	SEVEN PLUS device that can be “blinded”	
	Medtronic iPro	Professional/ diagnostic	Small recording device with minimal patient interaction	
Patient use (personal/real time)	DexCom SEVEN PLUS	Patient use	SEVEN PLUS receiver and transmitter	
	Medtronic Paradigm/ Guardian RT	Patient use	Continuous glucose monitoring can be combined with pump or used alone	
	Abbott Navigator	Patient use	Integrated with self-monitoring of blood glucose	

FIGURA 32.- Características de los distintos tipos de sensores de MCG disponibles como comercializados por la FDA.

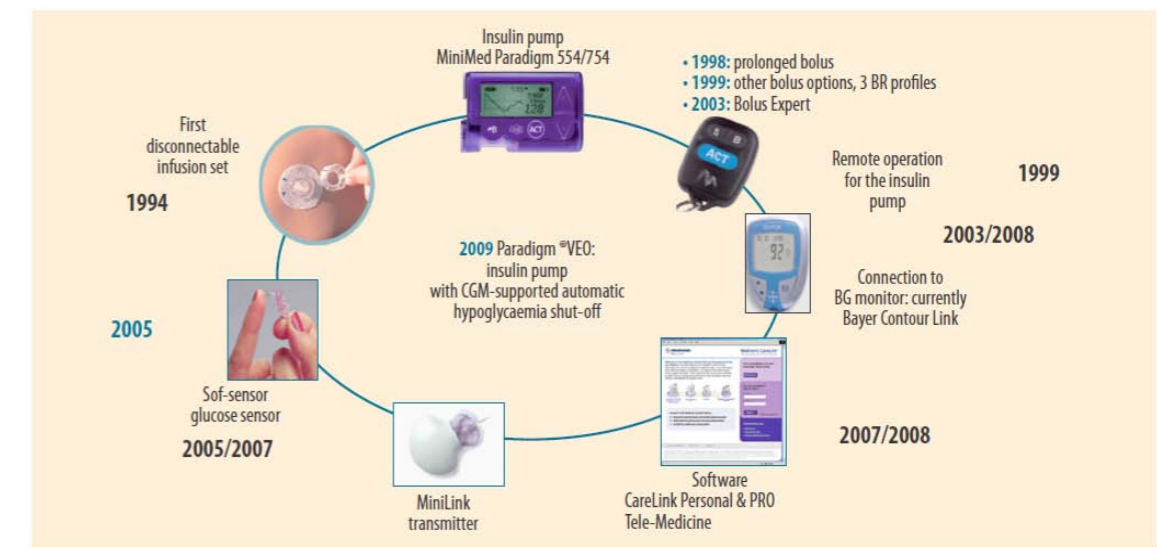


FIGURA 33.- Innovación y componentes del sistema veo tras la adición de sensor al infusor en la terapia integrada (SAP)

1.3.2.3 Tipos de SMCG. Indicaciones

La MCG (retrospectiva y a tiempo real) permite:

- Identificar las excursiones glucémicas, por encima y por debajo de los rangos diana individualizados.
- Analizar las causas de las excursiones efectuando un análisis de los datos junto a las dosis de insulina, la comida y bebida y el ejercicio físico.
- Visualizar y analizar consecuentemente zonas o periodos horarios de difícil análisis en la práctica clínica habitual, como las franjas postprandiales y particularmente la zona nocturna.

Además la MCG a tiempo real permite:

- Actuar de forma inmediata en respuesta a los niveles de glucosa e incluso prevenir eventos hiperglucémicos o de hipoglucemia analizando tendencias de glucosa y actuando incluso de forma preventiva ante alarmas de tasa de cambio y predictivas.

La colocación de SMCG retrospectivos se debe considerar en las siguientes eventualidades clínicas:

- a.- sospecha de hipoglucemias asintomáticas (especialmente nocturnas), es decir hipoglucemias desapercibidas.
- b.- Discordancia o diferencia entre los valores de HbA1c y las medias de glucemia procedentes de AAGC.
- c.- Necesidad de mejoría metabólica a corto plazo (control pregestacional, complicaciones microvasculares evolutivas...)
- d.- Evaluación y optimización de determinadas pautas terapéuticas, como en el caso de la instalación de infusor de insulina o para análisis tras cambios terapéuticos.
- e.- De forma global siempre que el paciente esté dispuesto a mejorar su control metabólico y quiera objetivar la necesidad de modificaciones terapéuticas en base a

información glucémica completa.

En cuanto a la MCG-tr, la ADA ha establecido con distinto nivel de evidencia científica las posibilidades de uso de estos sistemas en algunas situaciones clínicas a la hora de monitorizar la glucemia(168) :

- Utilizada adecuadamente, la MCG junto con tratamientos insulínicos intensivos es una herramienta útil para reducir la HbA1c en pacientes adultos seleccionados (> 25 años) con diabetes tipo 1 (A).
- Aunque la evidencia para la reducción de HbA1c es menor en niños, adolescentes y adultos jóvenes, CGM podría ser útil en estos grupos etarios, correlacionándose el éxito con la adherencia y utilización del sistema (B).
- La MCG puede ser una herramienta suplementaria a los autoanálisis de glucemia (AAGC) en pacientes con hipoglucemias desapercibidas y/o frecuentes episodios hipoglucémicos (C).
- Dada la variabilidad individual en cuanto a la adherencia a los sistemas de MCG, se debe evaluar la buena disposición individual para el uso continuado del mismo previamente a su prescripción (E).
- A la hora de prescribir MCG, se requiere una educación diabetológica robusta y de calidad, entrenamiento u apoyo para la óptima instalación de CGM y su continuidad de uso (E).

Un panel de expertos ha elaborado recientemente un documento de consenso y cita varios grupos de pacientes como buenos candidatos para estas propuestas (200,201):

- Pacientes con diabetes tipo 1 que a pesar de sus frecuentes autoanálisis de glucosa no alcanzan los objetivos terapéuticos (HbA1c o variabilidad glucémica);
- Pacientes con miedo a hipoglucemias que se sienten más seguros en zonas hiperglucémicas;
- Pacientes con diabetes tipo 2 que quieren llevar el sensor de manera intermitente

para aprender de su propia diabetes y para reajustes terapéuticos;

- Pacientes que presentan frecuentemente hipoglucemias o episodios de hipoglucemias severas.

El Grupo de trabajo de Nuevas tecnologías de la SED elaboró un documento de consenso donde establece posibles marcos clínicos en los que la monitorización continua de glucosa puede ser de especial utilidad, y que se esquematiza en la Figura 34 (202).

Más recientemente, el grupo de nuevas tecnologías de la SED, junto con el grupo de diabetes de la SEEN y la SEEP, han desarrollado un documento de consenso en cuanto a nuevas tecnologías, exponiendo su posicionamiento respecto al uso de la MCG-tr tal y como se puede ver en la Figura 35 (203).

Por su parte, el grupo de trabajo de Diabetes de la SAEN (Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición) propugna el uso de los sistemas de MCG-rt financiada por el SAS en los casos que vemos recogidos en la Figura 36 (204).

Igualmente de forma general se recomienda una evaluación a los 6 meses de inicio de uso del sensor para corroborar la adherencia y uso > 80% del tiempo y la consecución de los objetivos propuestos al instaurar el SMCG.

Aunque los candidatos deben ser pacientes muy motivados, los expertos señalan la MCG como una herramienta motivacional por sí misma (205,206). El paciente candidato a MCG-RT debe conocer los siguientes puntos:

- Uno de los aspectos más determinantes para el beneficio de esta tecnología es la frecuencia de uso del sensor.
- Que existe una diferencia temporal o decalaje entre la glucemia capilar y la intersticial.

de glucosa presentan especial interés

1. Confirmación diagnóstica y manejo de hipoglucemias:

- Hipoglucemias desapercibidas
- Hipoglucemias nocturnas
- Hipoglucemias en el paciente no diabético

2. Ajustes terapéuticos en pacientes que no alcanzan los objetivos de control glucémico:

- Discrepancias entre la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y los valores de glucemia capilar
- Ayuda en la toma de decisiones terapéuticas
- Diabetes pregestacional
 - Preparación de la gestación
 - Gestación en curso

3. Como herramienta de educación terapéutica:

- Impacto de ingestas adicionales sobre el perfil glucémico
- Práctica de ejercicio físico
- Situaciones intercurrentes

4. Diabetes y hospitalización:

- Unidades de tratamiento de pacientes críticos y/o coronarios
- Trasplantes de tejido pancreático

5. En investigación clínica:

- Estudio de la variabilidad del perfil glucémico
- Comparación del efecto sobre la glucemia de varias intervenciones terapéuticas (fármacos, programas educativos, etc.)
- Experimentación en sistemas de asa cerrada

FIGURA 34.- Escenarios clínicos en los que el grupo de trabajo de Nuevas Tecnologías en DM1 de la SEEN recomienda el uso de MCG

Posicionamiento respecto al empleo de SMCG-RT del Grupo de Nuevas Tecnologías, Sociedad Española de Diabetes

- Los SMCG-RT proporcionan beneficios constatados en el control glucémico no solo en pacientes en terapia con ISCI, sino también en aquellos tratados con MDI. El GNT recomienda su uso en población pediátrica (niños, adolescentes) y en adultos con DM1 y HbA_{1c} > 7,0%, siempre que se utilicen de manera casi diaria (≥ 60-70% del tiempo).
- Los SMCG-RT se recomiendan también en niños y adultos con DM1 en los que la presencia de hipoglucemias recurrentes sea un factor limitante para alcanzar o mantener el objetivo de HbA_{1c} < 7%, siempre que se empleen de manera casi diaria (≥ 60-70% del tiempo).
- Los SMCG-RT con bloqueo automático ante las hipoglucemias (*low glucose suspend*) pueden ser de utilidad en aquellos pacientes que presenten hipoglucemias nocturnas y/o desapercibidas (asintomáticas).
- Para asegurar su coste-efectividad, los SMCG-RT deben ser utilizados por profesionales con formación específica en estos sistemas y en el marco de un programa estructurado de educación terapéutica en diabetes. Además, estos dispositivos requieren un alto grado de motivación e implicación por parte del paciente.

FIGURA 35.- Documento de posicionamiento conjunto del grupo de trabajo de Nuevas Tecnologías en DM1 de la SEEN, la SED y la SEEP.

CRITERIOS DE INDICACION MCG-rt (uso personal)
<p>DM1 ,ADULTOS, >25 años , en tratamiento intensivo con infusión subcutánea de Insulina (ISCI), si cumplen alguna de las siguientes afirmaciones:</p> <p>→ Con HbA1c ≥ 8%</p> <p>→ Ó ≥ de 2 hipoglucemias severas/año</p>
<p>DM1, NIÑOS Y ADOLESCENTES, <25 años, en tratamiento intensivo con infusión subcutánea de Insulina (ISCI):</p> <p>→ Si el paciente ha sufrido hipoglucemias severas de repetición</p>
<p>DM1 PREGESTACIONAL, en tratamiento intensivo con infusión subcutánea de Insulina (ISCI) (en seguimiento en una clínica pregestacional):</p> <p>→ HbA1C > 6,5%.</p>
<p>DM1 EMBARAZADAS en tratamiento intensivo con infusión subcutánea de Insulina (ISCI):</p> <p>→ HbA1C ≥ 6,5% tras 6 semanas.</p>

FIGURA 36.- Indicaciones del uso de MCG-rt según las consideraciones del grupo de trabajo de Diabetes de la SAEN.

- Que la valoración de las tendencias de glucosa son importantes.
- Que debe continuar realizándose los autoanálisis de glucemia de manera regular tanto para confirmar datos glucémicos aportados por el sensor antes de actuar como para la calibración precisa del sistema.
- Que la calibración del sistema debe hacerse en fase de estabilidad glucémica, esto es, cuando la tasa de cambio es < de 1 mg/dl/min.
- Que es de gran importancia conocer bien la cinética de los diferentes tipos de insulina.
- Que aunque no haya datos que nos indiquen con cuánta frecuencia se debe mirar la pantalla y comprobar la glucemia, la experiencia clínica de algunos autores sugiere que 1-2 veces/hora mientras se está despierto (en torno a 10-20 veces durante el día).

En este sentido, se requiere que los pacientes estén altamente motivados e implicados en su autocuidado.

Hirsch establece las siguientes características necesarias en los pacientes como predictores de éxito de la MCG-tr (197):

Understanding the basics of intensive insulin therapy
 Little fear of new technologies
 Understanding that the trend of the glucose rise or fall is more important than the glucose number displayed on the receiver
 Willingness to change diabetes treatment when CGM device clearly shows previous behaviors result in erratic glucose control
 Frequency of sensor use

FIGURA 37.- Factores predictores de éxito en pacientes con DM1 en los que se emplea MCG-rt.

1.3.2.4 Evidencia científica sobre la MCG a tiempo real.

La MCG en tiempo real ha revolucionado el cuidado y tratamiento de los sujetos con DM1. Los estudios iniciales mostraron resultados muy prometedores en cuanto a la disminución de la HbA1c, y el creciente número de ensayos clínicos recientes ha generado evidencia que apoya esta y otras ventajas para considerar su utilización.

Uno de los primeros estudios en MCG-RT fue publicado por Garg y cols. en el año 2004 utilizando un sensor implantable en 15 pacientes con diabetes tipo 1. Aunque el tiempo corto del estudio (44 días) no permitió apreciar cambios en HbA1c, los investigadores mostraron que el uso del sistema produjo un descenso significativo del tiempo en hiperglucemia (un 25% menos) e hipoglucemia (un 47% menos) (207).

En 2006 de nuevo Garg y cols. publicaron estudio controlado aleatorizado con 91 pacientes randomizados a grupo control o grupo portador de sensor (10 días), encontrando de nuevo en el grupo de sensor frente al grupo control reducción de un 21% menos tiempo en hipoglucemia y 23% menos tiempo en hiperglucemia, además 26% más tiempo en glucemia en objetivos. La hipoglucemia nocturna también se redujo un 33% (55-80 mg/dl) o un 38% (<55 mg/dl) (208).

En 2007 el estudio de Bailey y cols., en 140 adultos durante 12 semanas, demostró reducción de HbA1c con el uso de la MCG-tr de 0,4% (tanto en sujetos tipo 1 como tipo 2 y tratados con MDI o ISCI); la mayor reducción (1,4%) se obtuvo en pacientes con HbA1c >9% y el mayor uso del sensor se asoció igualmente con mayor reducción de HbA1c (209).

Otro estudio del grupo DirectNet (Diabetes Research in Children Network) en 30 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 e ISCI con el uso del sistema Navigator durante 13 semanas, mostró un descenso en la HbA1c (de 7,1 a 6,8%), aunque sólo en pacientes con HbA1c inicial >7%. Los investigadores describen que los pacientes

y sus padres encontraban más fácil y seguro hacer ajustes del tratamiento (210), El mismo grupo efectuó un nuevo estudio de 13 semanas de duración incluyendo 27 niños con diabetes 1 tratados con MDI, encontrando una reducción significativa de la HbA1c (7,9 a 7,3%, $p = 0,004$) y un nivel medio de MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursions) inferior (211).

Otro estudio del grupo DirectNet comparó el uso del sistema MCG minimed con la realización de AAGC (8 diarios durante 3 días) en un grupo de 200 niños con DM1. Además de demostrar que sólo 10% de los pacientes cumplieron con el riguroso protocolo de 8 puntos de glucemia capilar, el estudio demostró que el SMCG tendía a sobreestimar la hipoglucemia nocturna y que los valores del SMCG eran generalmente inferiores a los de los controles de glucemia capilar (212).

El estudio de Deiss demostró que el uso de MCG mejora la HbA1c en pacientes DM1 mal controlados. Fueron los primeros en sugerir una relación dosis respuesta. En este estudio 162 pacientes (81 niños y 81 adultos) con HbA1c >9% se randomizaron a continuar con controles de glucemia capilar, a MCG (Minimed guardian RT) intermitente (3días cada 2 semanas) o a MCG continua durante 3 meses. Los pacientes con MCG continua redujeron significativamente la HbA1c (1%). Este estudio mostró que para obtener beneficio de la MCG el uso debe ser continuado, obteniéndose beneficios en HbA1c en sólo 1 mes (213).

En el estudio STAR 1, se aleatorizaron 142 pacientes con DM1 y edad entre 12 y 72 años tratados con bomba de insulina a uso de infusor con sensor de glucemia o de automonitorización de glucemias capilares, evaluando eficacia y seguridad. En ambos grupos se redujo la HbA1c (0,71 en el grupo con sensor y 0,56 en el grupo con automonitorización glucémica, sin diferencias significativas). Sin embargo, el porcentaje de sujetos que consiguió una HbA1c <7% fue significativamente diferente a favor del grupo control (30,8% vs. 11,1%). No hubo cambios en el grupo con

sensor en cuanto a área bajo la curva en hipoglucemia, mientras que en el grupo con autocontroles sí que hubo incremento del AUC en hipoglucemias en los periodos con monitor cerrado. El empleo del sensor por encima del 60% del tiempo se asoció a reducciones mayores de HbA1c (relacionándose cada incremento de uso del 10% con incremento del 41% de reducción de 0,5% en HbA1c) (214).

Pese al interés de los estudios previamente citados, la JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) efectuó las más importantes aportaciones con el fin de probar la eficacia real de estos sistemas. En el ensayo clínico multicéntrico de 2008 se asignó aleatoriamente a 322 adultos y niños que ya estuvieran en tratamiento intensivo para DM1 con MDI a tratamiento con monitorización continua de glucemia o a grupo control con realización de glucemias capilares. Los pacientes, con HbA1c entre 7 y 10% se estratificaron en tres grupos en función de edad. EL objetivo primario era cambio en HbA1c a las 26 semanas (215). Los cambios de HbA1c en ambos grupos variaron marcadamente en función del grupo de edad ($p < 0.05$) con mayor diferencia entre pacientes de 25 años de edad o mayores favoreciendo al grupo con uso de la monitorización continua de glucemia (0.53%). La diferencia entre grupos no fue significativa en aquellos entre 15 y 24 años de edad (0.08%) o en aquellos entre 8 y 14 años de edad (0.13%). Por tanto, los resultados de HbA1c fueron mejores entre los pacientes mayores y menores, pero no en el grupo de edad intermedia (15-24 años). El uso del monitor continuo de glucemia fue de 6 o más días por semana en el 83% de los pacientes de edad igual o superior a 25 años, de 30% para los de 15 a 24 años de edad y 50% para los pacientes de 8 a 14 años. En todos los grupos de edad con uso del monitor continuo de glucemia durante 6 o más días semanales se redujo significativamente la HbA1c. La tasa de hipoglucemia severa fue baja y no se detectó cambios entre los dos grupos. Ha sido el estudio que más ha clarificado el tema de la necesidad de uso a tiempo total o casi diario para obtener beneficios metabólicos.

La JDRF realizó un segundo estudio en pacientes que ya tenían un buen con-

trol metabólico (126 pacientes con HbA1c < 7% durante 26 semanas). No hubo diferencias significativas en cuanto a hipoglucemias leves o graves que era el objetivo primario del estudio pero los niveles óptimos de HbA1c se mantuvieron a lo largo del estudio en el grupo experimental mientras que el grupo control presentó un incremento de 0,3%. Además objetivos combinados de HbA1c < 7% sin hipoglucemias también favorecían al grupo de MCG (216).

Garg y cols publicaron también un estudio comparando el uso de MCG-tr en personas con DM1 en tratamiento con multidosis de insulina (MDI) vs. ISCI (217). Se produjo una reducción (0,26%) de HbA1c en ambos grupos sin diferencias significativas, lo cual señala a la utilidad de la MCG-tr no sólo en pacientes portadores de ISCI, sino también en aquellos en tratamiento con MDI (al igual que los estudios de Weinzimer o Bailey) (209,211). Este estudio presenta las limitaciones de no ser aleatorizado y de la gran pérdida de pacientes en los 6 meses del estudio, pues 26 de los 60 pacientes no cumplieron con el protocolo en cuanto a uso del sensor al menos 6 días por semana.

El estudio real trend aleatorizaron 132 niños y adultos con mal control (HbA1c >8%) y tratamiento con MDI a tratamiento ISCI o SAP (Paradigm real time Medtronic), objetivándose reducción significativa de HbA1c en ambos grupos (0,81% en el grupo SAP y 0,57% en el grupo ISCI), sin diferencias intergrupos. Cuando se considerando sólo los pacientes con uso del sensor >70% del tiempo, la reducción de HbA1c era significativamente superior en el grupo de tratamiento con SAP (0,91% vs. 0,55%)(218).

Así, en el estudio STAR 3, se compara la eficacia de la terapia combinada infusor-sensor (SAP) con la terapia MDI junto a AAGC. En este estudio se objetiva una reducción de HbA1c en el grupo tratado con SAP de 8,3% a 7,5% (reducción absoluta de $0,8 \pm 0,8$) frente a 8,1% (reducción absoluta de $0,2 \pm 0,2$) en el grupo de tra-

tamiento con MDI. Igualmente se evidenciaron reducciones mayores de HbA1c en el grupo de pacientes adultos (reducción de 1%) y hasta 1,2% de reducción de HbA1c en pacientes con un elevado uso de sensor (>81% del tiempo) (219).

En la continuación del estudio STAR 3 durante 6 meses más se pasa a los pacientes del brazo con MDI, que ya habían optimizado la terapia durante el año que duró el estudio STAR 3 a terapia con SAP, consiguiendo en 3 meses una reducción significativa de HbA1c de 0,4%(220).

Hermanides y cols, aleatorizaron 84 pacientes en tratamiento con MDI con mal control metabólico (HbA1c \geq 8.2%) a tratamiento durante 26 semanas con terapia SAP frente a continuar con MDI, encontrando una reducción de HbA1c basal a 26 semanas de 1,23% en el grupo de tratamiento con SAP y de 0,13% en el grupo en tratamiento con MDI sin que se acompañara la mejora metabólica de incremento en porcentaje de tiempo en hipoglucemia (221).

En el estudio Switch se randomizaron 153 pacientes en tratamiento ISCI (HbA1c 7,5% a 9,5%) a rama con sensor activo (sensor ON) o sin sensor (sensor OFF) durante 6 meses, cambiando de rama para otros 6 meses tras 4 meses de lavado. La diferencia de HbA1c media fue 0,43% favoreciendo al grupo con sensor, con menor tiempo en rango de hipoglucemia. Tras cesar el uso del sensor, los niveles de HbA1c se elevaron nuevamente a las cifras basales (222).

Diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas concuyen que la MCG es eficaz consiguiendo una reducción de HbA1c de entre 0,3-0,5% (223-226). Con diferentes criterios a la hora de incluir estudios, pero Pickup en su meta-análisis (incluye 6 estudios controlados aleatorizados) concluye que se consigue una reducción de 0,3% de HbA1c con reducción (efecto débil) del área bajo la curva en hipoglucemia. Relacionan el mayor efecto de la MCG al mayor tiempo de uso del sensor y mayor HbA1c basal (223). El que realizaron Hoek y cols. incluyó 7 estudios randomizados

controlados con gran heterogeneidad y llegó a la conclusión de que el uso de MCG se acompaña de una reducción de HbA1c de 0,3 a 0,7% sólo en subgrupos de pacientes (adultos, más adherentes al uso de sensor...), sin efecto sobre la hipoglucemia (224). La revisión de la Cochrane incluyó 22 estudios aleatorizados controlados y determinó que el uso de MCG es eficaz en reducción de HbA1c, haciendo hincapié en que este efecto es mayor en pacientes mal controlados y si el uso de MCG se acompaña de terapia ISCI (0,7%) vs. MCG sola (0,2%). Esto ocurre sin incremento de hipoglucemia o cetoacidosis (225). Revisiones posteriores, llegan a semejantes conclusiones y en un análisis crítico de los meta-análisis referentes a nuevas tecnologías en diabetes, Pickup alegó que los diversos meta-análisis infravaloraban la eficacia de la MCG-trial no considerar los pacientes en los que se había demostrado que su uso consigue mayores descensos de HbA1c (226-228).

El estudio ONSET tuvo la peculiaridad de estudiar el valor de la MCG-tr en el debut de la DM1, de forma que a 160 niños y adolescentes (1-16 años) los randomizaron a terapia con SAP o con ISCI y AAGC durante 12 meses. No hubo diferencias significativas en HbA1c entre ambos grupos, aunque sí una reducción de la variabilidad medida por MAGE (229). Sin duda es un estudio realizado en una fase muy concreta del desarrollo de la DM1 que puede tener el beneficio de familiarizar al paciente con las nuevas tecnologías y facilitar la comprensión de los cambios glucémicos pero que también puede la reserva pancreática y la luna de miel en esta fase pueden interferir en los resultados.

Peculiar fue también, en este sentido, el estudio de O'Connell, en el que los pacientes no recibieron instrucciones para interpretar las glucemias aportadas por el sensor (patient-led), Un total de 62 pacientes fueron aleatorizados a continuar tratamiento con ISCI o a incorporar MCG-tr durante un periodo de 3 meses. La HbA1c fue inferior en el grupo de intervención (0,42%) sin diferencias en tiempo en normo, hipo o hiperglucemia ni en variabilidad (230). Parece sorprendente que en el pro-

toloco introdujeran la ausencia de instrucciones para el manejo de la información proporcionada por el sensor.

En esta misma línea, el estudio EVADIAC comparó los resultados del uso de la monitorización en función de que fuese guiada por el propio paciente o por el facultativo. Ellos sí proporcionaron a los pacientes educación para el manejo de los datos del sensor, lo que varió fue particularmente la indicación de frecuencia de uso del sensor, que en el grupo 1 fue a criterio del paciente y en el grupo 2 según indicación del médico en función de HbA1c y glucemias. La HbA1c se redujo en ambos grupos respecto al grupo control (grupo 1 reducción de 0,52% y grupo 2 0,47%). La incidencia de hipoglucemia fue similar en los 3 grupos y el consumo de sensores fue menor en el grupo 2 respecto al grupo 1 (231).

En los últimos años han ido surgiendo estudios con mayor número de pacientes (particularmente estudios observacionales que aprovechan la información de plataformas de descarga y almacenaje de datos) que intentan alejarse de los rígidos protocolos de los estudios y acercarse a la práctica clínica habitual. En el estudio INTERPRET, un estudio observacional de 12 meses de duración llevado a cabo en 15 países de Europa e Israel, el sistema de SAP era indicado por los equipos sanitarios previa e independientemente del estudio y las revisiones eran cada 3 meses como en la práctica clínica habitual. Se evaluó a 263 pacientes en tratamiento ISCI con HbA1c basal de 8,1% a los que se añadió SMCG-tr. El uso medio del sensor en los pacientes fue de un 30% (rango 0-94%) descendiendo de 37% en los 3 primeros meses a 27% en los 3 últimos meses. En los pacientes con HbA1c >8% se produjo una reducción de 0,43%. No hubo cambios en porcentaje de pacientes con HbA1c <7% a lo largo del estudio, pero sí que el porcentaje de pacientes con HbA1c <7,5% fue significativamente mayor a los 3 meses, decayendo con el descenso de uso del sensor. La HbA1c basal más elevada, mayor edad y mayor frecuencia de uso de sensor se relacionaron con mayor reducción de HbA1c. Por otra parte la HbA1c basal inferior y el mayor uso

del sensor en los 3 primeros meses fueron los factores asociados al mayor uso del sensor (232).

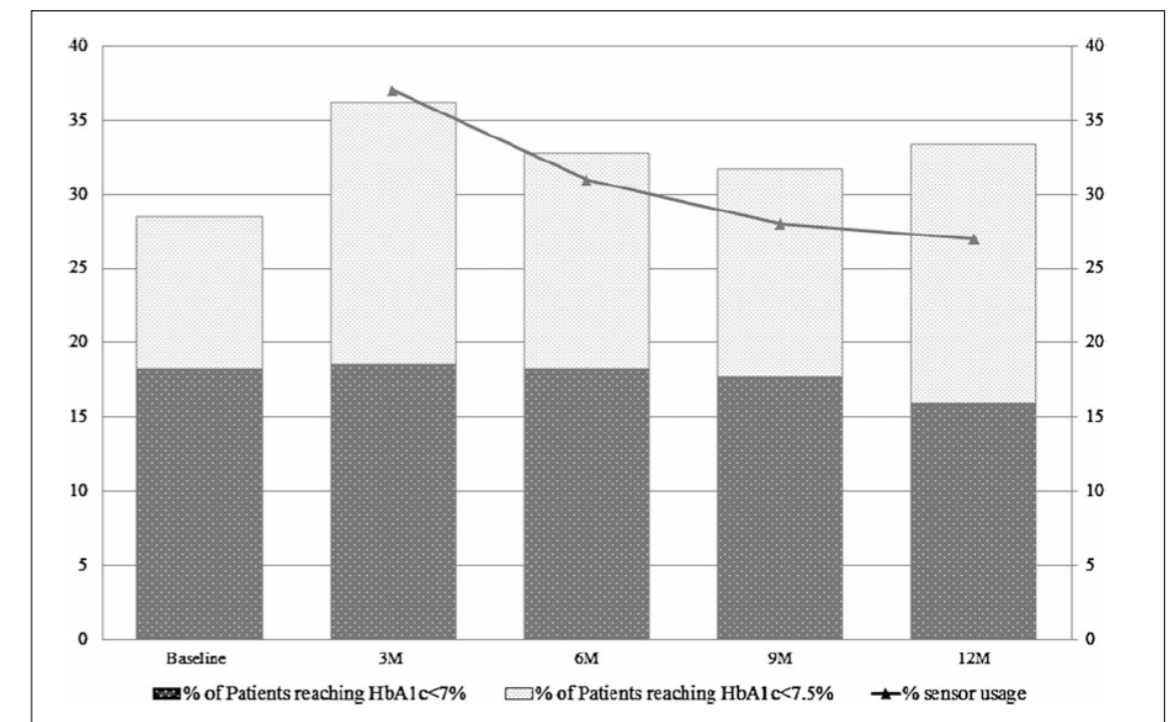


FIGURA 38.- Estudio INTERPRET. Resultados del uso del sensor y porcentaje de sujetos del estudio con valores de HbA1c <7% y <7.5% (Nordgaard y cols.)

En el estudio de adherencia al SMCG de los pacientes participantes en el registro T1D Exchange Clinic, se valoraron 17317 pacientes usuarios de SMCG-tr. Tanto en adultos (7,7% vs. 7,9%) como en niños (8,3% vs. 8,6%) el uso de MCG se asoció con inferior HbA1c; en adultos ≥ 26 años, además, el mayor uso de sensor se asoció a menor HbA1c que en los de uso inferior (7,0% vs. 7,3%). Por último, la frecuencia de uso del sensor ≥ 6 días/semana se produjo en el 55% de los niños, 45% de los adolescentes, 37% de adultos jóvenes y, como dato relevante, en el 60% de adultos ≥ 26 años (233).

El estudio AWeSoMe valoró, en una población pediátrica con DM1 y con finan-

ciación de los sistemas de MCG, el control anual glucémico y los factores asociados a mayor adherencia y mejor control metabólico. Se incluyeron un total de 149 niños (83 en el grupo de MCG-tr) durante 12 meses con visitas trimestrales. Se describió un control metabólico global subóptimo, con HbA1c basal de 8,05% en grupo MCG-tr (el 90% tenían infusor) y 8,13% en el grupo control (sólo un 54% eran portadores infusor), sin describirse cambios significativos de HbA1c a lo largo del estudio por intención de tratar. El tiempo de uso del sensor decreció a lo largo de los 12 meses y a los 3, 6, 9 y 12 meses un 14%, 47%, 66% y 57% no usaban la MCG-tr. Sólo 32 pacientes (38% del grupo de MCG-tr) cumplieron con los criterios de uso continuado del sensor durante los 12 meses de seguimiento (uso >75% del tiempo), de los cuales 31 estaban en tratamiento con infusor de insulina. La HbA1c disminuyó significativamente en todos los periodos de estudio en el grupo de uso continuado de MCG-tr, mientras que en el grupo de uso intermitente hubo un incremento. Tras 1 año, la HbA1c se redujo un 0,27% en el grupo de MCG-tr e incrementó un 21% en el grupo intermitente. En el grupo control no hubo cambios en HbA1c en los 12 meses.

En general los pacientes de menor edad y los que hacían más autocontroles basalmente fueron los de mayor uso de sensor. Los autores concluyen que incluso en un sistema que financia su uso, la adherencia al uso del sensor es baja (234).

Battelino y cols., utilizando la información de los datos de la plataforma Care link de Medtronic, han analizado los datos de 10501 personas con DM1 y tipo 2 de los cuales 7916 (61,7%) habían usado sensores ≥ 15 días durante al menos un periodo de 6 meses en todo un periodo de 2 años de observación. De ellos el 22,2% usaban el sensor $\geq 75\%$ y un 35,1% lo usan $< 25\%$ del tiempo. Asociaron la falta de financiación económica con el abandono precoz del SMCG (dato que contrasta con los resultados del estudio AWeSoMe) y con el mayor número de autocontroles de glucemia. En cuanto al control metabólico, la glucemia media y la desviación estándar sólo fueron inferiores en el grupo de pacientes que usaron el sensor $\geq 75\%$ del tiempo (no en los

grupos de $< 25\%$, 25-49% ni 50-75%). Aunque la reducción absoluta en la predicción de HbA1c fue de 0,2%, inferior a la encontrada en otros estudios, los autores justifican este hallazgo por la peculiaridad de la recogida de datos, la disparidad de la población analizada y la relativamente baja glucemia media basal. Lo más llamativo resulta ser la disminución de un 50% de hipoglucemias en el grupo de alto uso de sensor (235).

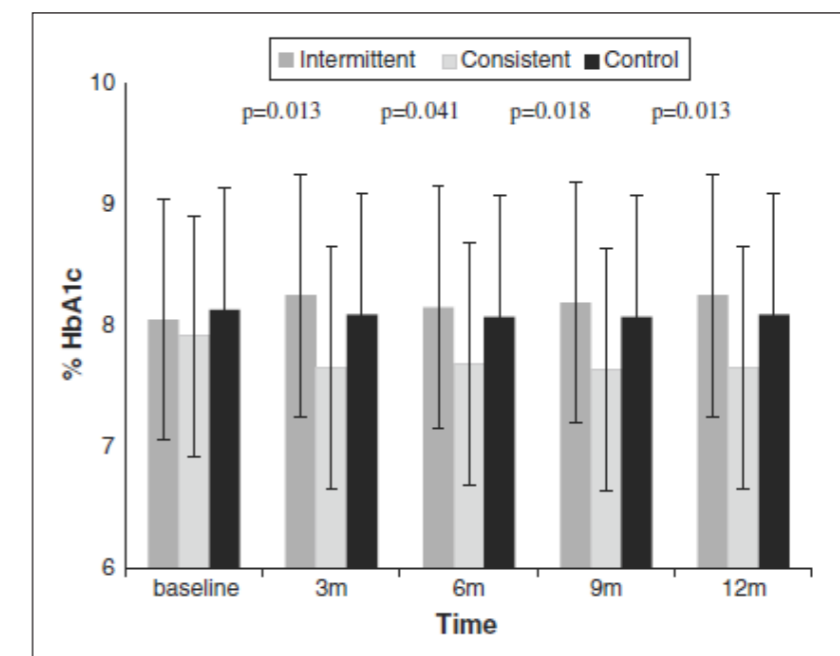


FIGURA 39.- Estudio AWeSoMe. Comparación de valores de HbA1c (en%) entre sujetos con DM1 y MCG-rt de forma mantenida, MCG-rt de forma intermitente y grupo control a lo largo de 12 meses (Rachmiel y cols.)

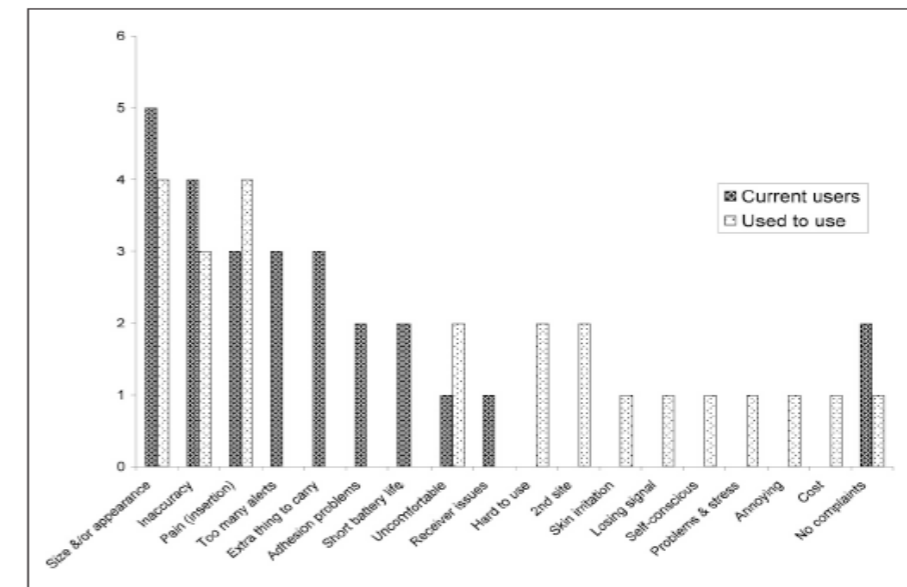
Todos estos trabajos, que se encuadran en la práctica clínica habitual el uso de MCG-tr, encuentran la gran limitación de la falta de adherencia, ya puesta también en evidencia en estudios previos. Así, en el estudio de O'Connel, sólo 11 de 25 pacientes (44%) llevan el SMCG-tr $\geq 70\%$ del tiempo al cabo de tan sólo 3 meses (230); en el estudio de Garg, sólo 34 de 60 (56%) pacientes cumplen con el criterio de uso al menos 6 días de la semana a los 6 meses (217). En el análisis del TD1 exchange el

41% de los pacientes habían abandonado el uso de la MCG en un periodo de 1 año (233). En el estudio INTERPRET el uso medio del sensor fue de un 30%, con un claro descenso a lo largo de los 12 meses (232). En el AWeSoMe, a los 12 meses y a pesar de la financiación, un 57% de los pacientes ya no utilizaban la MCG (234). En el estudio de Battelino sólo un 22,2% de los pacientes usaban el sensor $\geq 75\%$ del tiempo, y de los nuevos usuarios, un 25,4% abandonaron el uso de MCG-tr en el periodo de observación (235).

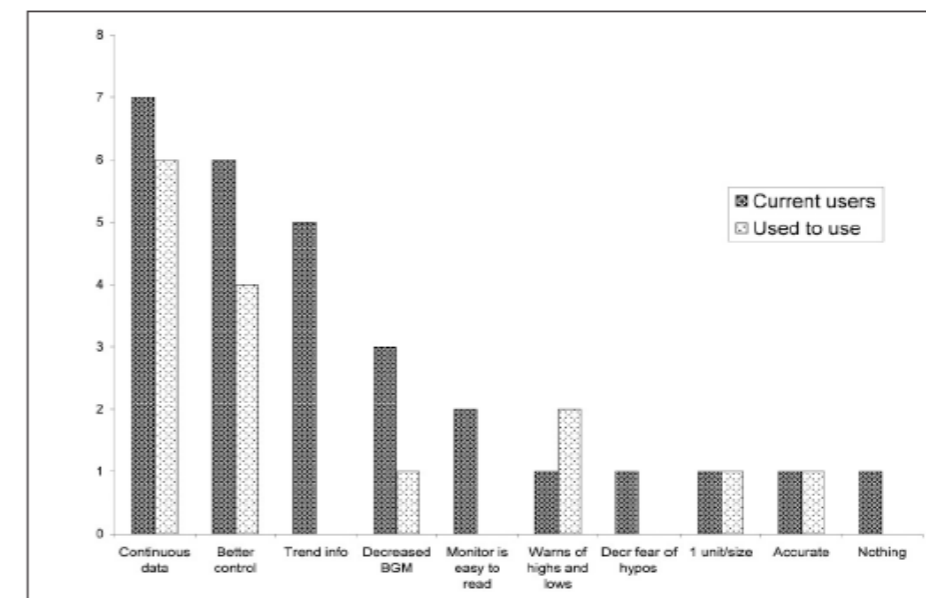
La falta de adherencia es un problema que se intenta mitigar evaluando los factores asociados al menor uso y abandono del uso del SMCG, como son el menor uso en los primeros meses, la mayor HbA1c o la edad (215,234,235).

Ramchandani y cols, revisaron las causas por las que una tecnología que es altamente valorada por los pacientes y cuya eficacia queda demostrada por la evidencia existente presenta tan baja adherencia (236). La falta de financiación es o podría ser un factor limitante; a día de hoy el estado de la financiación de estos SMCG-tr es muy heterogénea en los distintos países europeos (235-238). Sin embargo, estudios como el AWeSoMe muestran que a pesar de financiación completa la adherencia es baja, por lo que otros factores, inherentes a los pacientes o a la propia tecnología entran en juego (234). Ramchandani destaca como causa de su bajo uso o abandono factores propios de los pacientes, que valoran el SMCG como molesto, una limitación y una interferencia con su vida diaria. Refieren dolor a la inserción y malestar. A pesar de que a los pacientes les gustan los datos de glucemia, las principales razones para el abandono del uso de los SMCG incluían imprecisión (64%), intrusión en la vida diaria (36%) y problemas de financiación (29%) (236).

El tema de la precisión de la medida y de las alarmas se repite en las diferentes encuestas de satisfacción con el sistema (239,240). En cuanto a la precisión, claramente es un factor que limita el uso de los SMCG, genera desconfianza en la medida y produce más alarmas que son molestas para los usuarios (241).



FIGURAS 40-A y 40-B.- Beneficios (gráfica inferior) y problemas (gráfica superior) relacionados con el uso de un SMCG-rt (Ramchandani y cols.) 2011



Chamberlein y cols. intentaron discriminar si el bajo uso de los SMCG se debía a la tecnología en sí o a diferencias entre los distintos sistemas, y evaluaron en los sistemas de Metronic (Medtronic CGM-tr) y de Dexcom (Dexcom seven plus) las va-

loraciones de satisfacción/insatisfacción de los pacientes 1 año tras su compra (43 usuarios de SMCG de Medtronic y 38 usuarios de Dexcom). La encuesta reveló que el 76% de los usuarios del SMCG de Dexcom referían utilizar el sistema casi a diario, mientras que sólo lo hacían el 19% de usuarios de SMCG de Medtronic. Aproximadamente el 65% de los usuarios de SMCG de Medtronic utilizaban el sistema ≤ 1 semana al mes, en comparación con $< 3\%$ de usuarios del sistema Dexcom. Entre los 28 pacientes de medtronic que utilizaban el sensor menos de una semana al mes, el 55% de los usuarios decían hacerlo por problemas de precisión, mala señal o pérdida de señal, mientras que sólo 1 paciente usuario del dexcom lo llevaba menos de una semana al mes, siendo la principal razón el costo. En cuanto a la satisfacción con su SMCG, el 92% de los pacientes del sistema Dexcom decía que volvería a comprarlo mientras que sólo secundaban esta afirmación el 44% de los usuarios de Medtronic; es más, más usuarios del sistema de Medtronic referían que probarían otro SMCG-tr (44% frente a 24%).

Los autores afirman que la precisión y fiabilidad de los sistemas es un punto esencial a la hora de valorar la adherencia y que, en su estudio encuentran diferencias entre los distintos sistemas disponibles en el mercado (242).

El tema de las alarmas va en cierta medida ligado al tema de la precisión, pues cuando se trata de falsas alarmas generan mayor molestia y frustración en los usuarios del SMCG-tr pero incluso, cuando son ciertas, pueden ser molestas para el usuario e interferir en su vida diaria, pueden ser abundantes, repetirse cuando el paciente ya ha resuelto el problema... El número y complejidad de alarmas se incrementa con el avance tecnológico (alarmas predictivas..) y los pacientes sometidos a tantas alarmas, sienten mayor estrés, mayor interferencia en su vida diaria y acaban ignorándolas en numerosas ocasiones, consciente o inconscientemente (243,244).

El tema de las alarmas fue el motor del estudio controlado randomizado GLADIS,

un estudio multicéntrico de 100 días en el que participaron 4 centros europeos e incluyeron 160 pacientes, que se aleatorizaron a AAGC convencional, uso de SMCG-tr con activación de alarmas o uso de SMCG-tr sin activación de alarmas. No hubo diferencia en la reducción de HbA1c entre los 3 grupos, aunque sí que el porcentaje de pacientes con una reducción de HbA1c $\geq 0.5\%$ fue mayor en el grupo de SMCG sin alarmas (27%) y el grupo de SMCG con alarmas (25%) que en el grupo de AAGC (10,6%). No hubo diferencia en tiempo en rango de glucemia 70-180 mg/dl, tiempo en hiperglucemia o tiempo en hipoglucemia entre los 3 grupos salvo en el caso de los pacientes tratados con ISCI, en los que se el tiempo fuera de rango de normoglucemia fue mayor en usuarios de SMCG-tr con o sin alarmas vs. AAGC (245).

En definitiva, los pacientes y sus familias deben encontrar el equilibrio entre recibir una ingente información glucémica, que les puede aportar seguridad, y facilitar el manejo de su enfermedad crónica y el estrés que pueda ocasionarles el manejo de su enfermedad, la continua atención que requiere un SMCG y la intrusión que éste pueda ocasionar en sus vidas (246-248).

1.3.2.5 Coste efectividad

En el año 2014 se publicaron dos importantes estudios de coste-efectividad, el de Roze y cols., evaluando el coste efectividad de la terapia SAP vs. ISCI, y el de Ly y cols., valorando el coste-efectividad de SAP con suspensión por hipoglucemias vs. ISCI en pacientes con hipoglucemias desapercibidas (249,250).

Previamente, los estudios de Huang y Mc Quin ya realizaron sendos análisis de coste efectividad de la MCG. En el primero se utilizaron los datos de los estudios de Juvenile y específicamente en las cohortes en las que la MCG se mostró más eficaz, en adultos (≥ 25 años) con HbA1c $\geq 7\%$ y en todas los grupos de edad en HbA1c $< 7\%$ y, tras una serie de análisis de beneficios y coste-efectividad concluyen que considerando un dintel de 100.000 dolares/QALY, aceptado para otras terapias en diabetes,

la MCG puede considerarse coste-efectiva. Mc Quinn e y cols. realizan un análisis de Markov y concluyen que para pacientes con DM1 y HbA1c >8% en terapia intensiva la MCG es una alternativa coste-efectiva a la realización de AAGC (251,252).

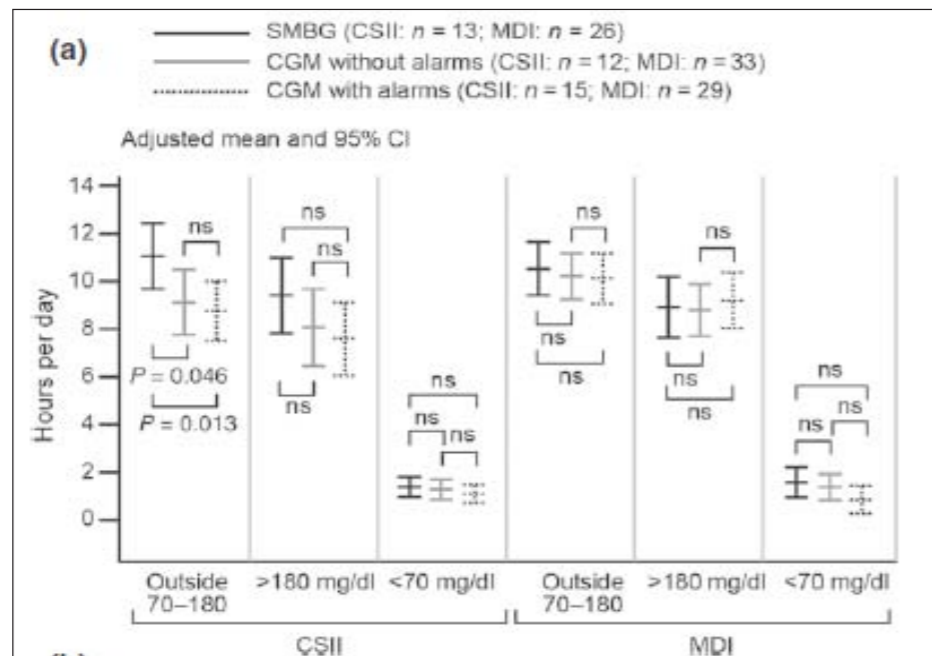


FIGURA 41.- Tiempo en rango de normoglucemia, en hiperglucemia o hipoglucemia en los tres grupos de pacientes, con AAGC, MCG-tr sin alarmas y MCG-tr sin alarmas (Gladis y cols.)

Finalmente Roze y cols. evaluaron DM1 bajo terapia SAP en comparación con terapia ISCI y AMCG y emplean el CORE Diabetes Model para simular la progresión de la enfermedad de una cohorte tomada del metaanálisis de Pickup. Los análisis empleando el CORE Diabetes Model mostraban que la mejora en el control metabólico secundaria a SAP, llevan a menor incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes y mayor esperanza de vida. EL uso de SAP se asocia a un incremento de coste (367.571 coronas suecas) que ajustado por QALYS, representa que es una terapia coste-efectiva (249).

1.3.3 Aplicación de la Telemedicina (TM) al tratamiento de la DM

1.3.3.1 Definición y fundamentos de la Telemedicina

La organización mundial de la salud definió la Telemedicina como el suministro de servicios de atención sanitaria a distancia, llevado a cabo por profesionales que apelan a tecnologías de la información y de la comunicación con objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, indicar tratamientos y prevenir enfermedades, así como para la formación permanente de los profesionales de la salud, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven (OMS, Ginebra 1997).

La TM se puede definir como la aplicación de la medicina a distancia que permite el intercambio de información entre profesionales sanitarios entre sí, o entre profesional y paciente. Ésta última modalidad de la TM tiene como objetivo mejorar la calidad de la atención a través de una mayor comunicación entre el paciente y el profesional sanitario. En este proceso existe una unidad del paciente y una estación del profesional, entre las que se establece la comunicación. La información compartida puede consistir en documentación electrónica, imágenes digitales y todo tipo de datos de interés para el control del paciente.

Las autoridades sanitarias tienen grandes expectativas en la telemedicina, ya que aborda varios puntos críticos: mejora el acceso a los recursos sanitarios (especialmente para aquellos pacientes que viven en áreas remotas), constituye una solución a la escasez de especialistas, y reduce los costes de la atención sanitaria mejorando la calidad. De hecho, la Comisión Europea ha elaborado un documento para estimular a los profesionales el uso de nuevas tecnologías como la telemedicina (Plan de Acción Europeo e-Salud) (253).

Aunque la telemedicina ha sido más aplicada en el seguimiento de algunas enfermedades crónicas (insuficiencia cardiaca, asma y enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, entre otras), la diabetes constituye el prototipo de patología en la que la telemedicina puede aportar un mayor beneficio debido al incremento en su prevalencia y al nivel de implicación del propio paciente necesario para el control de su enfermedad.

Así, la diabetes reúne una serie de características que la hacen subsidiaria de la implantación de un sistema de telemedicina para su seguimiento: es una enfermedad crónica, de alta y creciente prevalencia en la población, que necesita ajustes terapéuticos frecuentes y rápidos y en la que un buen control metabólico ha demostrado disminuir el número de complicaciones y mortalidad (254-257).

La comunicación por internet es rápida y eficiente, existiendo una incorporación amplia y progresiva en los últimos años a diferentes áreas de la medicina y los sistemas de telemedicina permiten un contacto estrecho y continuo del paciente con su médico pudiendo éste generar una respuesta rápida y eficaz (254,258).

1.3.3.2 Evidencia científica

En el año 2010 el grupo de Nuevas tecnologías de la SEEN publicó un documento de posicionamiento sobre el uso de telemedicina aplicado a la atención diabetológica (259). En su documento indican una serie de situaciones clínicas en las que la telemedicina podría suponer un beneficio potencial, como por ejemplo:

- a) DM1 en terapia intensiva (MDI o ISCI)
- b) DM1 en control preconcepcional y durante la gestación
- c) Diabetes Gestacional
- d) Situaciones de descompensación glucémica transitoria (por tratamientos corticoideos, infección respiratoria, gastroenteritis...)
- e) Dificultad de acceso al centro asistencial responsable por movilidad reducida,

impedimentos físicos o distancia.

Igualmente en relación con el sistema de TM en sí y con su uso, establecen unos requisitos fundamentales, como son los siguientes:

- El sistema debe permitir el envío de datos glucémicos diferenciados en preprandiales y posprandiales, así como de información sobre dosis de insulina o fármacos orales, ejercicio físico, alimentación y cualquier episodio relevante en el control metabólico.
- Es importante que sea de fácil utilización por el profesional y por el paciente, de modo que no requiera un entrenamiento prolongado ni excesivos conocimientos de informática.
- Debe permitir el acceso a la información enviada por los pacientes a diferentes miembros del equipo de atención diabetológica.
- Debe disponer de un soporte técnico.
- La respuesta a las cuestiones planteadas por los pacientes no debe demorarse más de 2 semanas, siendo deseable 1 semana.
- Debe establecerse una agenda de telemedicina con dedicación específica y dentro del horario laboral, ya que estos sistemas no disminuyen la necesidad de tiempo en consulta.
- En cuanto a repercusión sobre el control glucémico, el análisis que es preciso realizar es una valoración de no inferioridad, salvo que la teleasistencia sea entendida como un valor añadido a las visitas rutinarias presenciales, en cuyo caso podría mejorar el control glucémico de los pacientes.
- Desde el punto de vista económico, puede suponer un ahorro de costes, sobre todo de cara al paciente y a su entorno social y laboral (absentismo laboral, ausencias escolares, desplazamientos, etc.).

- Respecto al sistema sanitario, teóricamente la accesibilidad de los pacientes a éste sería mayor, lo que podría evitarse gran número de complicaciones agudas (hipoglucemias, CAD) e ingresos hospitalarios. Y a largo plazo podrían reducirse las complicaciones crónicas, gracias a un mejor control metabólico de los pacientes.
- Es necesaria una legislación que permita sustituir los datos escritos por los datos electrónicos, máxime cuando dicha actividad se plantea como algo regular y periódico. Como medidas mínimas para la implantación de la telemedicina, se recomienda que el paciente y su médico/educador firmen una carta-documento de aceptación que garantice la privacidad de los datos que van a ser enviados y asegurando que los mismos serán consultados única y exclusivamente por las personas firmantes de dicho documento. Ambas partes deben tener acceso al sistema con una clave personal e intransferible.

En los últimos años, se han publicado distintos estudios sobre el papel de la telemedicina en la atención de los pacientes con DM1 y, aunque la mayoría no han conseguido demostrar superioridad en el control metabólico respecto al tratamiento convencional, sí han objetivado una reducción en los costes, fundamentalmente en desplazamientos y ausencias laborales/escolares por parte de los pacientes, además de presentar una buena acogida por los pacientes. Sin embargo, todavía no existe consenso sobre qué tipo de pacientes son los que más se beneficiarían, qué tipo de intervención es la más adecuada y en qué situaciones y durante cuánto tiempo se deben aplicar.

En los últimos años se han publicado diversos estudios que evaluaban el impacto de la incorporación de un sistema de telemedicina al seguimiento de pacientes con diabetes, no obstante existen múltiples motivos que hacen difícil extraer conclusiones comunes: la población objeto de estudio (DM1 o DM2 en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales), la variedad y diversidad de los diseños de los estudios,

diferentes criterios de inclusión, medición de diferentes objetivos y variables, etc. Por lo tanto los resultados obtenidos son diversos (260-262).

En un revisión de 2011 en la que se analiza la eficacia de distintos sistemas de atención telemática a pacientes con DM1, los estudios basados en una intervención intensiva cada 1-4 semanas que consiste en la teletransmisión de los datos de glucemias a los profesionales con respuestas por parte de los mismos sobre modificaciones en el tratamiento, y que incluyen los sistemas GlucoNET Software, DIABTel System, T-IDMM project, IDEATel, T+ diabetes y Glucobeeep, obtienen resultados modestos en la reducción de HbA1c (de 1,3% a los 6 meses en el estudio de Montori y cols, y hasta 0,1% a los 12 meses en el estudio de Benhamou y cols) respecto a la visita presencial trimestral (263-271). Estos estudios incluyen a pacientes con mal control metabólico (HbA1c al inicio mayor de 8%), tratados con MDI y con ISCI, y tienen una duración entre 8 semanas y 12 meses. Similares resultados en cuanto a control metabólico (reducción de HbA1c de 0,5% en el estudio de Rossi y cols. y 0,9% en el estudio de Charpentier y cols pero mejor grado de satisfacción con el tratamiento se han conseguido con el uso de diarios electrónicos interactivos generalmente instalados en "smartphones" u otros dispositivos de bolsillo, que además de enviar información de glucemias, dosis de insulina o raciones de hidratos de carbono al personal sanitario, facilitan el contaje de raciones de hidratos de carbono así como el cálculo de bolos. En ambos trabajos se incluyeron pacientes con DM1 y HbA1c inicial >8%, y tuvieron una duración de 6 meses (262,272).

Quizá porque las tecnologías y la telemática se hace más atractivas a los adolescentes es que hay más publicaciones en este grupo de edad, con el objetivo de mejorar resultados metabólicos e incrementar la adherencia (273,274). La revisión de Dougherty, en cualquier caso, resalta la disparidad de datos de los estudios publicados y la dificultad a la hora de comparar los mismos por las grandes diferencias en tamaño muestral, metodología y duración de la intervención (275).

Un meta-análisis reciente ha valorado la intervención nutricional telemática, y concluye que los programas de telemedicina que incluyen consejo nutricional son tan efectivos como los que no lo incluyen y la incorporación del consejo nutricional a mensaje al teléfono móvil (vía SMS) es tan efectiva como el consejo telefónico o por videoconferencia (276).

Hasta el momento se han publicado por la colaboración Cochrane dos revisiones centradas en la telemedicina. La realizada por de Jongh y cols., en 2012, valorando la mensajería móvil en el manejo de enfermedades crónicas, que concluye que encuentran evidencias (si bien modestas) de que en determinados casos la intervención mediante mensajería móvil pueda ser beneficiosa en el manejo de enfermedades crónicas, pero que hay importantes vacíos de información en cuanto a efecto a largo plazo, aceptabilidad, costes y riesgo de tal intervención, y refuerzan la idea de la necesidad de más estudios dado el creciente interés y entusiasmo por la telemedicina (277). Entre los estudios que valoran destacan el de Franklin, en el que los pacientes informan que la mensajería les daba mayor capacidad de manejar su enfermedad y además mostraron mayor adherencia en comparación con los pacientes sin el apoyo de la mensajería (278,279). La segunda revisión de la Cochrane es de Flodgren y cols, en este año 2015, y evalúa el resultado en salud del uso de la telemedicina en patologías crónicas (21 estudios en diabetes); los autores concluyen que hay evidencias de que la telemedicina puede mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes (280).

En cuanto a la adherencia, recientemente en el estudio de Wood desarrollan un programa con visitas telemáticas (mediante consulta remota) y físicas sólo al año, intentando mejorar la atención particularmente en áreas rurales alejadas del centro de diabetes. El estudio sugiere que puede ser igual de eficaz el seguimiento telemático y el presencial en cuanto a HbA1c incrementándose el número de consultas, con menor absentismo laboral y escolar, menos limitaciones económicas y mejorando el acceso particularmente para pacientes de áreas rurales (281). Uno de los aspectos

en los que la telemedicina puede ser más útil es en el acceso a los servicios sanitarios en áreas rurales o más alejadas. Choi y cols. publicaron, a este respecto, un estudio de de seguimiento telemático en pacientes con DM1 en la armada americana; tras un periodo de educación intensiva tanto en el manejo de la diabetes como en aspectos básicos de la misma, como en tratamiento ISCI en los pacientes que lo eligieron como terapia, el seguimiento fue completamente telemático, mediante transmisión de datos por internet, con posibilidad de acceso telefónico en cualquier momento. El seguimiento parece que puede ser eficaz, con HbA1c media previa al seguimiento telemático de 9,6 y tras el mismo de 6,6% (282,283).

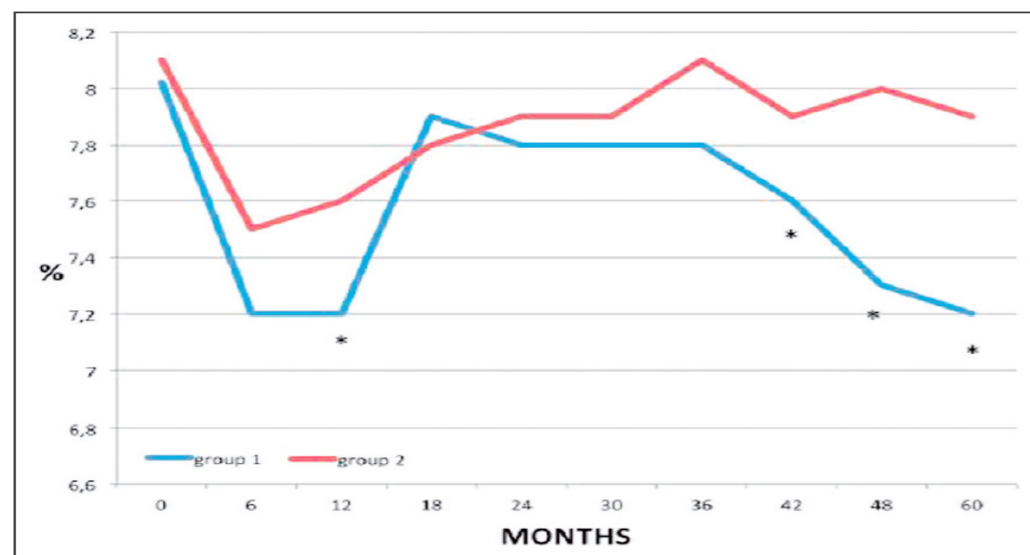
En otro estudio previo también de Choi y cols., con pacientes pediátricos mal controlados, se observó que la aplicación de la telemedicina al seguimiento resultó una medida de mucha eficacia, obteniendo HbA1c significativamente menor a los 3 (9,1 vs. 11,1%) y 6 meses (9,5 vs. 11,1%), aunque no se consiguió un óptimo control metabólico. No hubo diferencias entre distintos tipos de tratamiento (284).

En cuanto a seguimiento telemático específicamente en pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI, hay poca evidencia científica. En el estudio de Rigla y cols., con el programa DIABTel, se evidencia tendencia a la reducción en la HbA1c (basal: 8%, posterior: 7.78%, sin diferencias estadística significativas) y se valora toda la información tanto glucémica como del infusor en cuanto a dosis de insulina, bolos, etc. Ciertamente se trata de un estudio corto (4 semanas) tan sólo en 10 pacientes (266).

Jennings y cols. valoran, en un estudio reciente, la aplicabilidad de una clínica virtual con información global, contacto con el equipo médico y comunicación entre pacientes a pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI durante 6 meses. El uso de la clínica virtual fue alto inicialmente (1.691 visitas los primeros dos meses), decayendo posteriormente (sólo 355 visitas los últimos dos meses). Sólo se incluyeron 17 pacientes (de los cuales sólo 12, el 71%, completaron todos los cuestionarios).

Lo que los pacientes valoraron más satisfactoriamente fue el contacto con iguales y, aunque inicialmente el 87% afirmaba que usaría la clínica virtual al menos semanalmente, eso fue sólo cierto finalmente para el 50% de ellos (285).

En cuanto a telemedicina aplicada al seguimiento de la terapia combinada (SAP), Schiaffini y cols. recientemente aleatorizaron 29 pacientes adolescentes con DM1 y tratamiento SAP a grupo de intervención telemática o grupo de seguimiento convencional con visitas presenciales trimestrales. El grupo de intervención telemática realiza envíos de información mensuales, con revisión presencial (y HbA1c) cada 6 meses. El seguimiento medio fue de 60 meses. Los valores medios de HbA1c fueron significativamente menores en el grupo de telemedicina ($7,5 \pm 0,3\%$) comparado con el grupo control ($7,8 \pm 0,2\%$). Los niveles de HbA1c disminuyeron particularmente en el primer año, se pierde este efecto el tercer año y se observa de nuevo los dos últimos años de observación. Al final del estudio en el grupo de seguimiento con telemedicina la HbA1c media era $7,2 \pm 0,6\%$ significativamente menor que la del grupo control $7,9\% \pm 0,7\%$ (286).



Hemoglobin A1c (HbA1c) (%) levels during the follow-up period (months); * for $p < 0,05$.

FIGURA 42.- Valores de HbA1c durante el período de seguimiento en pacientes con MCG-rt en el grupo de Telemedicina vs. control (Schiaffini y cols.)

2. Hipótesis y objetivos



2.1 Hipótesis de trabajo

La adición de un SMCG-tr a pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI podría asociarse a una reducción de HbA1c.

Podría igualmente la adición del SMCG-tr a ISCI asociarse a reducción en tiempo en hipoglucemia cuantificado por el sensor y a disminución de hipoglucemias leves y/o graves.

La adición de un SMCG-tr a tratamiento previo con ISCI, podría conllevar una mejora en parámetros de variabilidad glucémica.

El uso de un SMCG-tr en pacientes con tratamiento ISCI podría tener un impacto beneficioso en calidad de vida.

La aplicación de un sistema de TM a pacientes en tratamiento integrado con infusor y SMCG-tr podría acompañarse de una reducción en HbA1c, así como en otras variables glucémicas como hipoglucemias o variabilidad

El uso de un sistema integrado ISCI con SMCG-tr podría ser beneficioso a largo plazo.

2.2 Objetivo principal

Estudiar el impacto metabólico (expresado fundamentalmente por HbA1c) de la implementación de un sistema de monitorización glucémica continua en tiempo real adicionado a la terapia con infusión subcutánea continua de insulina en pacientes con DM1 (SAP: sensor augmented pump).

2.3 Objetivos secundarios

- 1.- Evaluar el impacto sobre el control metabólico en términos de HbA1c de las distintas modalidades de tratamiento insulínico intensivo (ISCI, sistema combinado de ISCI con sensor a tiempo total, sistema combinado de ISCI con sensor a tiempo parcial).
- 2.- Estudiar la repercusión sobre la variabilidad glucémica de la adición de monitorización continua a tiempo real al infusor de insulina, a tiempo real y/o a tiempo parcial.
- 3.- Analizar el posible efecto del uso de un sistema de monitorización continua a tiempo real en paciente portadores de infusor de insulina en cuanto a eventos hipoglucémicos: hipoglucemias leves, o severas, tanto por registros glucémicos como por variables (HYPO score, LBGI).
- 4.- Evaluar cambios en las necesidades de insulina y distribución en tasa basal / bolos en los pacientes.
- 5.- Cuantificación de complicaciones agudas : hipoglucemias graves (HG/6 meses), leves (HG/semana), cetonemias (episodios/mes) e ingresos por cetoacidosis con ambos tipos de tratamiento.
- 6.- Evaluar el patrón de utilización del sistema combinado infusor-sensor que resulta más efectivo en reducción de HbA1c.
- 7.- Analizar qué criterios clínicos de uso habitual se asocian con las diferentes respuestas al sistema integrado infusor-sensor, con el fin de validar criterios de selección y establecer perfiles de pacientes que se puedan beneficiar más del uso de esta nueva propuesta tecnológica.

- 8.- Evaluar la repercusión del tratamiento sobre la calidad de vida determinada mediante tests específicos de calidad de vida para diabetes (DQOL)
- 9.- Evaluar la aceptación del sistema integrado infusor-sensor para los pacientes mediante cuestionario de valoración de portabilidad, precisión y confianza del usuario en el sistema.
- 10.- Evaluar la aplicabilidad del seguimiento telemático en pacientes en tratamiento con el sistema infusor-sensor.
- 11.- Valorar la adherencia y el control glicémico en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento combinado infusor-sensor, 7 años después de su participación en el estudio tras el retorno al seguimiento médico habitual.

3. Material y métodos



3.1. Diseño del estudio

Es un estudio de seguimiento longitudinal llevado a cabo durante un período de 18 meses en la Unidad de Diabetes de la UCG de Endocrinología del Hospital Regional Universitario de Málaga, con las siguientes fases temporales:

- Uso del sistema integrado infusor-sensor a tiempo completo (100%) durante 3 meses.
- Uso del sistema integrado infusor-sensor a tiempo parcial (50%), también durante un período de 3 meses.
- Retirada del sensor, continuando los pacientes en tratamiento con infusor durante 3 meses más.

La evaluación de los pacientes se realiza en momento basal y a los 3 (uso de sensor a tiempo total), 6 (uso de sensor a tiempo parcial) y 9 meses (sin sensor).



FIGURA 43.- Diseño global por etapas del estudio



FIGURA 44.- Descripción detallada y esquemática del proceso de investigación y sus fases.

3.2 Población del estudio

Se incluyeron en el estudio pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI por un periodo de tiempo superior a 1 año y que estaban en seguimiento habitual en nuestras consultas de la UGC de Endocrinología y Nutrición.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Ser mayores de edad o con consentimiento paterno en menores (edad ≥ 14).
- Tener DM1 de más de 2 años de evolución.
- Estar en tratamiento con ISCI por un periodo de tiempo superior a 1 año de duración.
- Adquirir compromiso de uso del SMCG-tr el tiempo estipulado por protocolo.
- Haber firmado consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Gestación o planificación de gestación.
- DM1 de menos de 2 años de evolución.
- Llevar menos de 1 año de evolución de terapia ISCI.
- Tratamiento con corticoterapia.
- Alteraciones psicopatológicas severas.

Dado que los pacientes eran portadores de infusor de insulina, tras el reclutamiento se estableció un periodo de estandarización para uso por parte de todos los pacientes de infusor continuo de MiniMed 712 con posibilidad de adición de moni-

torización (Paradigm Real Time system, **PRT**®).

Para lograr una mayor homogeneidad en los datos analizados se les proporcionó a todos los pacientes el mismo glucosímetro, que fue **Accu-chek® Aviva** de Roche Diagnostics.

La descarga de los datos de los glucosímetros para análisis de medidas glucémicas se hizo mediante el lector **Accu-chek® Smart Pix**, con evaluación de tendencias y patrones de datos glucémicos que han aportado media, desviación estándar, porcentaje de controles en hiper, normo o hipoglucemia entre otros.

Todos los pacientes portaron un SMCG **Gold® de Minimed** (Northridge, CA, USA) para monitorización ciega retrospectiva y los datos se registraron con el objetivo de analizar el perfil glucémico continuo durante ese periodo de tiempo, tanto a los 3 como a los 6 meses.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional Universitario de Málaga.

3.3 Desarrollo del estudio

En el momento basal se evaluaron las características antropométricas y endocrino-metabólicas, el tratamiento insulínico y los datos glucémicos de la automonitorización domiciliaria de glucemia; igualmente se realizó un registro de la monitorización continua cerrada retrospectiva SMCG.

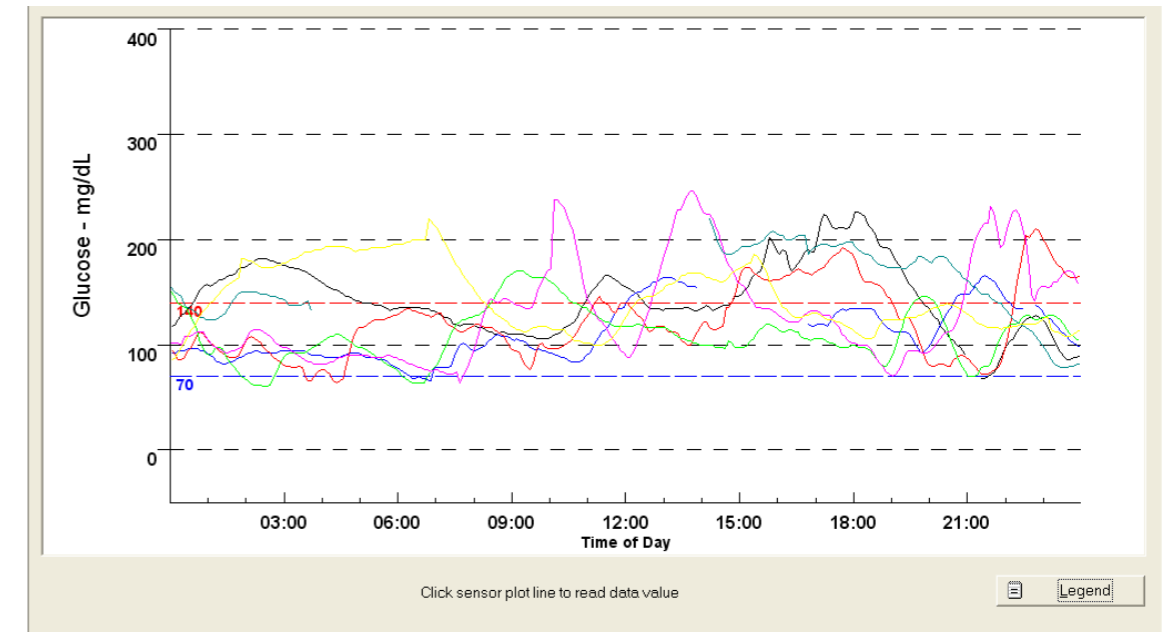
Se instruyó a los pacientes para el uso y la interpretación de los datos aportados por el sensor del sistema integrado infusor-sensor, valores extremos puntuales, tendencias, alarmas, etc... Tras un periodo de adiestramiento los pacientes iniciaron el uso adicionado a su infusor de la monitorización, que se les solicitó que debía ser a tiempo total (debiendo llevar el sensor los 7 días de la semana).

Durante tres meses los pacientes utilizaron para el manejo y control de su DM el sistema combinado infusor-sensor a tiempo total, tras los cuales se sometieron a una nueva evaluación de variables antropométricas, endocrino-metabólicas, tratamiento insulínico y datos glucémicos de la automonitorización domiciliaria de glucemia así como del registro de monitorización continua cerrada retrospectiva SMCG y del registro de la monitorización realizada por el sensor del sistema integrado infusor- sensor (PRT).

Finalizado el periodo de 3 meses de uso del SMCG-rt a tiempo total, se solicitó a los pacientes que continuaran usando el sistema pero esta ocasión a tiempo parcial (50% del tiempo) durante 3 meses con una nueva evaluación tras este periodo de variables antropométricas, endocrino-metabólicas, tratamiento insulínico y datos glucémicos de la automonitorización domiciliaria de glucemia así como del registro de monitorización continua cerrada retrospectiva SMCG y del registro de la monitorización realizada por el sensor del sistema integrado infusor-sensor (PRT).

Posteriormente se retiró a los pacientes el sensor, continuando tratamiento como tenían previamente con infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI) con una nueva reevaluación completa al cabo de 3 meses. En este punto se pasó a los pacientes el cuestionario de satisfacción y se preguntó si querrían o no seguir utilizando el sistema integrado sensor-infusor en su tratamiento.

FIGURA 45-A y 45-B.- Imágenes del SMCG Gold Minimed



FIGURAS 46-A y 46-B A y B.- Ejemplos de gráficas de descargas del SMCG Gold Minimed



Date		28/03/2007	29/03/2007	30/03/2007	31/03/2007	01/04/2007	02/04/2007
Sensor	# of Sensor Values	288	288	164	288	285	253
	Average (mg/dL)	109	130	160	145	144	110
	Min - Max (mg/dL)	60-170	64-246	78-230	86-220	68-226	66-166
	STDev (mg/dL)	25	47	35	32	34	26
Meter	# of Meter Values	2	6	2	4	1	2
	Average (mg/dL)	96	205	173	182	111	104
	Min - Max (mg/dL)	80-112	120-251	88-257	99-233	111-111	83-125
Excursions High > 140 Low < 70	# of Excursions*	5	5	3	2	4	3
	# of High Excursions*	3	4	3	2	3	2
	# of Low Excursions*	2	1	0	0	1	1
	Duration Above High Limit	02:50 (12%)	07:45 (32%)	09:30 (70%)	11:00 (46%)	11:00 (46%)	03:20 (16%)
	Duration Within Limits	19:45 (82%)	16:05 (67%)	04:10 (30%)	13:00 (54%)	12:30 (53%)	17:15 (82%)
	Duration Below Low Limit	01:25 (6%)	00:10 (1%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:15 (1%)	00:30 (2%)
	Pie Chart Red: Above Limits Green: Within Limits Blue: Below Limits						
Glucose Area Above High Limit (*Day)	2	15	27	16	16	2	
Glucose Area Below Low	0	0	0	0	0	0	



FIGURAS 47-A, 47-B y 47-C.- Sistema combinado ISCI-SMCG-tr (Sistema Paradigm Real Time Minimed)

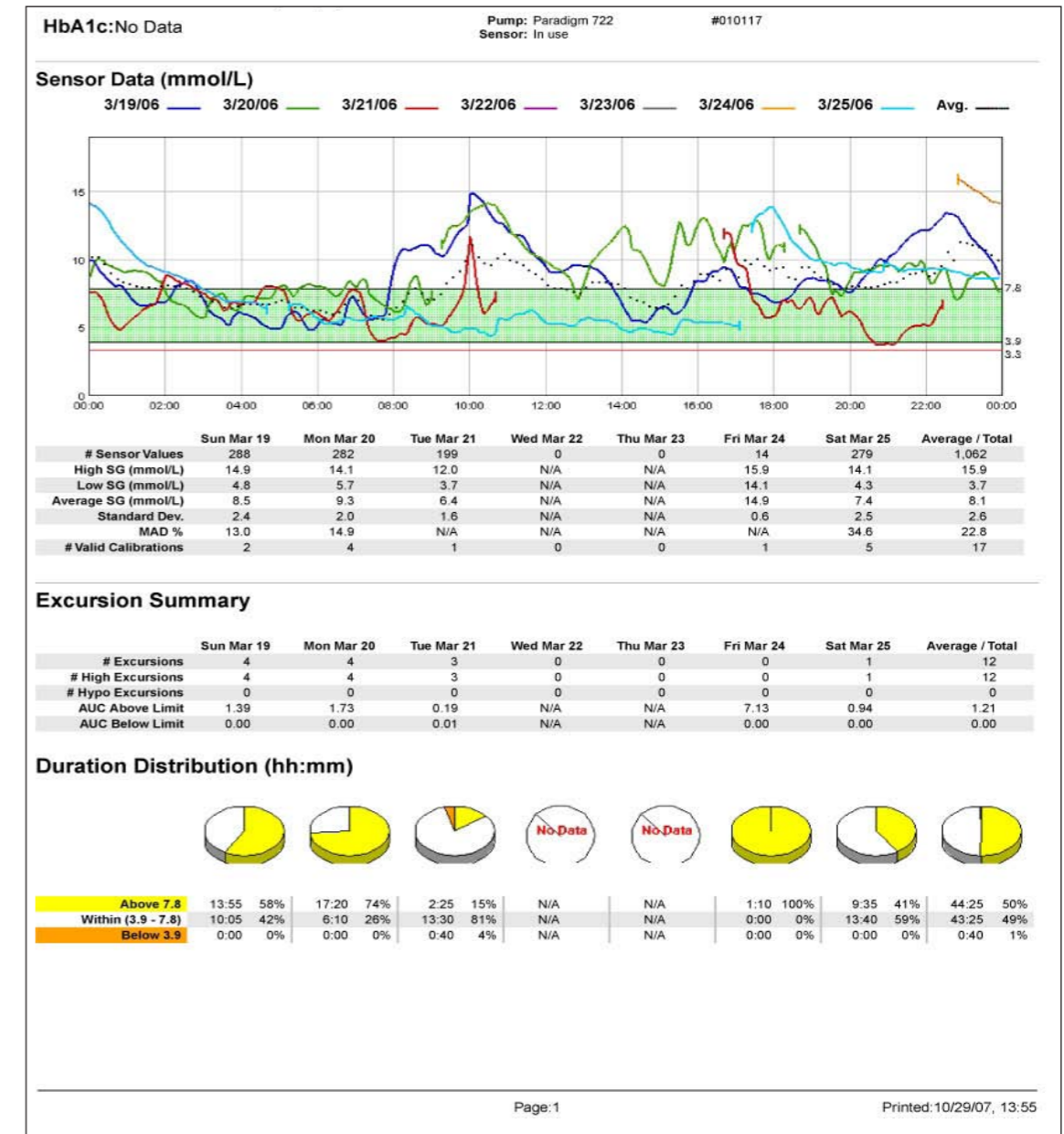


FIGURA 48.- Ejemplos de gráficas del programa care link de descargas del sistema PRT

3.4 Variables a estudio y procedimientos de medida

Las variables a estudio y los procedimientos de medida se especifican a continuación:

3.4.1 Datos socio-demográficos:

- 1.- Fecha de nacimiento (día, mes y año de nacimiento.)
- 2.- Edad: se expresó en años.
- 3.- Sexo: se clasificó como hombre o mujer.

3.4.2 Datos clínicos de la historia médica de los pacientes:

- 1.- Hábito tabáquico: se clasificó como sí o no.
- 2.- Antecedente de hipertensión arterial: se clasificó como sí o no.
- 3.- Antecedente de dislipemia: se clasificó como sí o no.
- 4.- Tiempo de evolución de la diabetes: se expresó en años.
- 5.- Complicaciones asociadas a la diabetes:
 - Nefropatía diabética: se expresó como sí o no.
 - Retinopatía diabética: se expresó como sí o no.
 - Neuropatía diabética: se expresó como sí o no.
- 6.- Tiempo de duración del tratamiento con ISCI: se expresó en años.
- 7.- Sobrepeso: se clasificó como sí o no en función de un IMC superior a 25 e inferior a 30 Kg/m² o por debajo de 25 Kg/m², respectivamente.
- 8.- Obesidad: se clasificó como sí o no, en función de un IMC por encima o por debajo

de 30 Kg/m².

9.- Tratamiento con antidiabéticos (metformina): se clasificó como sí o no.

10.- Complicaciones agudas de la diabetes:

- Hipoglucemias severas: se consideraron como tales aquellas que necesitaron de terceras personas para su detección o resolución con valores de glucemia asociados por debajo de 70 mg/dl.
- Hipoglucemias leves: número de hipoglucemias (<70 mg/dl con autorresolución sin necesidad de ayuda de terceras personas) a la semana (nº/semana).
- Hiperglucemias francas sin cetosis (>250 mg/dl, nº/semana).
- Episodios de cetonemia: episodios en los 3 meses previos de hiperglucemia acompañada de determinación positiva de cuerpos cetónicos en sangre, con cetonemia > 1 y < 3 mmol/l.
- Episodios de cetoacidosis: Episodios en los 3 meses previos de hiperglucemia con cetonemia franca > 3mmol/l, que requiere tratamiento en centro sanitario, con alteración del pH.

3.4.3 Datos antropométricos:

- 1.- Peso. Se expresó en kilogramos (kg) y se midió con una báscula de precisión correctamente calibrada. Los participantes se pesaron descalzos, llevando ropa ligera.
- 2.- Talla. Se expresó en metros (m) y se midió con un tallímetro rígido adaptado a una báscula y con una escuadra de plástico de ángulo recto. Uno de los bordes del ángulo recto se apoyó firmemente sobre la cabeza del participante, mientras que el borde vertical estuvo en contacto con la cinta métrica para indicar la talla del sujeto. Los participantes se colocaron en posición erecta, sin calzado, con la vista horizontal,

las piernas estiradas y los talones en contacto firme con el suelo.

3.- Índice de masa corporal. Se expresó en kilogramos dividido por metros al cuadrado (kg/m²).

4.- Circunferencia abdominal. Se expresó en centímetros (cm) y se midió con una cinta métrica de tela estandarizada. Los participantes tenían la cintura descubierta y se colocaron de pie juntos, con los brazos a los lados y el abdomen relajado. Se colocó la cinta métrica alrededor de la cintura entre la cresta ilíaca y la última costilla y paralela al suelo.

5.- Tensión arterial. Se recogió en milímetros de mercurio (mmHg). Se midió mediante tensiómetro electrónico de brazo **OMRON**[®].

6.- Impedanciometría. Se estimó el porcentaje de grasa corporal mediante impedanciometría bioeléctrica **OMRON BF 360**[®] (OMRON Matsukasa Co LTD, Japón).

3.4.4 Datos analíticos:

Se extrajo analítica sanguínea en ayunas con envío inmediato al servicio de Laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga para la determinación de:

1.- Glucosa plasmática. Se expresó en miligramos por decilitro (mg/dl). Se midió mediante la técnica de glucosa oxidasa/peroxidasa.

2.- HbA1c. Se expresó en porcentaje (%) y se midió mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC; Variant II turbo : Laboratorios Biorad Hércules, California. E.E.U.U.)

3.- Colesterol LDL, expresado en mg/dl.

4.- Colesterol HDL, expresado en mg/dl.

5.- Triglicéridos, expresados en mg/dl

3.4.5 Variables de control glucémico:

3.4.5.1 Datos de control metabólico

Media de glucemia: supone la media aritmética de los datos y se obtiene tanto de las descargas de datos de la auto-monitorización glucémica como del monitor continuo de glucemia abierto (en el sistema combinado infusor-sensor PRT) y cerrado, ciego o retrospectivo (SMCG Gold de Minimed).

HbA1c: Se obtuvo tanto por muestra capilar como mediante extracción venosa para su análisis por HPLC. En resultados nos basamos en las determinaciones venosas.

3.4.5.2 Datos de variabilidad glucémica

DE: desviación estándar. Se aplica tanto a los datos glucémicos recogidos de la auto-monitorización glucémica como a los aportados por el monitor continuo de glucemia, tanto abierto (en el sistema combinado infusor-sensor PRT) como cerrado (SMCG Gold Minimed).

MAGE (mean amplitude of glycemc excursions): se calcula en base a la media aritmética de diferencias entre los picos y nadires consecutivos de diferencias superiores a una desviación estándar de la glucemia media. Excluye excursiones menores y considera las variaciones glucémicas mayores. Se calculó en base 2 días consecutivos con siete controles glucémicos cada uno.

cv (coeficiente de variación)

3.4.5.3 Datos de análisis de hipoglucemias

HYPO score: es un parámetro desarrollado en el año 2004 por Ryan, et al, y se obtiene combinando la frecuencia, severidad y grado de percepción de los eventos hipoglucémicos. Se aplica sobre los episodios de hipoglucemia recogidos por los pacientes en un periodo de 4 semanas y los episodios de hipoglucemias severas sucedidos en el último año(329).

Número de hipoglucemias leves por semana: se recogieron en la historia clínica los episodios de hipoglucemia leve, cuantificando eventos de glucemia < 70 mg/dl por semana.

Episodios de hipoglucemias severas: se recogieron en la historia clínica la aparición de algún episodio de hipoglucemia severa en los 6 meses previos definidas como aquellas que requirieran ayuda de terceras personas para su detección y tratamiento, especificando si se precisó tratamiento con glucagón o asistencia por parte del servicio sanitario de urgencias (061) y posibles factores precipitantes.

3.4.5.4 Datos recogidos de la descarga de los glucosímetros

Se obtuvieron en todos los momentos de evaluación (basal y 3, 6 y 9 meses).

- 1.- Número de autocontroles/día.
- 2.- Media de glucemia.
- 3.- Desviación estándar (DE).
- 4.- Porcentaje de controles glucémicos en rango de hiperglucemia (>140 mg/dl).
- 5.- Porcentaje de controles glucémicos en rango de normoglucemia (70-140 mg/dl).
- 6.- Porcentaje de controles glucémicos en rango de hipoglucemia (<70 mg/dl).

3.4.5.5 Datos recogidos de la descarga del sistema de monitorización cerrada

retrospectiva (SMCG Gold Minimed)

Se obtuvieron basalmente y a los 3, 6 y 9 meses.

- 1.- Media de glucemia.
- 2.- DE
- 3.- Tiempo en hiperglucemia (>140 mg/dl), expresado en porcentaje (%).
- 4.- Tiempo en normoglucemia (70-140 mg/dl), expresado en (%).
- 5.- Tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), expresado en (%).

3.4.5.6 Datos recogidos de la descarga del sistema combinado de infusor con monitorización continua de la glucemia (PRT)

Se obtuvieron tras el uso del sistema de infusor con monitorización asociada a los 3 meses (tras el uso del sistema a tiempo completo) y a los 6 meses (tras el uso del sistema a tiempo parcial).

- 1.- Media.
- 2.- DE.
- 3.- Tiempo en hiperglucemia (>140 mg/dl), expresado en porcentaje (%).
- 4.- Tiempo en normoglucemia (70-140 mg/dl), expresado en porcentaje (%).
- 5.- Tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), expresado en porcentaje (%).

3.4.5.7 Información de la insulino terapia

- UI insulina/Kg peso: dosis de insulina expresada en Unidades internacionales (UI) por Kilogramo de peso del paciente.

- DDI: dosis diaria total de insulina (en UI), calculando dosis media de las últimas 4 semanas.

- Dosis basal: dosis de insulina (UI) empleada en el infusor en perfil basal.

- **Dosis bolos:** dosis de insulina (UI) en forma de bolos, tanto preprandial como bolos correctores.

- **% de insulina basal:** se expresa el porcentaje que supone la insulina basal en cuanto al total de insulina diaria.

- **% de insulina en bolos:** se expresa el porcentaje que supone la insulina en bolos respecto al total de insulina diaria.

- **Factor de sensibilidad a la insulina (FSI):** se expresa en mg/dl, y se define como la disminución de la glucemia en mg/dl al administrar una unidad de insulina de acción rápida correctora en forma de «bolus». Es decir, nos indica el descenso de la glucemia en mg/dl que podemos esperar por cada unidad de insulina que administremos. El FSI se calculó de la siguiente manera: $1800/\text{dosis total de insulina en ISCI diaria}$.

- **«Ratio» de insulina/HC» (también llamado cociente o índice insulina/HC):** la cantidad de insulina necesaria para metabolizar una ración de hidratos de carbono.

Se calculó por la regla del 500 con ajustes en función de los controles postprandiales de los pacientes.

3.4.6 Test psicológicos y de calidad de vida:

DQOL (Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus): es la versión española del cuestionario *Diabetes Quality of Life (DQOL)* (The DCCT Research Group, 1988). Este cuestionario valora calidad de vida, específicamente en personas con DM. La versión española (Millán, y cols., 2002) tiene un total de 43 preguntas y consta de cuatro subescalas: Insatisfacción, Impacto, Preocupación social/vocacional y Preocupación por aspectos futuros. Las respuestas se cuantifican utilizando una escala Likert de 5 respuestas ordinales. Se pasó a los pacientes el test

DQOL, tanto basalmente como a los 6 meses. (330) Anexo 1

Inventario de personalidad de Millon II (Millon Clinical Multiaxial Inventory II o MCMI-II): este instrumento está basado en la teoría de la personalidad de Millon, quien diferencia entre estilos y trastornos de personalidad, aunque también evalúa algunos de los principales síndromes clínicos (DSM-IV). Incluye medidas de validez, deseabilidad, alteración y sinceridad, para una mejor valoración de cada caso. Consta de escalas básicas (esquizoide, fóbica, dependiente, histriónica, narcisista, antisocial, agresiva/sádica, compulsiva, pasivo-agresiva y autodestructiva) que evalúan estilos de personalidad, y escalas de personalidad patológica (esquizotípica, límite, paranoide) que miden trastornos de personalidad graves (Eje II del DSM). También incluye síndromes clínicos (Eje I del DSM) de gravedad moderada (ansiedad, histeriforme, hipomanía, neurosis depresiva, abuso de alcohol, abuso de drogas) y severa (pensamiento psicótico, depresión mayor, trastorno delirante). Una puntuación de tasa base superior a 85 proporciona un fuerte apoyo a la existencia de síntomas patológicos (331). Anexo 2

Escala de satisfacción de la OMS: Validación al español del DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), está compuesta por 13 ítems positivos y 3 ítems negativos valorados de 1 a 5 a través de una escala tipo Likert (332). Anexo 3

Cuestionario de Miedo a las Hipoglucemias (FH-15): es un instrumento de evaluación de miedo a hipoglucemia que consta de 15 ítems evaluados mediante una escala de 5 puntos de Likert. El punto de corte para la escala FH-15 se ha establecido en 28 puntos. (333). Anexo 4

3.4.7 Test de aceptabilidad del sistema:

Test de aceptación del sistema combinado infusor-sensor (modificado del test de Rigla, et al, del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo). Anexo 5

Se pasó a todos los pacientes una encuesta para valoración de la aceptación del dispositivo por el paciente, tolerabilidad, portabilidad y fiabilidad del mismo. Esta encuesta consta de 16 items en forma de afirmaciones y un sistema de respuesta de 5 posibilidades: completamente en desacuerdo, algo en desacuerdo, neutral, algo de acuerdo y completamente de acuerdo.

3.5 Estudio de seguimiento telemático

Tras el estudio principal, decidimos realizar un subestudio para valorar la aplicación de seguimiento telemático en pacientes en tratamiento con terapia combinada ISCI con SMCG-tr.

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes en tratamiento con sistema combinado de infusor y monitorización continua de glucemia, seguidos en las consultas de la unidad de diabetes de la UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional de Málaga.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Tener una DM1 de más de 2 años de evolución.
- Estar en tratamiento con infusor subcutáneo continuo de insulina combinado con monitorización continua de glucemia (SAP) por un periodo de tiempo superior a 1 año de duración.
- Haber firmado el consentimiento informado.

A los pacientes se les proporcionó el glucosímetro **Contour link de Bayer®**, con conectividad con el infusor mediante sistema inalámbrico.

3.5.1 Diseño del estudio

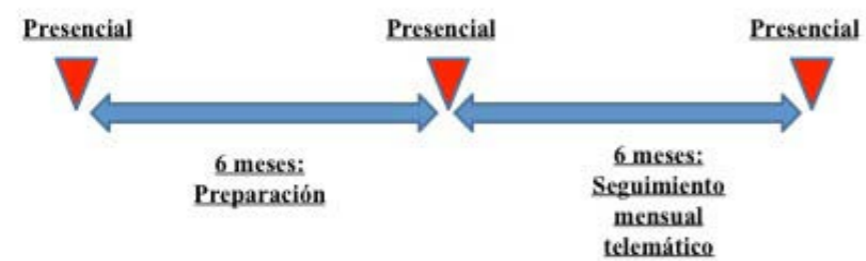
Se programaron 3 visitas presenciales, que se correspondieron a 6 meses antes del comienzo del estudio (pre-basal), justo antes del comienzo del periodo telemático (basal) y a los 6 meses del comienzo del periodo telemático (6 meses).

El estudio se realizó con los pacientes que tras el estudio principal de evaluación

de la adición de un SMCG-tr a tratamiento con ISCI decidieron continuar el tratamiento con infusor de insulina y sensor integrado a tiempo real. Los 15 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión habían sido todos portadores del sistema integrado PRT durante más de un año. En el estudio se realizó el seguimiento presencial habitual durante 6 meses, durante los cuales se entregó a los pacientes el material necesario para realizar las descargas de la información glucémica y para los envíos de las mismas y recibieron la información necesaria para realizarlos. Posteriormente se aplicó el seguimiento telemático durante 6 meses.

En un periodo de 48 h tras el envío los pacientes recibían un correo electrónico informándoles de los cambios terapéuticos sugeridos a la vista de las descargas enviadas. La información acerca de los cambios terapéuticos comprendía desde recomendaciones de ajustes de dosis (cambios tanto en tasa basal como en bolos) a solicitud de realización de más glucemias capilares, recomendaciones nutricionales, recordatorio de actuación ante hipo o hiperglucemias, solicitud de realización de cetonemia en hiperglucemia franca o resolución de cualquier otro problema que pudiera surgir al respecto del control metabólico, el infusor y/o el sensor.

15 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 , con HbA1c inferior a 8 % , en tratamiento con infusor subcutáneo continuo de insulina y sistema integrado de monitorización continua de insulina a tiempo real y total.



Presenciales: Exploración física, Analítica, Evaluación psicológica

Telemática: Control metabólico, Adherencia , Variabilidad glucémica.

FIGURA 49 .- Diseño gráfico del subestudio de Telemática

Durante el periodo de seguimiento mediante telemedicina, los pacientes enviaron mensualmente vía internet utilizando la plataforma Carelink (Medtronic Carelink-Pro, Northridge, CA, USA), la información de infusor subcutáneo de insulina (Paradigm 722, Northridge, CA, USA), el sensor a tiempo real integrado en el infusor (Minilink, Northridge, CA, USA) y el glucosímetro (Bayer Contour meter, Basel, Switzerland).



Figura 50 .- Sistema de telemedicina empleado: SAP con PRT de Medtronic y plataforma Carelink pro.

En las revisiones con consulta presencial se hicieron ajustes terapéuticos y se realizó exploración física de los pacientes con toma de datos de antropometría (peso, talla, perímetro de cintura, IMC, impedanciometría, TA...).

A continuación se presentan varios ejemplos de gráficas tipo recibidas tras envío por los pacientes.

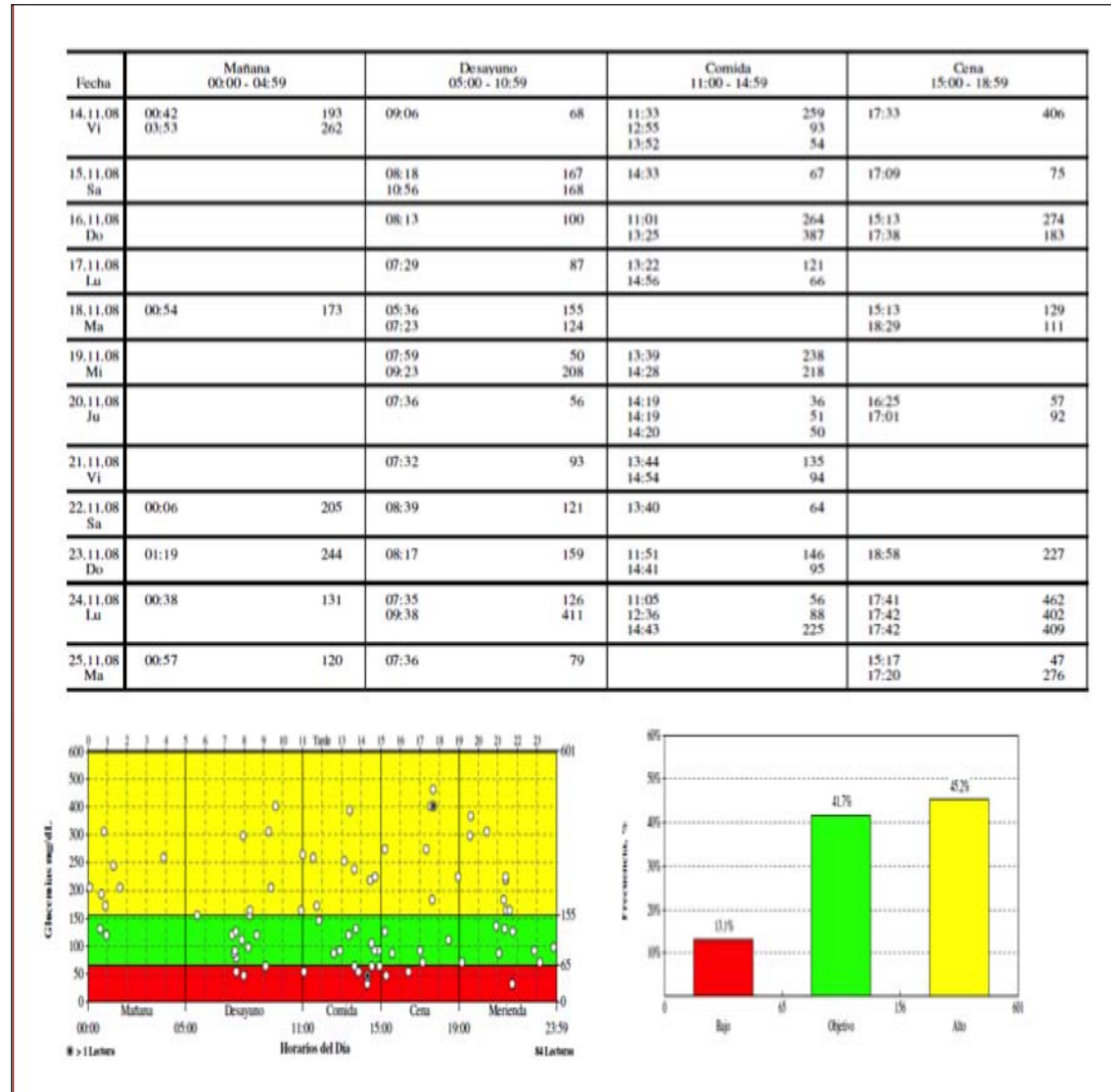


FIGURA 51.- Ejemplo de gráficas. Gráfica modo "diario de autocontroles", gráfica por horarios del día y diagrama de barras con % de controles glucémicos en hiper, normo o hipoglucemia

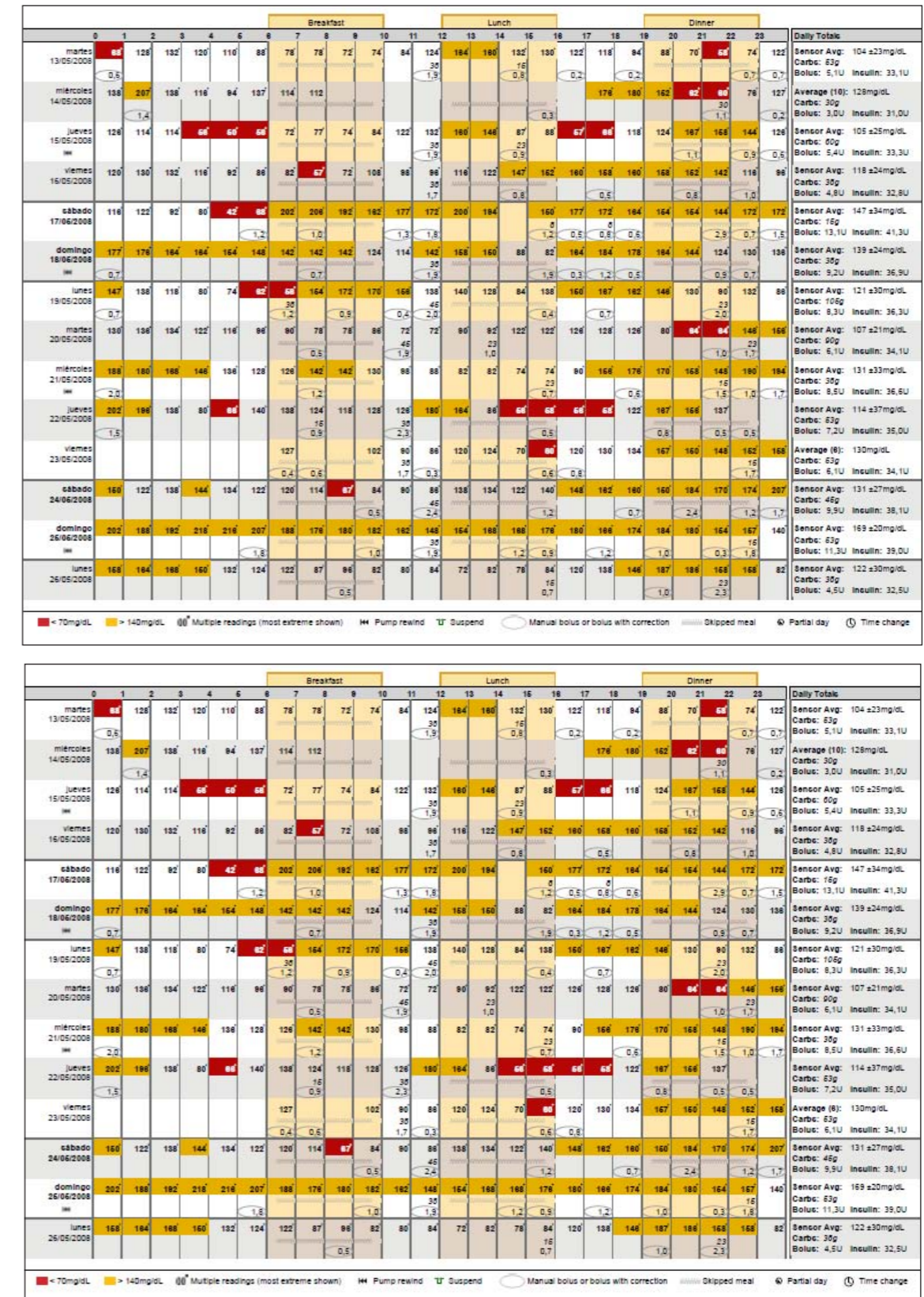


FIGURA 52.- Ejemplo de gráficas tipo. Gráfica del sistema integrado SMCG-tr e ISCI, con datos glucémicos recogidos por el sensor y datos de administración de insulina por ISCI.

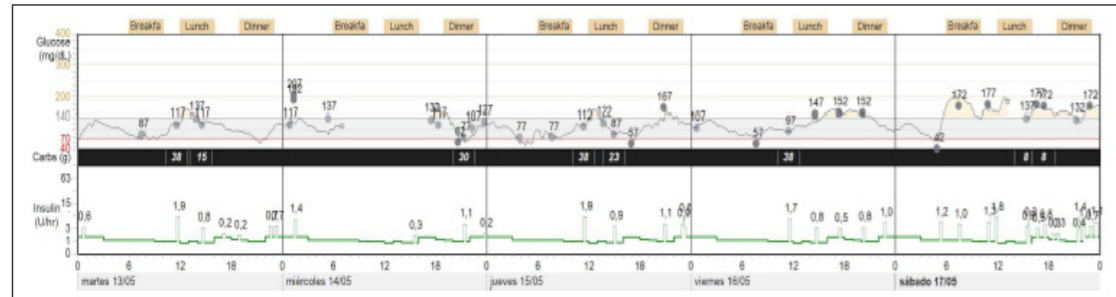


FIGURA 53.-.- Ejemplo de gráficas. Gráfica tipo del sistema integrado SMCG-tr e ISCI, con tasa basal y bolos (ISCI) y gráfico diario de niveles glucémicos captados por el sensor

	13/05	13/05 - 27/05	
Avg BG (mg/dL)	116	128 ± 38	
BG Readings	4	90	6,6/day
Readings Above Target	--	37	2,5/day
Readings Below Target	--	8	0,5/day
Sensor Avg (mg/dL)	103 ± 28	124 ± 32	
Avg AUC > 140 (mg/dL)	0,8	0d 23h	6,0 13d 21h
Avg AUC < 70 (mg/dL)	0,2	0d 23h	0,2 13d 21h
Total Daily Insulin (U)	33,1	35,1 ± 2,8	
Daily Basal (U)	28,0	85%	27,0 80%
Daily Bolus (U)	5,1	15%	7,2 20%
Total Boluses	7	118	7,0/day
Manual Boluses	5	50	3,0/day
Bolus Wizard Events	2	50	3,0/day
With Meals	2	29	1,0/day
With Corrections	2	50	3,3/day
Bolus Wizard Overrides	--	9	0,6/day
Daily Carbs (g)	63	64 ± 26	
Carbs/Bolus Insulin (g/U)	10	7	
Rewind Events	--	4	
Primes	--	7	54,3U

	Glucose Measurements		Bolus Events				
	BG Readings	Sensor Duration (h:mm)	Manual Boluses	Bolus Wizard Events	With Food	With Correction	Bolus Wizard Overrides
martes 13/05/2008	4	23:10	5	2	2	2	
miércoles 14/05/2008	10	13:25	1	3	1	3	
jueves 15/05/2008	7	23:35	2	3	2	3	
viernes 16/05/2008	6	24:00	1	4	1	3	1
sábado 17/05/2008	8	21:45	10	6	2	6	
domingo 18/05/2008	6	23:40	7	3	1	3	
lunes 19/05/2008	9	24:00	2	7	3	6	3
martes 20/05/2008	5	24:00	3	3	3	2	
miércoles 21/05/2008	7	23:45	5	4	2	4	1
jueves 22/05/2008	7	21:45	4	4	2	4	1
viernes 23/05/2008	6	14:30	5	4	2	3	
sábado 24/05/2008	4	24:00	7	3	1	2	1
domingo 26/05/2008	7	24:00	4	6	2	6	1
lunes 26/05/2008	7	23:35	2	3	2	2	1
Summary	6,6/day	309:10	4,1/day	3,9/day	1,3/day	3,5/day	0,6/day

FIGURAS 54-A Y 54-B.-.- Ejemplo de gráficas. Gráfica del sistema integrado SMCG-tr e ISCI, con información referida a ambos componentes del sistema

3.5.2 Variables a estudio y procedimientos de medida

En las diferentes visitas se recogen datos antropométricos y variables de control metabólico, variabilidad glucémica, parámetros de óxido-reducción y calidad de vida.

1.- Datos antropométricos: peso, talla, TA, IMC, perímetro de cintura.

2.- Parámetros de control metabólico: HbA1c, glucemia media.

3.- Parámetros de variabilidad: se evalúa la variabilidad glucémica con el análisis de los diversos factores de variabilidad de que disponemos en la práctica clínica, analizando no sólo parámetros más convencionales de variabilidad, como la desviación estándar (DE) sino también factores de desarrollo más reciente que aportan un plus al permitir expresar y cuantificar riesgo de excursiones glucémicas como por ejemplo HBGI y LBGI, parámetros desarrollados por Kovatchev y cols. para aportar un acercamiento más útil en la estimación del riesgo, basado en aspectos de la variación glucémica para estimar el riesgo de la amplitud y frecuencia de las excursiones de hipo o hiperglucemia.

- MAGE con glucemia capilar.
- MODD (mean of daily difference) con glucemia intersticial .
- DE (del glucómetro y del sensor).
- Medidas de riesgo de valores extremos:

* **HBGI:** high blood glucose index, índice para predecir el riesgo de hiperglucemia. Se obtiene de los datos glucémicos descargados del glucómetro del paciente. Se clasifica según sus valores en riesgo mínimo: $< 5,0$, riesgo bajo: $\leq 5,0 - \leq 10,0$, riesgo medio: $> 10,0 - < =15,0$, riesgo alto: $> 15,0$

* **LBGI:** low blood glucose index , índice predictor del riesgo de hipoglucemia. Se obtiene de los datos glucémicos descargados del glucómetro del paciente. Se clasifica según sus valores en riesgo mínimo: $\leq 1,1$, riesgo bajo: $>1,1 - \leq 2,5$, riesgo medio: $> 2,5 - \leq 5,0$, riesgo alto : $> 5,0$

* **BGRI** (blood glucose risk index): índice combinado de los anteriores.

* **GRADE** (glycemic risk assessment diabetes equation): puntuación que resume el grado de riesgo asociado a un perfil glucémico basado en la glucemia intersticial de

cinco días consecutivos.

4.- Datos de hipoglucemias:

- número de hipoglucemias leves/semana
- episodios de hipoglucemias severas

5.- Información glucémica:

- Del glucómetro:
 - * Media
 - * DE
 - * Porcentaje de glucemias en hiperglucemia (> 140 mg/dl).
 - * Porcentaje de glucemias en normoglucemia (70-140 mg/dl).
 - * Porcentaje de glucemias en hipoglucemia (< 70 mg/dl).
- Del sensor:
 - * Media.
 - * DE.
 - * Porcentaje de tiempo en hiperglucemia (> 140 mg/dl).
 - * Porcentaje de tiempo en hipoglucemia (70-140 mg/dl).
 - * Porcentaje de tiempo en normoglucemia (< 70 mg/dl).
 - * Área bajo la curva por debajo de 70 mg/dl.
 - * Área bajo la curva por encima de 140 mg/dl.

6.- Datos de insulino terapia:

- * Tiempo de uso del sensor.
- * DDI
- * Reparto Basal/bolos
- * Insulina/Kg/d.
- * Número de bolos/día (indicador de adherencia terapéutica).
- * Número de días con menos de 3 bolos /día.

* Porcentaje de bolos (manuales vs. calculadora automática de bolos).

7.- Parámetros de óxido-reducción: medición de isoprostanoide F2 α .

La medición se realizó utilizando método de inmunoanálisis enzimático (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, EEUU)

8.- Evaluación de calidad de vida: a los pacientes se les pasó el DQOL para la valoración de la calidad de vida, con las cuatro subescalas: Insatisfacción, Impacto, Preocupación social/vocacional y Preocupación por aspectos futuros. También se valoró el miedo a la hipoglucemia y el estado ansioso y los rasgos de ansiedad (con el state-trait anxiety inventory form). Igualmente se les pasó el cuestionario de depresión de Beck.

3.6 Evaluación a los 7 años del estudio

A los 7 años de haber realizado el estudio se reevaluó a los pacientes, valorando el tratamiento que estaban utilizando y si habían continuado o no con el SMCG-tr integrado en el infusor. Se evaluó el grado de control metabólico y nuevamente diferentes variables endocrino-metabólicas.

- HbA1c
- En la información obtenida de la descarga del glucosímetro:
 - Glucemia media
 - DE
 - Número de autocontroles diarios
 - % de controles glucémicos en hiperglucemia (>140 mg/dl)
 - % de controles glucémicos en normoglucemia (70-140 mg/dl)
 - % de controles glucémicos en hipoglucemia (< 70 mg/dl)
- Número de hipoglucemias leves/semana
- Número de hiperglucemias >250 mg/dl sin cetonemia/semana

A los pacientes que no estaban empleando el SMCG-tr se les pedía indicar los motivos por los que no lo hacían y qué características requerirían del sistema (aspectos de mejora) para utilizarlo. Se les pasó un cuestionario para valorar estos aspectos con los siguientes items:

No utilizo el sensor porque:

- no me ayuda a mantener mi glucemia en niveles adecuados
- las alarmas son demasiado molestas/engorrosas
- hay importante diferencia entre los datos de glucemia del sensor y los datos

de glucemia capilar

- tengo que llevar otra cánula
- me genera mucho estrés en mi vida diaria
- otros:

Utilizaría el sensor si mejorara:

- su fiabilidad
- su portabilidad
- su precisión
- otros:

Los pacientes tenían que seleccionar el aspecto con el que se identificaran más o en caso de seleccionar varios puntuar por orden de importancia.

3.7 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar y las variables categóricas como proporciones. El contraste de hipótesis se realizó mediante T de Student en el caso de variables continuas con distribución normal, o test no paramétricos (Mann-Whitney o Wilcoxon según grupos independientes o pareados) en el caso de variables continuas que no se ajustaron a la normalidad. Para estudiar la asociación entre variables categóricas, se utilizó el test de X² (o test exacto de Fisher en el caso de existir casillas ≤ 5 casos). Las correlaciones entre variables continuas se analizaron mediante coeficiente de correlación R de Pearson. Para comparar los cambios de proporciones en el tiempo (basal, 3, 6 y 9 meses) se realizó test de McNemar, y para comprobar los cambios en las medias de medias cuantitativas se utilizó ANOVA de medidas repetidas. El rechazo de la hipótesis nula se realizó para dos colas con un error alfa de 0,05. Para todo el análisis estadístico se empleó un software estadístico apropiado .

El cálculo de tamaño muestral se efectuó para detectar una diferencia de 0,5% en HbA1c utilizando una desviación standard de 0,4 un $\alpha = 0.05$ (dos colas), y un poder estadístico del 80%. El tamaño mínimo resultante fue de 25 pacientes por rama (pre-post) , incluyendo el 15% de pérdidas por grupo.

4. Resultados



4.1 Características basales de los pacientes.

Se reclutaron para el estudio 29 pacientes. Se produjeron cuatro abandonos, que podrían ser considerados precoces, tres de ellos en las primeras 4 semanas y otro paciente en los 3 primeros meses, completando el estudio en su totalidad 25 pacientes.

En la distribución por sexos hemos encontrado un predominio del sexo femenino (9/16, con una relación 1,77/1), siendo por tanto varones un 36% y mujeres el 64% restante. La edad media de $35,83 \pm 10,88$ años (15-57 años).

Un 16% de los pacientes (4/25) eran fumadores y la hipertensión arterial como comorbilidad asociada estuvo también presente en 4 casos (16%).

La duración media de la DM1 ha sido de $22,1 \pm 8,8$ años (rango de 8-37 años). En cuanto a la presencia de complicaciones secundarias a la diabetes, 2 pacientes presentaban nefropatía (8%) y 8 retinopatía (32%). Ningún paciente presentaba complicaciones macrovasculares.

En lo que respecta a datos antropométricos, el peso medio en hombres fue de $78,3 \pm 10,5$ Kg con IMC medio de $26,78 \pm 3,36$ Kg/m² y en mujeres el peso medio fue de $70,8 \pm 10,7$ Kg con IMC medio de $28,26 \pm 5,1$ Kg/m²; el IMC medio del grupo de pacientes completo fue de $28,07 \pm 4,55$ Kg/m² (rango de 21,4-36,4 Kg/m²) que equivaldría a sobrepeso grado II, siendo el perímetro de cintura medio de $89,8 \pm 10,3$ cm (rango de 70-111 cm), presentando un 64% de los pacientes (16/25) criterios ATP-III de obesidad central.

Diez pacientes (40%) presentaban sobrepeso en el momento del diagnóstico, con IMC superior a 25 Kg/m², y 6 (24%) tenían IMC mayor de 30 Kg/m² en grado de obesidad.

En cuanto al perfil lipídico, el nivel medio de colesterol total era $168,95 \pm 27,36$ mg/dl (rango de 122-218 mg/dl), siendo los valores medios por fracciones, respectivamente, de $101,17 \pm 20,15$ mg/dl (63,8-150,4 mg/dl) para LDL-colesterol y de $51 \pm 16,86$ mg/dl (21-92 mg/dl) para HDL-colesterol. Los valores medios de triglicéridos fueron $64,04 \pm 34,50$ mg/dl (18-168 mg/dl). De forma global, 14 pacientes (56%) presentaron niveles de colesterol LDL superior a 100 mg/dl.

Valorando los criterios de síndrome metabólico según el ATP-III, de los 25 pacientes hubo 21 (84%) que presentaban síndrome metabólico. Sin embargo, sólo estaban en tratamiento con hipolipemiantes (estatinas) un 40% de los pacientes (n=10) y 4 de ellos con antihipertensivos (16%).

La HbA1c media era $7,6 \pm 0,6\%$ (rango de 6,4- 9,2%), teniendo 14 pacientes(56%) una HbA1c media inferior a 7,5% y 2 pacientes (8%) una HbA1c inferior a 7%.

El tiempo medio de tratamiento con ISCI era, al inicio del estudio, de $2,6 \pm 1,9$ años (rango de 1-8 años), habiendo iniciado todos los pacientes el tratamiento con infusor de insulina en la Unidad de Diabetes del de la UGC del Hospital Regional de Málaga, por tanto con homogeneidad del adiestramiento recibido en cuanto a bases del tratamiento ISCI y manejo de la DM.

Gráfica 1.- Características basales de los pacientes

VARIABLE	VALORES	RANGO
SEXO (V/H)	8/17 - 47,05%/52,95%	
EDAD (años)	$35,59 \pm 10,88$	15-57
DURACIÓN DM (años)	$22,1 \pm 8,8$	8-37
TIEMPO ISCI (años)	$2,6 \pm 1,9$	1-8
RETINOPATÍA	8/25 = 32%	
NEFROPATÍA	2/25 = 8%	
FUMADOR (SÍ/NO)	4/25 = 16%	
HTA (SÍ/NO)	4/25 = 32%	
IMC (Kg/m ²)	$28,07 \pm 4,55$	21,4 - 36,4
LDLc (mg/dl)	$101,1 \pm 20,15$	63,8 - 150,4
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	$64,04 \pm 34,50$	18 - 168
HDLc (mg/dl)	$51 \pm 16,86$	21 - 92

Gráfica 2.- Características basales de los pacientes

VARIABLE	n	%
TABAQUISMO ACTIVO	4	16
HTA	4	15
LDLc ≥ 100 mg/dl	14	56
HDLc $\leq 40/50$ mg/dl	9	36
Tg ≥ 150 mg/dl	1	4
IMC ≥ 25 Kg/m ²	10	40
PC $\geq 102/88$ cm	16	65
SÍNDROME METABÓLICO (ATP-III)	21	84

4.2 Control metabólico y tratamiento insulínico

La HbA1c media fue $7,66 \pm 0,68\%$ (rango de 6,4-9,2%), presentando valores medios inferiores a 7,5% 14 pacientes (56%), inferiores a 7% 2 pacientes (8%) y valores de glicosilada superiores a 8% 7 pacientes (28%).

La dosis diaria total de insulina (DDT) media fue de $53,89 \pm 21,9$ Unidades /24 h (rango de 20,5-120,63), siendo la dosis insulínica media expresada en unidades /kg de peso de $0,72 \pm 0,2$ (rango de 0,37-1,56).

En cuanto a la distribución de la insulina, los pacientes emplearon de media un 56,7% ($29,71 \pm 16,26$ U) en tasa basal y un 43,3% ($22,30 \pm 11,09$ U) en forma de bolos. El 100% de los pacientes empleaban insulina lispro (Humalog $\text{\textcircled{O}}$) en el infusor de insulina.

El factor de sensibilidad (FS) medio fue $38,08 \pm 12,6$ (rango de 14,9-60) y el ratio de carbohidratos medio $1,22 \pm 0,4$ (0,65-2,68). Los pacientes se realizaron un número medio de autocontroles diario de $5,15 \pm 1,60$ (rango de 1,9-8).

En la descarga de datos del glucosímetro la glucemia media registrada fue de $143,42 \pm 20,12$ mg/dl, con DE $70 \pm 12,2$ mg/dl, el porcentaje de controles en rango de hiperglucemia fue de $47,8 \pm 11,7\%$, en normoglucemia de $47,8 \pm 11,7\%$ y en hipoglucemia fue de $17,14 \pm 7,5\%$. El cv de la glucemia fue $48,71 \pm 6,92$.

Los pacientes presentaron una media de $4,76 \pm 4,14$ hipoglucemias leves por semana, con $0,69 \pm 1,22$ episodios de hipoglucemia severa en los 6 meses previos y teniendo un 38% de ellos antecedentes de haber padecido algún episodio de hipoglucemia desapercibida en el año previo. El HYPOscore medio basal fue 475.

Gráfica 3.- Características metabólicas de los pacientes.

VARIABLE	MEDIA	RANGO
AUTOCONTROLES / DÍA	$5,15 \pm 1,60$	1,9 - 8
HBA1C	$7,66 \pm 0,68$	6,4-9,2
DDT (UI/24h)	$53,89 \pm 21,9$	20,5 -120,63
UI iNSULINA/kg /d	$0,72 \pm 0,2$	0,37 - 1,56
BASAL (%)	56,7%	
BOLOS (%)	43,3%	
FS	$38,08 \pm 0,6$	14,9 - 60
Ratio CH	$1,22 \pm 0,4$	0,65 - 2,68

En el registro basal de MCG retrospectivo (SMCG Gold Minimed) el porcentaje de tiempo en hiperglucemia fue $43,77 \pm 11,5\%$, el porcentaje de tiempo en normoglucemia fue $48,45 \pm 11,2\%$ y el porcentaje de tiempo en hipoglucemia fue $7,77 \pm 5,2\%$. La glucemia media fue $149,77 \pm 17,8$ mg/dl, con DE $68 \pm 16,54$ mg/dl.

4.2.1 Resultados tras 3 meses de uso del sensor a tiempo total.

En el registro del sistema de monitorización continua de glucemia añadido al infusor (del sistema SAP), el tiempo medio en hiperglucemia fue del $48,95 \pm 17,1\%$, en normoglucemia de $44,04 \pm 13,3\%$ y en hipoglucemia $7,0 \pm 9,08\%$. La glucemia media fue $142,17 \pm 20,7$ mg/dl, con DE $52,0 \pm 10,2$ mg/dl.

En la descarga de datos del glucosímetro la glucemia media fue de $142,76 \pm 20,7$ mg/dl, con DE de $73,85 \pm 17,6$ mg/dl; el porcentaje de controles en rango de hiperglucemia fue de $44,8 \pm 9,8\%$, $40,1 \pm 8,3\%$ en normoglucemia y $17,03 \pm 7,97\%$ en hipoglucemia. El cv de la glucemia fue $51,2 \pm 7,78$.

En la información recogida del SMCG cerrado con lectura retrospectiva se obtuvieron los siguientes valores: el tiempo en hiperglucemia fue $42,9 \pm 17,2\%$, el tiempo en normoglucemia fue el $49,61 \pm 17,4\%$ y el tiempo en hipoglucemia fue el $7,47 \pm 7,4\%$. La glucemia media fue $148,23 \pm 27,9$ mg/dl, con DE $64,09 \pm 18,33$ mg/d.

4.2.2 Resultados tras 3 meses de uso del sensor a tiempo parcial.

En el SMCG-tr integrado con el infusor el tiempo medio en hiperglucemia fue del $48,64 \pm 17,0\%$, en normoglucemia del $47,32 \pm 14,1\%$ y en hipoglucemia del $4,11 \pm 6,35\%$. La glucemia media fue $142,05 \pm 22,5$ mg/dl, con DE $44,88 \pm 13,41$ mg/dl.

En la descarga de datos del glucosímetro la glucemia media fue $143,3 \pm 20,3$ mg/dl, con DE $65,64 \pm 11,4$ mg/dl, el porcentaje de controles en rango de hiperglucemia fue $44,0 \pm 8,3\%$, en normoglucemia $42,4 \pm 6,9\%$, y en hipoglucemia de $14,99 \pm 7,27\%$. El cv de la glucemia resultó $47,0 \pm 7,14$.

En la información obtenida del SMCG cerrado con lectura retrospectiva se obtuvieron los siguientes valores: el tiempo en hiperglucemia, $45,78 \pm 12,36\%$; el tiempo en normoglucemia, $44,73 \pm 14,2\%$; y, el tiempo en hipoglucemia, $9,47 \pm 11,1\%$. La glucemia media fue $149,77 \pm 17,8$ mg/dl, con DE $68 \pm 16,54$ mg/dl.

4.2.3 Resultados a los 3 meses tras la retirada del sensor a tiempo total.

En la descarga de datos del glucosímetro la glucemia media fue $149,4 \pm 17,08$ mg/dl, con DE $73,29 \pm 13,35$; el porcentaje de controles en rango de hiperglucemia fue $47,3 \pm 9,9\%$, en normoglucemia de $37,8 \pm 9,9\%$, y en hipoglucemia de $14,31 \pm 5,65\%$. El cv de la glucemia era $48,68 \pm 6,25$.

En la información obtenida del SMCG cerrado con lectura retrospectiva se obtuvieron los siguientes valores: el tiempo en hiperglucemia, $46,68 \pm 17,05\%$; tiempo

en normoglucemia, $47,18 \pm 16,4\%$; y, tiempo en hipoglucemia, $7,62 \pm 8,52\%$. La glucemia media fue $152 \pm 24,0$ mg/dl, con DE $57,93 \pm 16,7$ mg/dl.

En lo que se refiere a los datos glucémicos de glucosímetro, como del sensor del sistema combinado infusor-sensor como del sensor cerrado en cuanto a tiempo en normoglucemia, tiempo en hiperglucemia y en hipoglucemias, glucemia media y desviación estándar, sólo se encontraron diferencias significativas en porcentaje de controles en normoglucemia basal-6 meses, evidenciándose un incremento de porcentaje de controles en rango de normoglucemia con el uso del sistema combinado a tiempo parcial frente a basal ($35,7 \pm 9,5$ mg/dl, vs. $42,4 \pm 6,8$ mg/dl) sin que se encontraran diferencias en otros ítems o en otros puntos.

En la Gráfica 4 se presentan los datos citados para el periodo basal, 3 y 6 meses de forma comparada así como la comparación entre los resultados obtenidos. Se representa con asterisco y con el valor de p las probabilidades estadísticamente significativas.

Gráfica 4.- Datos de control glucémico obtenidos de glucosímetro, SMCG y MCG-RT de PRT basal, 3 y 6 meses (significación estadística para $p=0.01$).

	Basal	3 meses	6 meses
Glucosímetros			
% hiperglucemia	$47,8 \pm 11,7$	$44,8 \pm 9,8$	$44,0 \pm 8,3$
% normoglucemia	$35,7 \pm 9,5^*$	$40,1 \pm 8,3$	$42,4 \pm 6,9^*$
% hipoglucemia	$17,14 \pm 7,5$	$17,03 \pm 7,97$	$14,99 \pm 7,27$
Media(mg/dl)	$143,42 \pm 20,12$	$142,76 \pm 20,7$	$143,3 \pm 20,3$
DE (mg/dl)	$70 \pm 12,2$	$73,85 \pm 17,6$	$65,64 \pm 11,4$

	Basal	3 meses	6 meses
CGSM			
%T hiperglucemia	43,77 ± 11,5	42,9 ± 17,2	45,78 ± 12,36
%T normoglucemia	48,45 ± 11,2	49,61 ± 17,4	44,73 ± 14,2
%T hipoglucemia	7,77 ± 5,2	7,47 ± 7,4	9,47 ± 11,1
Media(mg/dl)	149,77 ± 17,8	148,23 ± 27,9	139,7 ± 21,4
DE (mg/dl)	68 ± 16,54	64,09 ± 18,33	59,1 ± 14,6
SMCG-tr/PRT			
%T hiperglucemia		48,95 ± 17,1	48,64 ± 17,0
%T normoglucemia		44,04 ± 13,3	47,32 ± 14,1
%T hipoglucemia		7,0 ± 9,08	4,11 ± 6,35
Media (mg/dl)		142,17 ± 20,7	142,05 ± 22,5
DE (mg/dl)		52,0 ± 10,2	44,88 ± 13,41

*p<0,05

Se observa cierta tendencia a mejores registros con el uso del sensor, con menores tiempos en hiperglucemia e hipoglucemia así como mayores tiempos en normoglucemia. Asimismo, se observan cierta reducción de la media y de la DE aunque no alcanzan significación estadística ninguno de estos cambios (salvo porcentaje de controles en rango de normoglucemia 6 meses vs. basal).

A los 9 meses, es decir tras 3 meses sin uso de sensor combinado con el infusor, los diferentes parámetros sufren de nuevo cierto deterioro (que no alcanza significación estadística), con elevación de glucemia media y DE e incrementos de porcentajes de tiempo en hiperglucemia, hipoglucemia y descenso del tiempo en normoglucemia

4.2.4 Cambios en HbA1c.

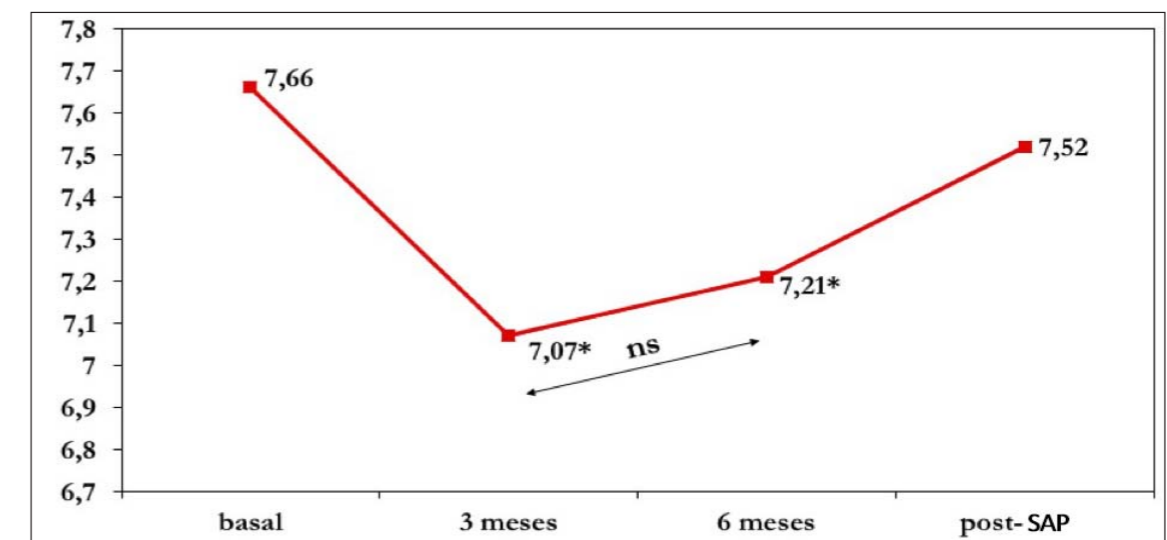
La HbA1c media fue, respectivamente: basal, 7,66 ± 0,68%; a los 3 meses, 7,07 ± 0,60%; a los 6 meses, 7,21 ± 0,66%; y, a los 9 meses (3 meses tras retirada del sistema SAP), 7,52 ± 0,54%.

Hay diferencias significativas en la HbA1c de 3 meses respecto a basal, en la HbA1c de 6 meses respecto a la basal y post-SAP (9 meses) respecto a la de 3 y 6 meses. No hay diferencias significativas en la HbA1c de los 9 meses (post-SAP) con HbA1c basal ni en los valores a los 6 meses versus 3 meses.

Se produjo por tanto una reducción de HbA1c basal a los 3 meses de 0,57%, estadísticamente significativa y a los 6 meses de 0,42%, también con significación estadística.

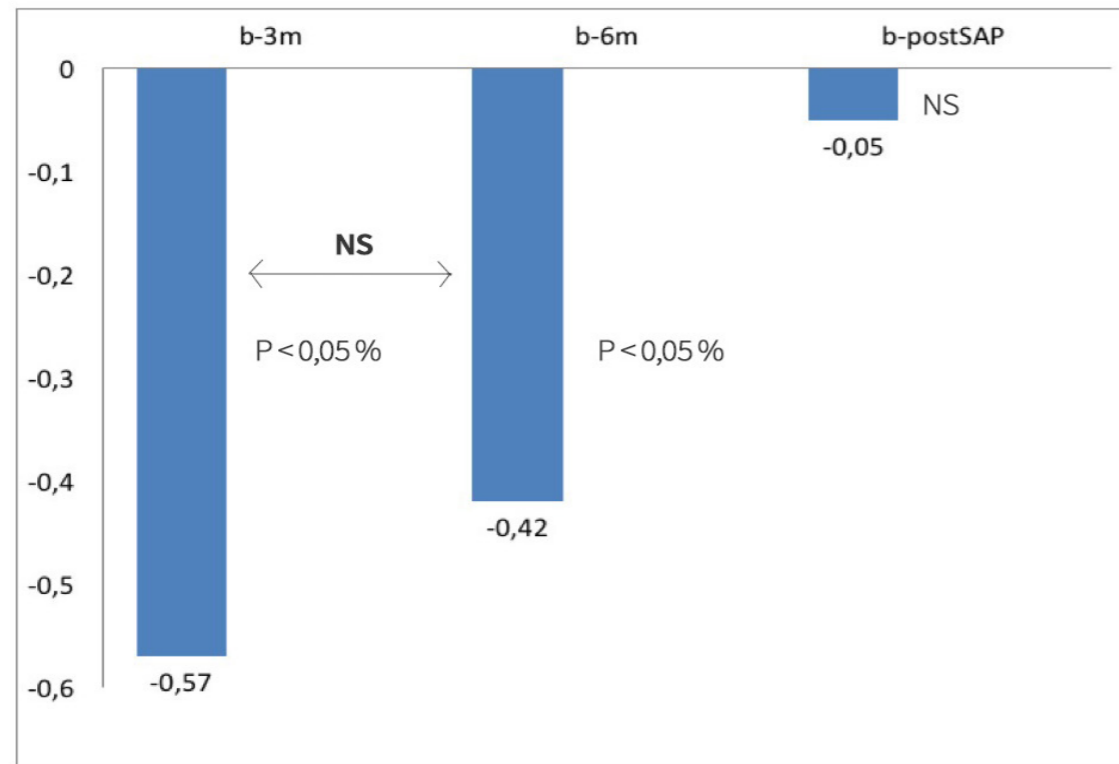
Entre la HbA1c basal y post SAP hubo una diferencia de 0,05% (sin significación estadística), pudiéndose por tanto observar una vuelta de los niveles de HbA1c tras el uso del sistema a los valores previos a su instalación.

Gráfica 5.- Evolución de la HbA1c



*p<0,05 respecto a basal

Gráfica 6.- Diferencias de HbA1c

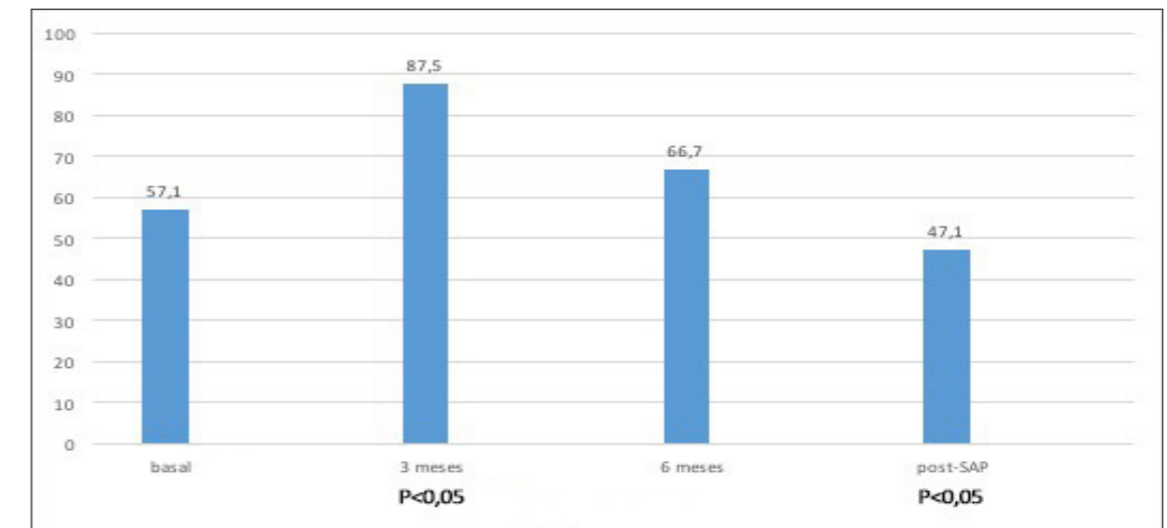


En cuanto pacientes con niveles de HbA1c inferior a 7,5%, basalmente fueron 14 (56%), a los 3 meses con utilización del sistema combinado de infusor-sensor a tiempo completo fueron 22 (88%), a los 6 meses utilizando el sistema SAP a tiempo parcial fueron ya 16 (64%) y tras retirada del sistema y volver de nuevo al uso de infusor únicamente 12 (47,1%). Estos cambios fueron estadísticamente significativos sólo entre 3 meses y postPRT (p=0,031).

El porcentaje de pacientes con niveles de HbA1c inferior a 7% también se modificó con una evolución similar, presentando ese grado de control metabólico basalmente dos pacientes (8%), a los 3 meses 11 pacientes (44%), a los 6 meses 8 pacientes (32%) y 3 meses post SMCG-tr 3 pacientes (12%). Estos cambios fueron estadísticamente significativos comparando basal con 3 meses (p=0,004), basal con 6 meses (p=0,031), entre 3 meses y post-PRT (p=0,031) y entre 6 meses y post-PRT

(p=0,05). No hubo diferencias significativas entre 3 y 6 meses ni entre basal y postPRT.

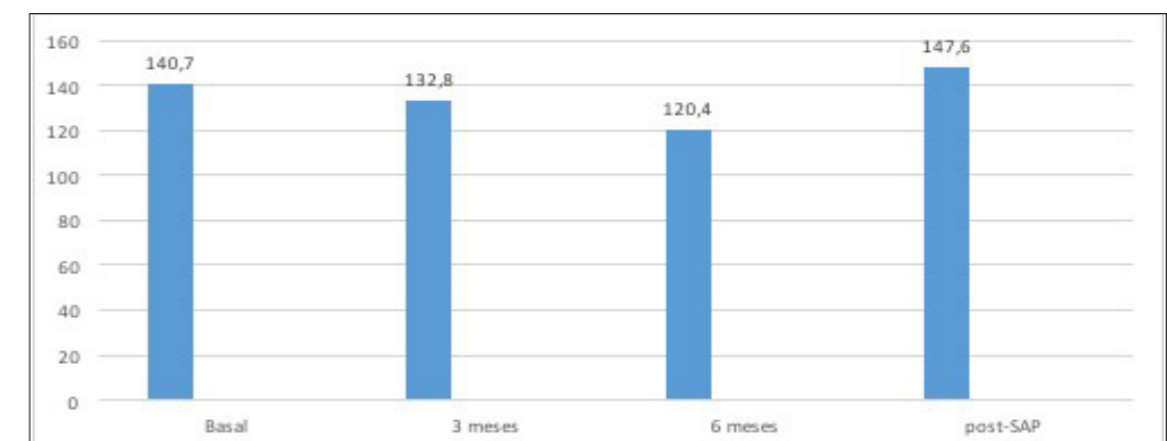
Gráfica 7.- Porcentaje de pacientes con HbA1c<7,5%



4.2.5 Variabilidad glucémica

No se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los parámetros de variabilidad estudiados, si bien se observó una cierta reducción de MAGE con el uso de sensor combinado e incremento de nuevo con la retirada del sensor (post- SAP), siendo estos valores $140,7 \pm 53,91$, $132,8 \pm 49,03$, $120,4 \pm 37,92$ y $147,6 \pm 21,39$, sin objetivarse entre los distintos puntos diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 8.- Evolución de MAGE



Gráfica 9.- Evolución de parámetros de variabilidad glucémica

	BASAL	3m	6m	9m
MAGE	140,7 ± 53,91	132,8 ± 49,03	120,4 ± 37,92	147,6 ± 21,39
CV	48,05 ± 6,87	50,54 ± 8,46	47,73 ± 5,37	49,01 ± 6,54
DE glucosímetro	70 ± 12,2	73,85 ± 17,6	65,64 ± 11,4	73,29 ± 13,35
DE SMCG	68 ± 16,5	64,09 ± 18,3	59,1 ± 14,6	57,93 ± 16,7
DE SMCG-tr	----	52,0 ± 10,2	44,88 ± 13,4	-----

4.2.6 Análisis de Hipoglucemias

No hubo diferencias significativas entre el número de hipoglucemias leves por semana en los diferentes periodos. Hubo mejoría estadísticamente significativa en la incidencia de hipoglucemias severas entre 3 meses y basalmente (p=0,03).

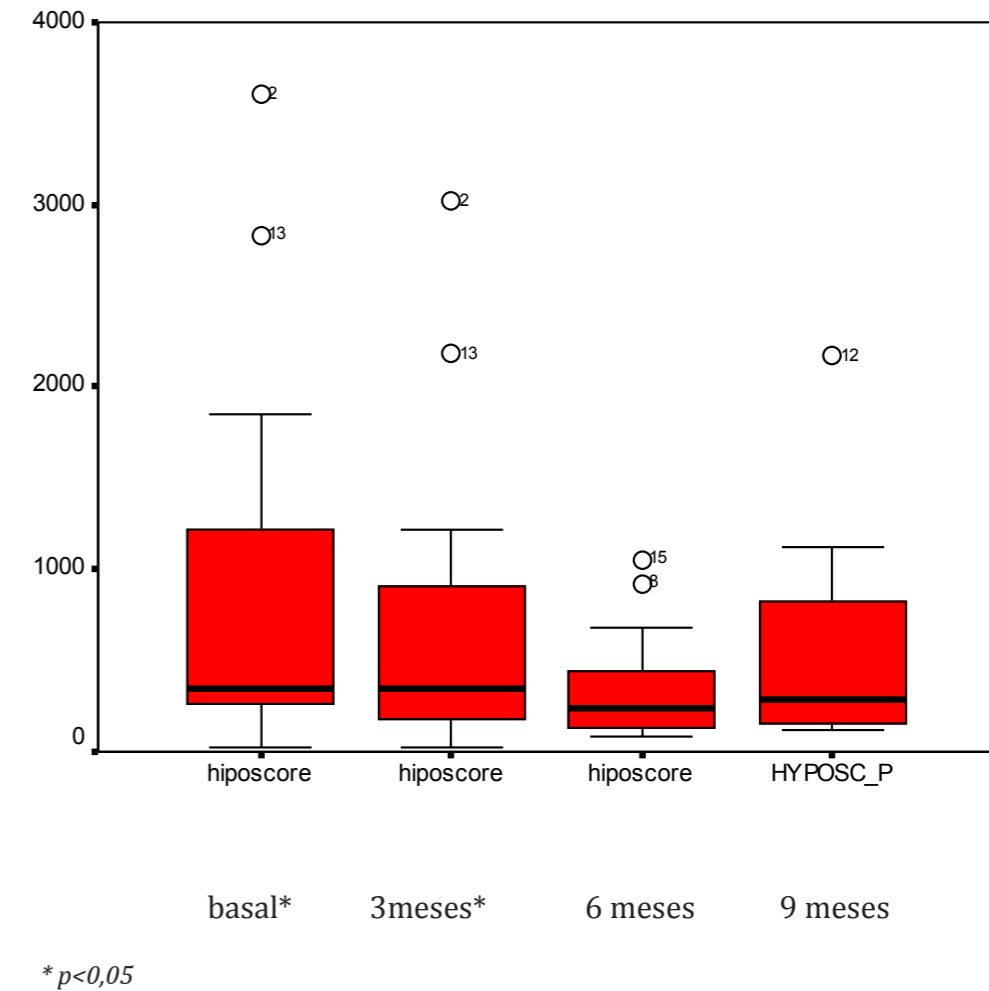
En lo que se refiere al HYPOscore, encontramos diferencias significativas en esta puntuación sólo entre los valores basal y tras 3 m.

Gráfica 10.- Evolución de parámetros de evaluación de hipoglucemias

	Basal	3 meses	6 meses	9 meses
HG leves/sem	4,7 ± 4,1	4,7 ± 3,2	4,1 ± 2,7	3,3 ± 2,5
HG graves/3m	0,72 ± 1,2*	0,09 ± 0,3*	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,7
HYPOscore	475 ± 326,2*	372 ± 315,6*	352 ± 418	379 ± 392

*p<0,05

Gráfica 11.- Evolución del HYPOscore



4.2.7 Otros parámetros

No se objetivaron diferencias significativas en número de autoanálisis/día ni en la dosis de insulina ni en la distribución de la misma en basal-bolos. No se produjeron cambios significativos en peso o IMC. Hubo un decremento significativo de los episodios de cetosis basal versus 3 meses. Estos datos se recogen en la tabla que se expone a continuación, en la Gráfica 12, donde se representan con asterisco las probabilidades estadísticamente significativas.

GRÁFICA 12.- Esquema de incidencia de hipoglucemias y número de autoanálisis al día en función de la secuencia temporal del estudio.

VARIABLE	Basal	3 meses	6 meses	9 meses
Autoanálisis/ día	5,1 ± 1,6	4,8 ± 1,4	5,3 ± 1,4	4,3 ± 1,3
Basal/24h	29,71 ± 16,26	29,99 ± 16,33	28,16 ± 10,47	31,36 ± 17,58
Bolos/24h	22,3 ± 11,09	23,0 ± 12,49	21,44 ± 13,54	21,67 ± 10,71
Cetosis/3m	0,19 ± 0,4*	0 ± 0*	0,1 ± 0,3	0,05 ± 0,2
UI/Kg/Día	0,72 ± 0,27	0,72 ± 0,29	0,67 ± 0,17	0,74 ± 0,2
DDI/24 h	52,45 ± 22,56	48,40 ± 16,47	53,27 ± 24,6	53,04 ± 22,9

* $p < 0,05$

4.3 Tests psicológicos de personalidad y de calidad de vida

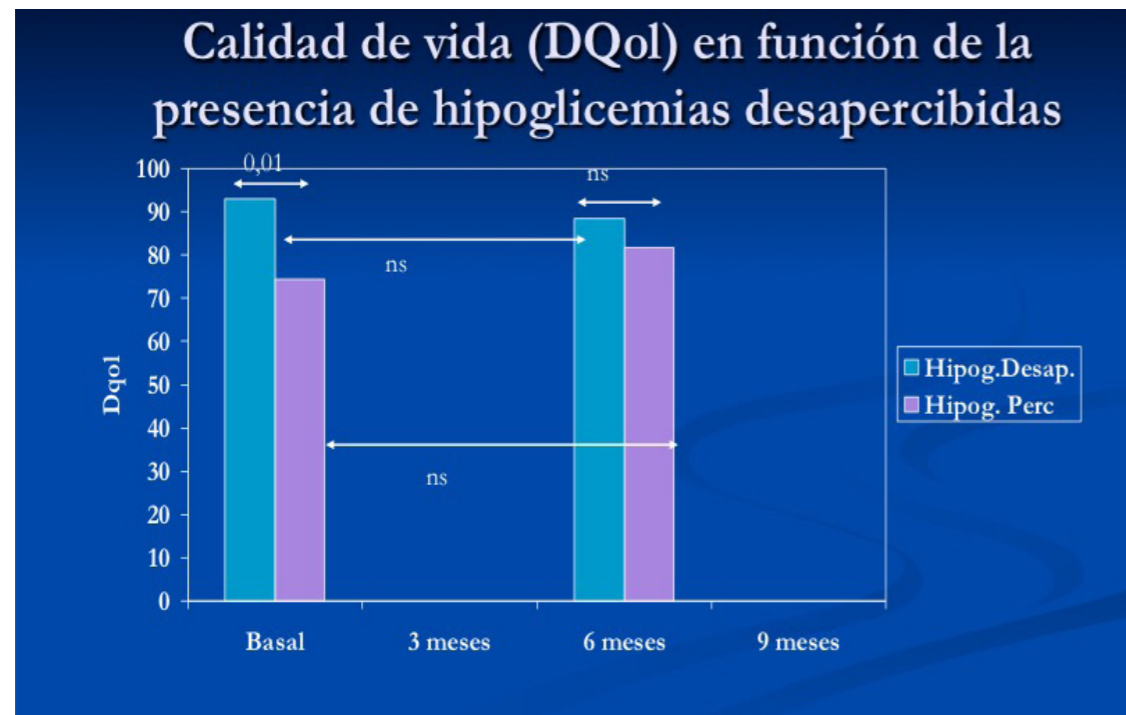
Respecto a los resultados obtenidos del test DQOL, en ninguno de sus apartados hubo diferencias significativas con el uso del sistema integrado de infusor con SM-CG-tr, por tanto no se evidencian cambios significativos en calidad de vida.

Gráfica 13.- Evaluación DQOL basal y 6 meses

PARÁMETROS DE ENCUESTA DQOL	BASAL	6 MESES
DQOL	81,6 ± 21,12	84,4 ± 20
■ SATISFACCIÓN	29,8 ± 10,2	31,7 ± 8,8
■ IMPACTO	30,6 ± 6,8	31,5 ± 7,2
■ PREOCUPACIÓN SOCIAL	11,9 ± 3,7	12,1 ± 4
■ PREOCUPACIÓN FUTURA	9,15 ± 2,1	9 ± 2,2

Cuando se evaluó concretamente el subgrupo de pacientes con hipoglucemias desapercibidas, aunque no hubo mejora estadísticamente significativa si se apreció que basalmente estos pacientes tenían peor calidad de vida respecto a los pacientes con adecuada percepción de hipoglucemias y a los 6 meses no sin que había diferencias estadísticamente significativas intergrupos.

Gráfica 14.- Calidad de vida (DQol) en función de la presencia de hipoglucemias desapercibidas



Sí que se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el miedo a hipoglucemia (FH-15), con reducción de los niveles a los 6 meses respecto a basales ($32,72 \pm 10,28$ vs. $36,25 \pm 9,14$, $p = 0,006$), de igual forma, aunque no alcanzó significación estadística se apreció cierta reducción de la prevalencia (punto de corte 28) a los 6 meses frente a basal (66,7% vs. 85%).

La valoración general del sistema por parte de los pacientes es de satisfacción con un porcentaje elevado de valoraciones positivas en los distintos ítems.

1. **El uso del sensor-infusor ha sido muy útil.** El 55,6% afirmó estar completamente de acuerdo y el 27,8% algo de acuerdo. Por tanto, el 83,4% de los pacientes reconocieron que el sistema integrado había sido de utilidad.

2. **El uso del sensor-infusor ha sido muy sencillo.** Sólo un 11,2% refirió estar en desacuerdo con esta afirmación. El 88,8% de los pacientes afirmó estar de acuerdo

(38,8% algo de acuerdo y 50% completamente de acuerdo).

3. **El uso del sensor-infusor ha sido muy engorroso.** El 38,9% de los pacientes dijo estar de acuerdo en este punto. El 44,4% discreparon y un 16,7% se declaró neutral.

4. **El uso del sensor-infusor ha aumentado mi nivel de seguridad.** El 50% de los pacientes refirió estar completamente de acuerdo y un 27,8% algo de acuerdo. Globalmente un 77,8% se sintió más seguro con el SMCG.

5. **El uso del sensor-infusor ha evitado que tuviera hipoglucemias.** El 33,3% afirmó estar completamente de acuerdo e igual porcentaje algo de acuerdo.

6. **El uso del sensor-infusor ha hecho que algunas hipoglucemias fueran menos importantes.** El 44,4% estuvo completamente de acuerdo y un 38,9% algo de acuerdo con esta afirmación.

7. **El uso del sensor-infusor me ha permitido corregir con bolus extras si ha hecho falta.** El 55,6% de los pacientes contestó que estaba completamente de acuerdo y un 33,3% algo de acuerdo.

8. **El uso del sensor-infusor me ha proporcionado información útil para controlar la glucosa.** El 45% de los pacientes estuvo completamente de acuerdo. El porcentaje global de pacientes de acuerdo con esta afirmación fue 95%.

9. **El uso del sensor-infusor es muy útil para evitar el efecto de un posible olvido en una dosis de insulina.** El 55,6% estuvo completamente de acuerdo y un 33,3% algo de acuerdo.

10. **Ha habido discordancias entre los datos proporcionados por el sensor-infusor y los del glucómetro.** El 38,9% de los pacientes estuvo completamente de acuerdo y un 44,4% de los pacientes algo de acuerdo. En total 83,3% de los pacien-

tes referieron discordancia de datos.

11. **Las discordancias entre el sensor-infusor y el glucómetro han sido en ocasiones potencialmente peligrosas.** Las discordancias de datos glucémicos no fueron percibidas como peligrosas en la mayoría de los pacientes, ya que el 55,6% de los pacientes refirió estar en desacuerdo con esta afirmación (de acuerdo un 38,9%).

12. **El uso del sensor-infusor es muy útil cuando tengo que adaptar el tratamiento a situaciones especiales (ejercicio, comidas extra, retrasos en las horas de las comidas...).** Un 94,4% de los pacientes dió su conformidad a esta afirmación.

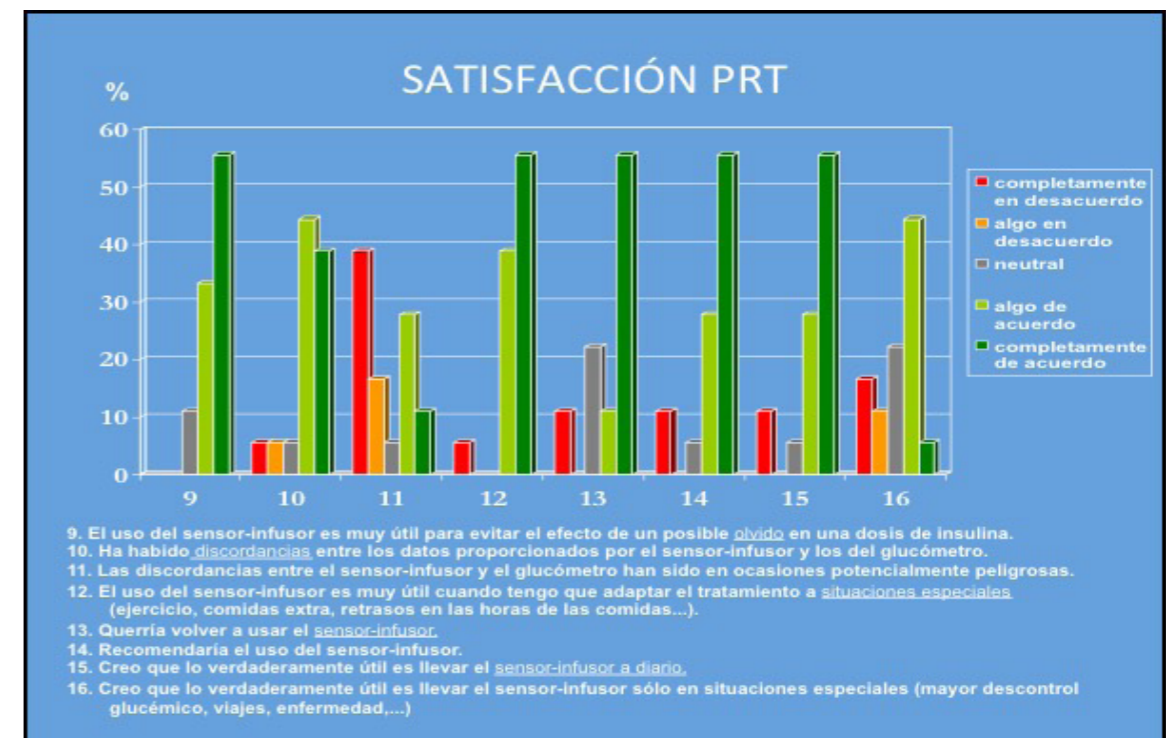
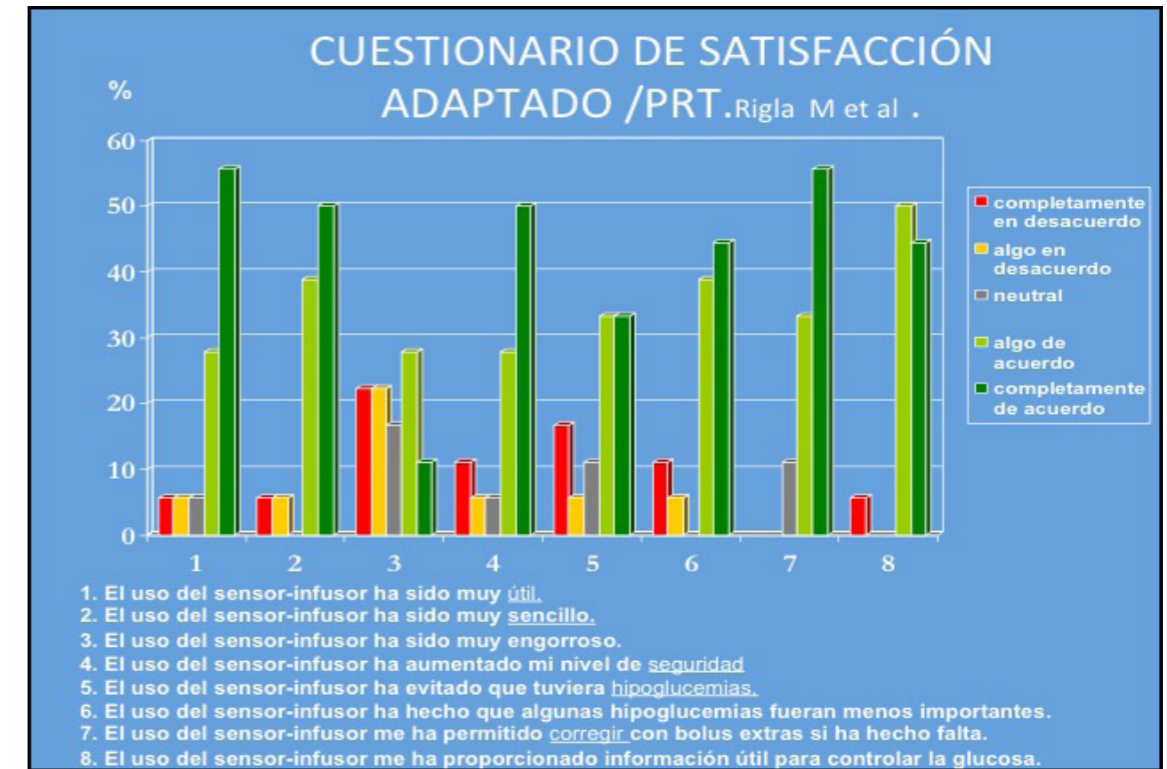
13. **Querría volver a usar el sensor-infusor.** El 55,6% refirió estar completamente de acuerdo y un 11,1% algo de acuerdo.

14. **Recomendaría el uso del sensor-infusor.** La mayor parte de los pacientes estuvo completamente de acuerdo (55,6%) o algo de acuerdo (27,8%).

15. **Creo que lo verdaderamente útil es llevar el sensor-infusor a diario.** El 66,6% de los pacientes refirió estar de acuerdo.

16. **Creo que lo verdaderamente útil es llevar el sensor-infusor sólo en situaciones especiales (mayor descontrol glucémico, viajes, enfermedad...).** Un 27,8% estuvo en desacuerdo con esta afirmación, mientras que el 50% afirmó estar de acuerdo.

Gráficas 15-A y 15-B.- Resultados en diagramas del Cuestionario de Satisfacción



4.4 Evaluación de adherencia a SAP

Tras 6 meses de tratamiento con sistema integrado ISCI junto a MCG-TR (PRT®) y un periodo de 3 meses en tratamiento con ISCI sólo, sin sensor adicional, 15 pacientes expresaron su deseo de continuar con el tratamiento y 10 pacientes lo abandonaron, continuando tratamiento con ISCI sin MCG-tr.

Se intentó valorar una vez comprobado qué pacientes quisieron continuar con el sistema integrado de infusor-sensor y los rasgos de personalidad que pudieran ser predictivos de adherencia y cumplimiento terapéutico del sistema. Para ello se utilizó el inventario de personalidad de Millon II (Millon CLinical Multiaxial inventory II o MCMI-II).

Se encontraron diferencias significativas, en algunas de las escalas del cuestionario MCMI-II, entre los pacientes con DM1 que decidieron continuar con un tratamiento intensivo de insulina (ISCI) más sistema integrado MCG-TR (PRT®) y los que decidieron abandonarlo.

Los pacientes que decidieron no continuar con el tratamiento combinado SAP presentaron puntuaciones más altas en los estilos de personalidad «histrionismo» ($p= 0,001$), «narcisismo» ($p= 0,029$) y «agresividad» ($p= 0,026$), así como en el síndrome clínico de gravedad moderada denominado «abuso de drogas» ($p= 0,011$).

Además, los pacientes que decidieron abandonar el tratamiento con SMCG-tr presentaron un nivel de HbA1c a los 6 meses más elevado ($7,60 \pm 0,53\%$) que el grupo de pacientes que decidieron continuar ($7,02 \pm 0,58\%$), $p=0,049$. Inicialmente no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que decidió continuar y el que abandonó el uso del SMCG-tr ($7,38 \pm 0,57$ versus $7,98 \pm 0,7$) si bien es cierto que el grupo que continuó tuvo una menor HbA1c casi alcanzando

significación estadística ($p= 0,06$).

No se apreciaron diferencias significativas en el descenso de HbA1c a los 3 meses entre ambos grupos; a los 6 meses hay una tendencia a una reducción mayor en el grupo que continuó con el sensor (reducción de $6,72 \pm 1,92\%$ vs. $3,35 \pm 2,24\%$), si bien este dato no alcanzó significación estadística ($p=0,08$).

También la HbA1c a los 9 meses fue inferior en el grupo que decidió continuar con el SMCG-tr frente al que abandonó su uso ($7,37 \pm 0,18\%$ vs. $7,7 \pm 0,18\%$), aunque estas diferencias no alcanzaron relevancia estadística. Asimismo, se constataron diferencias significativas entre ambos grupos en la escala de satisfacción tras 6 meses de tratamiento. Los pacientes que abandonaron en SMCG-tr se mostraron menos satisfechos con el tratamiento ($p= 0,001$) que los pacientes que decidieron continuar.

Se intentó, por tanto, evaluar si la adherencia al tratamiento SAP permitía diferenciar a los pacientes con DM1 en función de tres tipos de variables: estilos de personalidad, satisfacción con el tratamiento y control glucémico. De este modo, se evidenció que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que continuaron el tratamiento y los que lo abandonaron en función de dichas variables.

En cuanto a personalidad, los pacientes que abandonaron el tratamiento presentaron puntuaciones más altas en «histrionismo», «narcisismo», «agresividad» y en «abuso de drogas»; en cuanto a satisfacción con el tratamiento se mostraron más insatisfechos con el mismo y en cuanto a control glucémico estos pacientes presentan niveles más elevados de HbA1c tanto basal, como a los 3, 6 y 9 meses (aunque sólo alcanzó significación estadística a los 6 meses).

No hubo diferencias entre los pacientes que decidieron continuar y los que aban-

donaron en cuando a número de autocontroles diarios, episodios de hipoglucemias leves o graves u otros parámetros.

En cuanto a la edad, de los 4 abandonos 3 fueron pacientes menores de 25 años, de igual forma, 3 pacientes adolescentes completaron el protocolo del estudio pero no desearon continuar el tratamiento con SMCG-tr.

4.5 Resultados del estudio de evaluación de la aplicabilidad del seguimiento telemático en pacientes en tratamiento con el sistema infusor-sensor.

De los 15 pacientes inicialmente seleccionados para participar en el estudio, 2 se perdieron, una por planificación de gestación y otro por dificultades para el manejo de los dispositivos de telemedicina y las descargas y envíos.

La edad media de los pacientes era $40,5 \pm 8,4$ años , siendo 7 mujeres (46,6%) y 8 hombres (53,3%).

La duración media de la diabetes era de $21,9 \pm 6,3$ años y la HbA1c basal era de $7,4 \pm 0,4\%$.

Gráfica 16.- Características de los pacientes previas a la inclusión en el estudio

Características basales	Media (DE)
Sexo M/H (%)	8/7 (53,3%/46,6%)
Edad, años	$40,5 \pm 8,4$
Duración de la diabetes, años	$21,9 \pm 6,3$
HbA1c basal%	$7,4 \pm 0,4$

4.5.1 Cambios endocrino-metabólicos

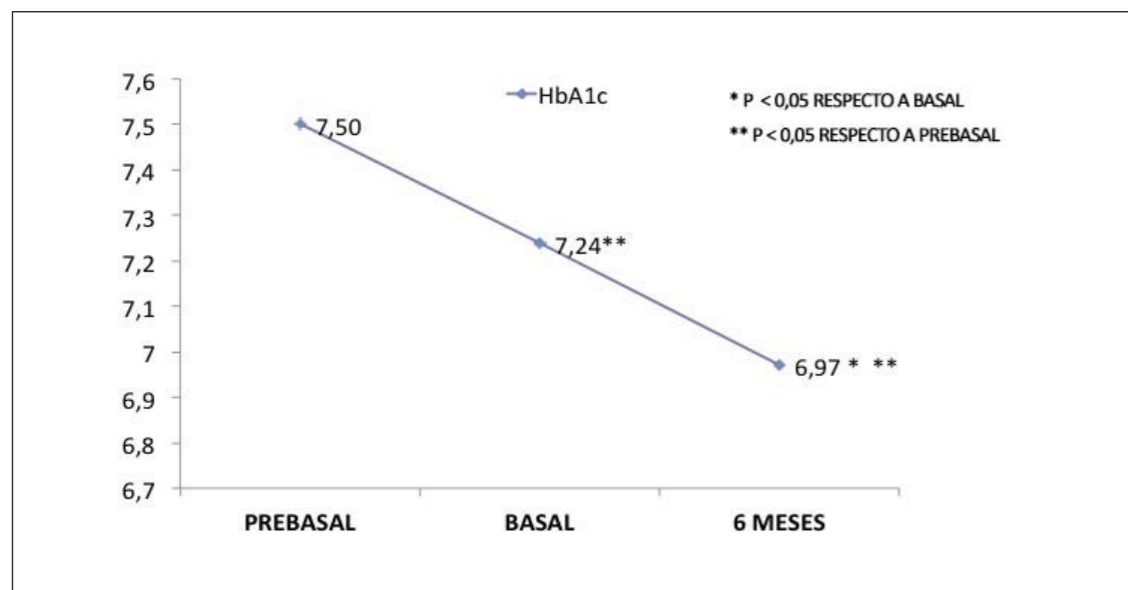
En la gráfica 17 se exponen diferentes parámetros de control metabólico en los distintos puntos temporales de evaluación (prebasal: 6 meses previos de visita presencial, basal y 6 meses: tras el seguimiento telemático).

Gráfica 17.- Grado de adherencia terapéutica y control metabólico

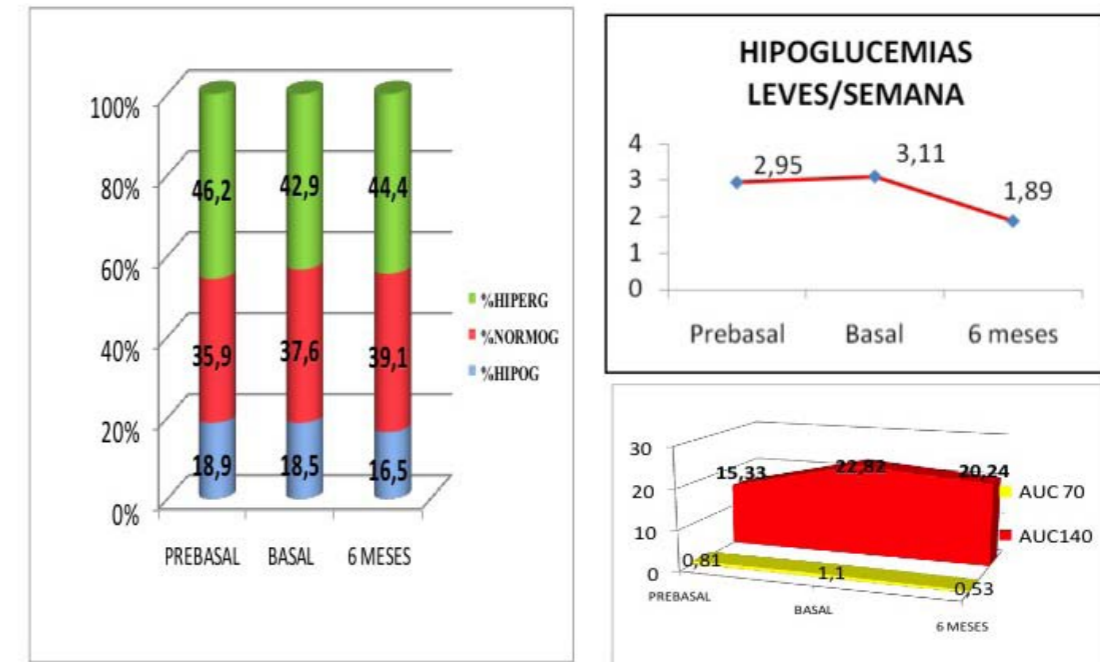
PARÁMETROS	Prebasal	Basal	6 meses	P*
HbA1c	7,50 ± 0,59	7,24 ± 0,58	6,97 ± 0,49	0,011
Tiempo en hipoglucemia%	13,9 ± 9,4	18,4 ± 13,1	16,5 ± 10,9	NS
Tiempo en hiperglucemia%	46,1 ± 11,9	42,9 ± 17,3	44,3 ± 15,4	NS
Hipoglucemias leves/semana	4,4 ± 3,0	4,3 ± 3,2	3,2 ± 1,9	NS
AUC < 70 mg/dl	0,81 ± 0,81	0,83 ± 1,12	0,53 ± 0,66	NS
AUC > 140 mg/dl	15,3 ± 8,3	22,8 ± 8,1	20,2 ± 10,4	0,006 ◇
Nº autocontroles/día	5,1 ± 1,4	5,8 ± 1,3	6,2 ± 2,0	0,034
Tiempo con el sensor (horas/día)	14,2 ± 4,8	16,2 ± 4,1	14,3 ± 5,5	NS
Días con menos de 3 bolos	2,8 ± 4,4	3,1 ± 4,9	4,4 ± 7,5	NS

* diferencia entre valores prebasal y 6 meses; ◇ diferencia entre valores prebasal y basal

Gráfica 18.- Evolución de HbA1c



Gráfica 19.- Control metabólico



Como se puede apreciar en las gráficas 18 y 19, hubo una reducción significativa en la HbA1c a los 6 meses respecto a la HbA1c prebasal y respecto a la basal. No hubo, sin embargo, cambios significativos en tiempo en hipoglucemia, hiperglucemia o normoglucemia, en el número de hipoglucemias leves semanales o en el área bajo la curva inferior a 70 mg/dl o superior a 140 mg/dl, en eventos de hipoglucemia severa o de cetosis en 6 meses.

En lo que respecta a la adherencia, no hubo cambios significativos en el tiempo medio diario de uso del sensor ni en el número de días con omisión de bolos (nº de bolos < 3/día) en número de bolos día o en la proporción de bolos manuales vs. bolos sugeridos por la CAB del infusor.

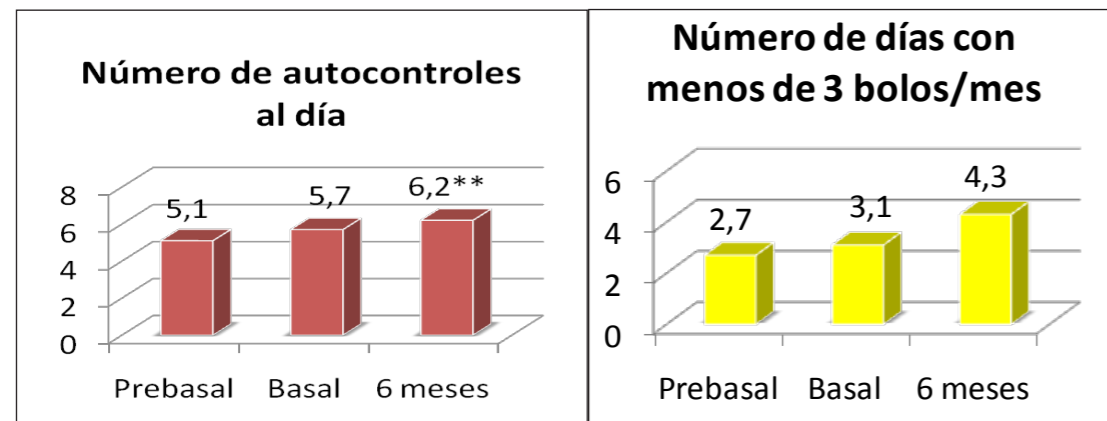
En cuanto a automonitorización glucémica, el número de autocontroles diarios se incrementó significativamente en la visita de 6 meses respecto al prebasal.

En lo que respecta a insulino terapia hubo una reducción en la dosis de insulina

por kilo de peso y un incremento significativo del FS a los 6 meses respecto a basal y prebasal y R HC a los 6 meses respecto a prebasal.

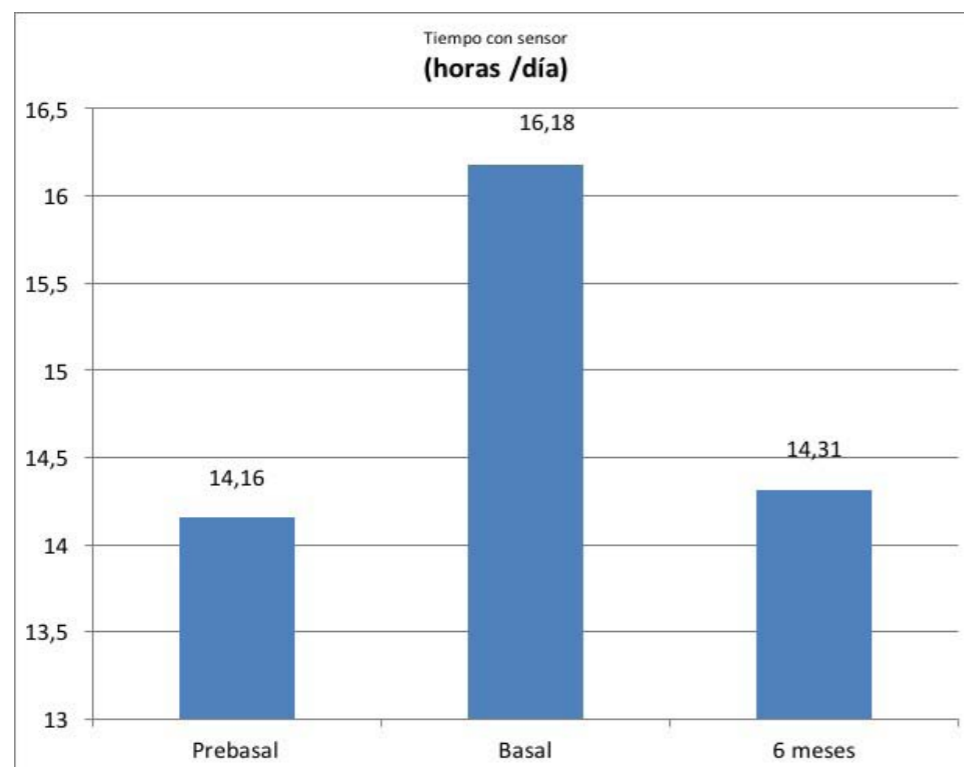
No se produjeron modificaciones significativas en el peso corporal a lo largo del estudio.

Gráfica 20.-Gráficas de adherencia (AAGC y bolos)



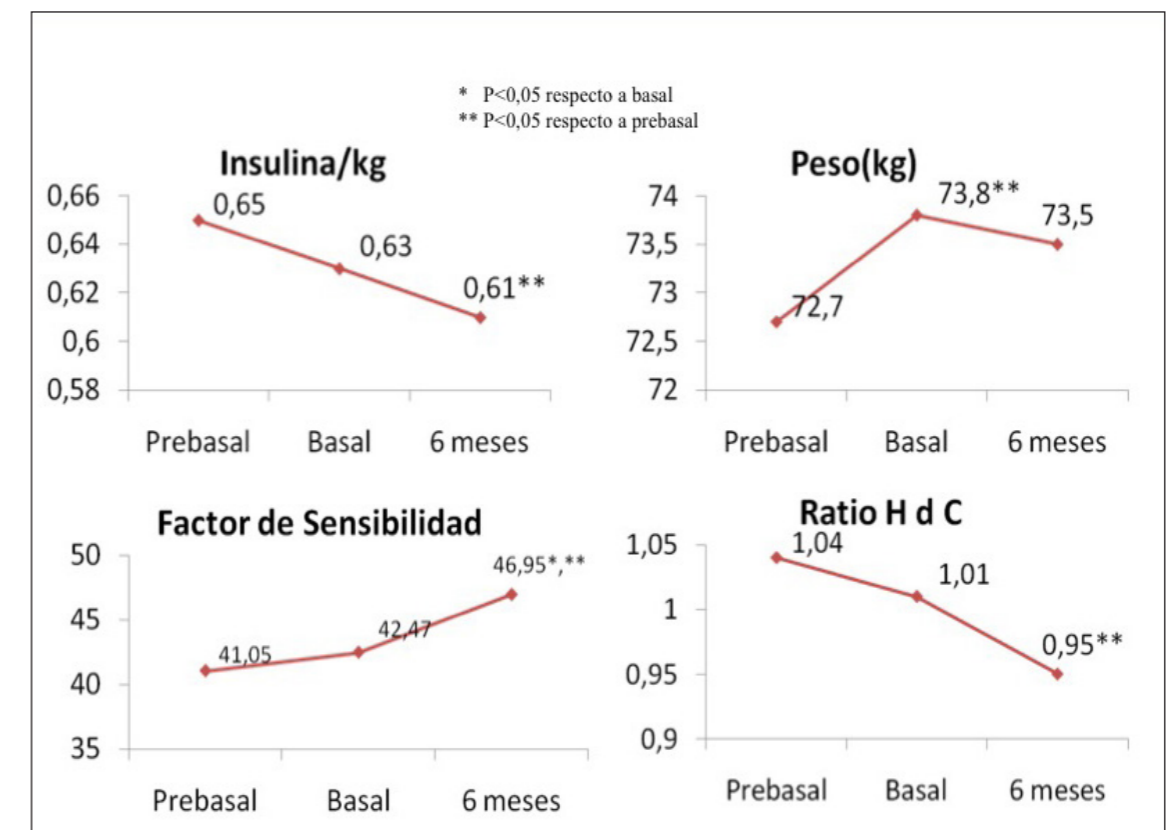
** p<0,05 respecto a prebasal

Gráfica 21.- Tiempo de uso de sensor



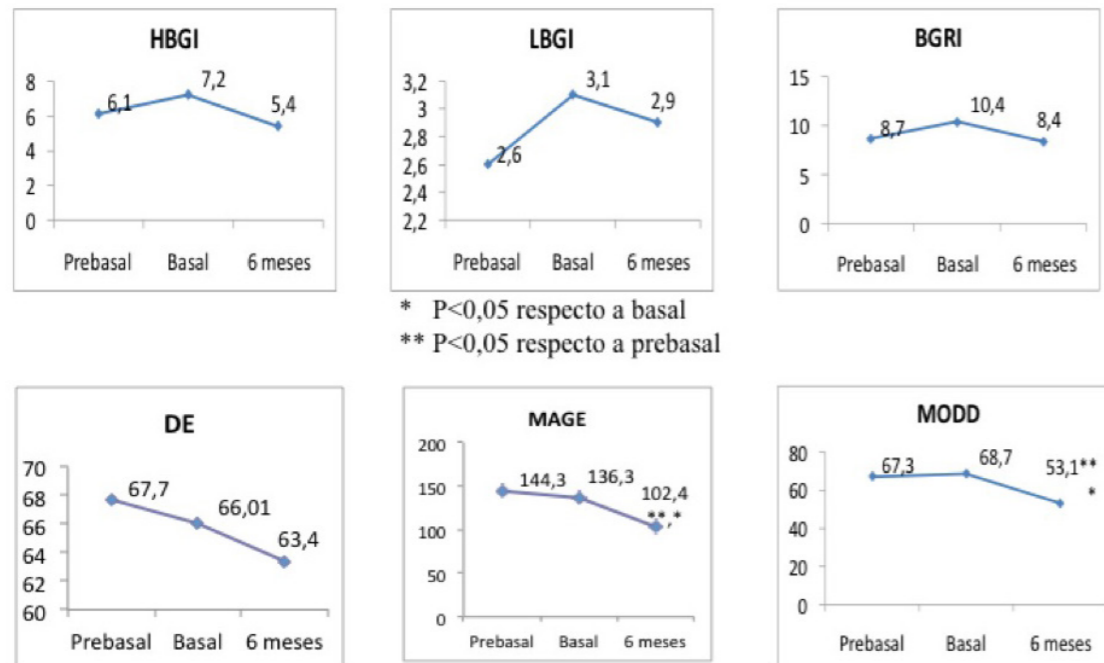
Al valorar las medidas cuantificadoras de variabilidad glucémica, se encontró una reducción significativa en el MODD a los 6 meses comparado con los valores pre-basal y basal (53,1 vs. 68,7; p<0,05 y 53,1 vs. 67,3; p<0,05) y en el MAGE (102,4 vs. 144,4 p<0,05 y 102,4 vs. 136,3; p<0,05). Sin embargo, no se objetivaron cambios significativos en otras medidas de variabilidad glucémica (DE, LBGI, HBGI, GRADE).

Gráfica 22.- Evolución de diferentes parámetros metabólicos



En la evaluación de los 6 meses, la glucemia media del sensor y la del glucosímetro se correlacionaron significativamente (r: 0.76; p=0.008) así como la DE del glucosímetro y del sensor (r: 0.72; p= 0.09).

Gráfica 23.- Evaluación de marcadores de variabilidad glucémica



Gráfica 24.- Correlación entre diferentes variables glucémicas a los 6 meses.

	Glucemia media G	Glucemia media S	DE G	DE S	MAGE	MODD	HBGI	LBGI	AUC70	AUC140
Glucemia media G		0,721 P 0,008								
Glucemia Media S									-0,70 P 0,007	
DE G				0,72; P 0,009					0,62 P 0,032	
DE S										
MAGE			0,79; P 0,002	0,68; P 0,014		0,67; P 0,016				
MODD				0,65 P 0,017	0,67; P 0,016					
HBGI	0,73; P 0,07	0,78 P 0,002	0,69 P 0,014	0,72 P 0,005						0,79 P 0,000
LBGI	-0,75 P 0,04	-0,70 P 0,007							0,83 P 0,001	
		HBGI			AUC140		Tiempo Normoglucemia			Hipoglucemias leves/semana
Tiempo con el sensor		-0,55 P 0,051			-0,54 P 0,055		0,60 P 0,04			-0,64 P 0,034

El tiempo de uso del sensor se correlacionó positivamente con el tiempo en normoglucemia (r: 0.59; p=0.04) y negativamente con el número de episodios de hipoglucemia leves semanales (r: -0.64; p=0.03). La correlación entre las diferentes medidas de variabilidad y control glucémico se expone en la siguiente tabla. (Gráfica 24)

Al analizar como parámetro de óxidoreducción el 8-isoprostanoides F2a en muestras de orina de 24 horas hubo diferencias significativas en entre prebasal (963 pg/mg) y 6 meses (787 pg/mg), p=0,04. No se encontró correlación entre los niveles de 8-isoprostanoides F2a y glucemia media de glucosímetro o sensor, ni tampoco con los niveles de HbA1c ni con los índices de variabilidad glucémica.

4.5.1 Calidad de vida

Hubo una mejora en la puntuación del DQOL de calidad de vida a los 6 meses comparado con la evaluación prebasal (92,4 vs. 86,9; p=0,012). No existieron diferencias significativas entre las puntuaciones prebasal y basal ni entre basal y 6 meses.

No se encontraron diferencias significativas entre las distintas subescalas: Insatisfacción, Impacto, Preocupación social/vocacional y Preocupación por aspectos futuros; miedo a la hipoglucemia y rasgos de ansiedad o depresión.

Al clasificar los pacientes según tuvieran buen o mal control glucémico (HbA1c superior o inferior a 7%) evidenciaba que los pacientes con mal control metabólico mostraron una mejoría significativa en la subescala de insatisfacción con el tratamiento (34,3 vs. 31,6; p=0,02) y una reducción en el miedo a la hipoglucemia (35,6 vs. 31,6; p=0,018).

Valorando concretamente los pacientes con y sin complicaciones crónicas al ini-

cio se objetivó una mejora en calidad de vida en los sujetos sin complicaciones (87.2 vs. 79.5; $p= 0.02$) y en la subescala de insatisfacción con el tratamiento (33.4 vs. 30.4; $p=0.04$). Por el contrario no se observaron diferencias significativas entre las visitas prebasal y basal con la visita de 6 meses en ninguna de la restantes variables psicológicas estudiadas.

4.6 Resultados del estudio de evaluación de la adherencia y el control glucémico en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento combinado infusor-sensor (7 años después de su participación en el estudio tras el retorno al seguimiento médico habitual).

Se evaluaron los 25 pacientes que formaron parte del estudio inicialmente. De ellos sólo 5 (20%) están utilizando actualmente el sensor .

La HbA1c media a los 7 años en el grupo que utiliza la terapia combinada infusor-sensor fue de $6,58 \pm 0,44\%$ frente a $7,07 \pm 1,01\%$ en el grupo que no utiliza la MCG, en tratamiento con ISCI y glucemias capilares (AAGC), sin que esta diferencia alcance significación estadística. Tampoco existieron diferencias significativas en la variable diferencia entre HbA1c basal y a los 7 años según uso o no del sensor a los 7 años, aunque en el grupo de MCG-tr se objetiva una reducción de 0,7% y en el grupo con AAGC un incremento de 0,1%.

En estos pacientes usuarios de MCG a los 7 años el grado de adherencia fue alto, realizando mayor número de autocontroles diarios ($6,3 \pm 0,83$ controles) que el grupo de pacientes con AAGC ($4,97 \pm 1,35$ controles/día), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$).

Valorando los datos glucémicos no se encontraron diferencias significativas ni en la glucemia media, ni en DE ni en porcentaje de controles en hiperglucemia, normoglucemia o hipoglucemia. Aunque los datos no alcanzaron significación estadística se apreció tendencia a mejora en el grupo de MCG-tr en todos ellos.

Tampoco hubo diferencias significativas en el número de hipoglucemias leves (< 70 mg/dl) semanales o hiperglucemias (> 250 mg/dl) a la semana.

Gráfica 25.-Diferentes variables de control glucémico en pacientes con ISCI-MCG vs. ISCI-AAGC

	Con MCG	Con AAGC	P
Glucemia media	142,6 ± 21,98	151,3 ± 33,13	0,505
DE	65,80 ± 15,54	71,88 ± 16,40	0,480
% hiperglucemia	43,25 ± 10,93	45,19 ± 16,95	0,501
% normoglucemia	42,25 ± 9,17	39,63 ± 17,92	0,226
% HG	14,50 ± 6,85	15,19 ± 9,77	0,822
nº HG leves/semana	6,5 ± 4,9	4,4 ± 2,9	0,433
nº hiperglucemias/semana	3 ± 1,4	3,6 ± 2,5	0,412
nº autocontroles/día	6,3 ± 0,83	4,97 ± 1,35	0,04*

Los pacientes que continuaron utilizando el sensor tras 7 años tuvieron una HbA1c basal mayor que los pacientes que no lo utilizaron ($7,35 \pm 0,36$ vs. $6,99 \pm 0,38$) ($p=0,04$). La reducción de HbA1c a los 3 meses de uso de MCG-tr fue aparentemente también mayor, aunque no alcanza significación estadística ($0,72 \pm 0,66$ vs. $0,38 \pm 0,63$).

En cuanto al tiempo de uso del sensor, la regla general es el uso 100% del tiempo pero de forma intermitente, con periodos ON-OFF. Hay una paciente que emplea el SMCG con inactivación de las alarmas porque éstas le generan mucho estrés e interfieren con las actividades de su vida diaria. Un paciente que emplea la monitorización el mes antes de acudir a consulta (alrededor de 4 meses/año), otro paciente no lo utiliza nunca los meses de verano y otro (que lo emplea alrededor de 6 meses/año) refiere no utilizarlo más porque no quiere abusar de los recursos de la sanidad pública. Otro paciente lo emplea prácticamente todo el tiempo.

Al evaluar las causas referidas por los pacientes como motivo de abandono del uso del SMCG-tr, aquellos que no utilizan el sensor refirieron como primera causa que el sensor les generaba mucho estrés en su vida diaria, la segunda causa más seleccionada fue que las alarmas eran demasiado engorrosas y la tercera la discordancia de datos entre el sensor y el AAGC.

Preguntados sobre qué aspectos del SMCG-tr tendrían que mejorar para que lo emplearan nuevamente, la respuesta más frecuente fue su fiabilidad y precisión y a continuación aspectos relacionados con la portabilidad. Un paciente a las posibilidades presentadas en la encuesta añadió que no lo utilizaría nuevamente bajo ningún concepto.

Al ser reevaluados sólo 1 de los 20 pacientes ha experimentado interés en volver a utilizar el SMCG .

Tres de los pacientes no son tampoco en la actualidad portadores de terapia ISCI, uno de ellos por deterioro franco de la función renal que llevó a trasplante combinado riñón páncreas, otro por lesiones cutáneas en zonas de inserción del catéter con episodios de infección recurrente diagnosticado posteriormente de linfoma cutáneo y otra por mal control metabólico y desgaste personal asociado al uso de ISCI.

En cuanto a la edad, ningún paciente con menos de 20 años quiso continuar con el uso de MCG ni lo ha solicitado posteriormente.

5. Discusión

5.1 Adición de un SMCG-tr al tratamiento con ISCI.

El tratamiento con sistemas de monitorización continua de glucosa(SMCG) ha demostrado su efectividad a la hora de conseguir mejorías metabólicas y de calidad de vida en diversos estudios, aportando además una información muy fiable. Se trata, por otro lado, de sistemas con cierta complejidad técnica que requieren destreza por parte de los pacientes, motivación para su empleo adecuado y, finalmente, suponen un considerable coste adicional.

El uso de un sistema de infusión subcutánea continua de insulina(ISCI) combinado con sensor de glucosa intersticial, lo que constituye el sistema integrado ISCI-SMCG-tr(SAP) es lo más próximo en la línea de las nuevas tecnologías aplicadas al tratamiento de la diabetes al “sistema de asa cerrada” o el “páncreas artificial “. En esa línea ha continuado el desarrollo técnico de estos sistemas integrando automatismos con suspensión de la infusión de insulina ante valores de hipoglucemia detectados por el sensor, lo cual introduciría un elemento más de seguridad a los pacientes portadores de estos sistemas y, particularmente a los que padecen de hipoglucemias desapercibidas o inadvertidas y sufren episodios de hipoglucemias severas con cierta frecuencia.

El uso de un SMCG proporciona al paciente y al profesional una ingente información glucémica que va mucho más allá de los puntos concretos y temporales de glucemias capilares que se pueda realizar el paciente habitualmente, mostrando un panorama mucho más completo del perfil glucémico.

El poder disponer de información glucémica continua a tiempo real y de avisos mediante alarmas permite al paciente valorar las oscilaciones glucémicas y actuar ante ellas, pudiendo incluso prever y evitar eventos de hipo e hiperglucemia en función de la tasa de cambio de la glucemia y las tendencias y disponiendo incluso, en

los modelos más modernos, de alarmas predictoras. Todo ello podría conllevar una mejora en variabilidad glucémica, eventos de hiperglucemia, eventos de hipoglucemia y detección episodios de hipoglucemia desapercibidas así como globalmente en control metabólico.

En cualquier caso, se requieren casos adecuadamente seleccionados para su uso, pues para su aprovechamiento el paciente debe tener un alto nivel de formación, educación diabetológica y destreza, así como también un alto nivel de autocuidados y motivación pues estos sistemas requieren que el paciente esté altamente implicado en el manejo de su diabetes; de hecho, un alto porcentaje de pacientes no desea utilizar estos sistemas incluso a pesar de reconocer su utilidad clínica o de experimentar mejoras con su uso. A muchos pacientes les resulta complejo compaginar el alto nivel de atención que requieren con su vida diaria y más aún, esto podría incluso derivarse en un deterioro de la calidad de vida experimentada por el paciente.

Efectos de la MCG-tr en control metabólico

En nuestro estudio, con la adición del SMCG-tr al tratamiento con ISCI, se objetivó una reducción significativa de HbA1c de 0,57% a los 3 meses ($7,6 \pm 0,6\%$ vs. $7,07 \pm 0,60\%$) cuando el uso del sensor fue por petición expresa del protocolo del 100%; esta reducción pasó a ser de 0,42% ($7,66 \pm 0,68\%$ vs. $7,21 \pm 0,66\%$) cuando el uso del mismo se redujo al 50% del tiempo, elevándose la HbA1c que posteriormente volvió, tras 3 meses sin sensor, a los niveles previos al uso del mismo en tratamiento sólo con ISCI ($7,66 \pm 0,68\%$ vs. $7,52 \pm 0,54\%$). La reducción de HbA1c fue significativa tanto a los 3 como a los 6 meses, si bien esta es algo superior con el uso del sensor el 100% de tiempo, no hay diferencias significativas entre los niveles de HbA1c a los 3 y a los 6 meses. Al dejar de usar la MCG-tr, la HbA1c retornó al nivel previo a la instalación sin diferencias significativas entre la HbA1c basal y post-SAP.

En nuestro estudio, añadir la monitorización a tiempo real al tratamiento con infusor y no hacer directamente el cambio de MDI a SAP evita que la reducción de HbA1c pudiera ser atribuida al cambio de terapia con MDI a ISCI o un solapamiento de ambos efectos (tratamiento insulínico y monitorización glucémica). Por otra parte, el hecho de no disponer de grupo control no obvia la parte de efecto que pueda ser debida al protocolo, al contexto del ensayo clínico y al seguimiento intensivo de los pacientes, probablemente superior al de la práctica clínica habitual, si bien es cierto que los pacientes en tratamiento con infusores, en nuestra unidad habitualmente tienen revisiones clínicas trimestrales. En nuestro estudio la reducción de HbA1c fue quizá superior a la detectada por otros ensayos clínicos (STAR 1, Real-trend, Garg y cols...(214,218,217)) lo cual podría deberse a ello y al hecho de que por protocolo los pacientes utilizaran el sensor el 100% del tiempo, así como a la diferencia en control metabólico basal de los pacientes, lo cual se comenta en más detalle a continuación.

En 2012 la Colaboración Cochrane realizó por medio de Langendam y cols. una revisión que evaluó el impacto del uso de la MCG en DM1, elaborando un documento de revisión en el que destacan su utilidad clínica en pacientes inicialmente con mal control metabólico y, particularmente, al comparar el tratamiento desde el inicio ya con terapia combinada con infusor y sensor (SAP) versus pacientes en MDI con autocontroles de glucemia capilar (AAGC) (225). Tras 6 meses, se evidenció en el primer grupo un cambio de HbA1c de -0,7%. Para pacientes que comenzaban el uso de la monitorización continua de glucemia a tiempo real solamente, también se observó una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con pacientes con AAGC, pero mucho menor que en los pacientes que comenzaron simultáneamente el tratamiento con ISCI y sensor a tiempo real (0,2% vs. 0,7%). En general no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemias severas o CAD entre usuarios de AAGC o MCG-tr ni tampoco en calidad de vida. Los

autores concluyeron que la evidencia de la efectividad de los sistemas de MCG es limitada, objetivándose el mayor beneficio en pacientes con mal control metabólico que inician el uso de SAP sin haber empleado previamente infusor de insulina. También destacaron que había evidencias de que una mayor adherencia en términos de mayor tiempo de uso del sensor produce una mejoría más ostensible con mayor reducción de HbA1c.

El meta-análisis de Pickup y cols. publicado en BMJ en 2011 también estimó en un 0,3% la reducción media de HbA1c, con incremento en función de HbA1c basal y tiempo de uso de sensor(223).

En nuestro estudio obviamos el efecto debido a paso directo de MDI a SAP o a comparación MDI-SAP, pero además, hay que tener en cuenta que nuestros pacientes tenían al inicio del estudio un aceptable control metabólico a diferencia de otros estudios como el Realtrend, Eurithmics, SWITCH... en los que los pacientes presentaban un mal control metabólico basal, lo cual también podría suponer un menor impacto en la reducción de HbA1c. (218,221,222)

Como es lógico, casi todos los estudios de eficacia con MCG-tr se han diseñado y realizado en pacientes con DM1. De hecho, la mayoría de los sujetos participantes en los estudios ya estaban en tratamiento con ISCI o lo iniciaron junto con la MCG-tr en el momento de la aleatorización. Esta última estrategia, como se ha comentado, supone una dificultad para asignar el efecto en exclusiva a la MCG-tr y además difícil atribuir a la monitorización la mejora metabólica o generalizar los efectos del tratamiento con ISCI y MCG-tr a cualquier paciente con DM1 independientemente de su modalidad de tratamiento. Así, en el estudio STAR 3, Bergenstal y cols. compararon la eficacia de la terapia SAP con la terapia MDI junto a AAGC convencionales; era de esperar el hecho de que el efecto beneficioso del tratamiento ISCI se solape con el que pudiera deberse a la monitorización glucémica. De este modo, en este estu-

dio se objetivó una importante reducción de HbA1c en el grupo tratado con SAP de 8,3% a 7,5% (reducción absoluta de $0,8 \pm 0,8\%$) frente a 8,1% (reducción absoluta de $0,2 \pm 0,2\%$) en el grupo de tratamiento con MDI y AAGC. Igualmente se evidenció un descenso mayor de HbA1c en el grupo de pacientes adultos (reducción de 1%) que llegó hasta 1,2% en pacientes altamente cumplidores con un elevado tiempo de uso de sensor (> 81%). En este estudio, además, el uso del sensor del 41 al 60% del tiempo absoluto estuvo asociado con la reducción de la HbA1c, y su uso por encima del 80% del tiempo duplicó el efecto (219).

En la continuación del estudio STAR 3 (prolongando el estudio inicial durante 6 meses más), se pasó a los pacientes del brazo con MDI, que ya habían optimizado la terapia durante el año que duró inicialmente el estudio STAR 3, a terapia SAP consiguiendo en 3 meses una reducción significativa de HbA1c de 0,4%. En los pacientes que fueron portadores de SAP en el estudio STAR 3, se mantenía la HbA1c con uso del sensor superior al 60% del tiempo, con cierto deterioro de la misma en usos inferiores (220).

Hermanides, et al aleatorizaron 84 pacientes con DM1 y mal control metabólico (HbA1c basal con 8,46% de valor medio) a tratamiento con terapia SAP frente a continuar con MDI, encontrando una reducción de HbA1c basal a 26 semanas de 8,46% a 7,23% en el grupo de tratamiento con SAP y de 8,59% a 8,46% en el grupo en tratamiento con MDI. Esto se consiguió sin incremento en porcentaje de tiempo en hipoglucemia (221).

En el estudio STAR 1, Hirsch y cols. compararon directamente el uso de MCG-tr en pacientes con tratamiento ISCI frente a pacientes con tratamiento ISCI y control mediante glucemias capilares, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en HbA1c en pacientes con SAP frente a pacientes que emplean ISCI con AAGC (reducción de 0,7% vs. 0,56%), salvo en un subgrupo de pacientes con uso del sen-

sor más del 60% del tiempo (214).

En el estudio JDRF, Tamborlane y cols. compararon el efecto de la adición de MCG-tr tanto en pacientes en tratamiento ISCI como en tratamiento con MDI (incluían a una mayoría de pacientes que ya eran portadores de infusor de insulina), subdividiendo los grupos en función de rangos de edad, detectando importantes diferencias intergrupos en la respuesta al tratamiento, ya que sólo se objetivó una reducción significativa de HbA1c (0,5%) en el grupo de pacientes de edad superior a 25 años, pero no en pacientes de edades comprendidas entre 8 y 14 (0,37%, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control que redujo 0,22%) ni entre 15 y 25 años (0,2%). En el grupo de pacientes mayores de 25 años mejoraron diversos parámetros de control glucémico, consiguiendo un porcentaje de pacientes con HbA1c < 7% sin hipoglucemias severas por encima del 30%. Además, en este estudio el grupo de pacientes de edad superior a 25 años fue el grupo de pacientes con mayor tiempo de uso del sensor; lo que se asoció claramente a mejores resultados de HbA1c. Un 83% de los pacientes mayores de 25 años usaron la MCG-tr durante al menos 6 días de la semana, mientras que solamente lo hicieron un 30% de pacientes de entre 15 y 25 años y un 50% de pacientes entre 8 y 14 años de edad. Aunque la diferencia en HbA1c en el grupo de 8 a 14 años no alcanzó significación estadística sí que un mayor número de pacientes en el grupo en tratamiento con sensor alcanzó HbA1c < 7%(215). A diferencia del estudio JDRF, en el estudio STAR 3 sí se encontró un reducción de 0,5% de HbA1c en niños, si bien inferior a la evidenciada en adultos, mientras que en el primero en los grupos de 8-14 o 15-25 años no hubo diferencias significativas (219).

En el estudio RealTrend, Raccach y cols. sí pudieron establecer de forma específica el efecto aislado de la MCG-tr cuantificándose una reducción extra de HbA1c de 0,4%, puesto que los pacientes en MDI con mal control metabólico iniciaron tratamiento ISCI o SAP, y se compararon ambos grupos. En los dos se produjo una reducción signifi-

cativa de HbA1c (0,81% en el grupo en tratamiento con SAP vs. 0,57% en el grupo en tratamiento con ISCI) sin diferencias observables; ahora bien, cuando se consideraron sólo los pacientes cumplidores completamente con el protocolo (incluido el requisito de uso del sensor > 70% del tiempo) la reducción de HbA1c era significativamente superior en el grupo de tratamiento con SAP (0,91% vs. 0,55%). Una vez más, en cuanto a la edad, los pacientes entre 15-24 años eran los más susceptibles de no adherirse al protocolo del sensor; con menor tiempo de uso del mismo (218).

Posteriormente Garg y cols. publicaron un estudio comparando el uso de MCG-tr en personas con DM1 en tratamiento con MDI vs. ISCI. Los resultados indican que se produjo una reducción (0,26%) de HbA1c en ambos grupos sin diferencias significativas, lo cual apuntaría a la utilidad de la MCG-tr no sólo en pacientes portadores de ISCI, sino también en aquellos en tratamiento con MDI. Este trabajo, no obstante, se trata de un estudio no aleatorizado y, además, de los 60 pacientes que lo iniciaron sólo fueron evaluables 34 al final de los 6 meses de estudio, puesto que fueron los que cumplían el requisito del protocolo de uso del sensor al menos 6 días de la semana, lo que limita en parte la validez de los resultados (217).

Más recientemente en el estudio SWITCH, y de forma más semejante a nuestro estudio puesto que eran pacientes ya en tratamiento ISCI a los que se añade el SMCG-tr, Battelino y cols. pudieron objetivar una reducción de HbA1c a favor del tratamiento con SAP de 0,43% (si bien es cierto que la HbA1c basal media es bastante más elevada que en nuestro estudio: $8,5\% \pm 0,6\%$) que, con el cese de uso del SMCG-tr, volvía a elevarse a los niveles previos a SAP, al igual que sucede en nuestro estudio, en el que no hay diferencias significativas entre los niveles de HbA1c iniciales y tras el uso del SMCG-tr. En estos pacientes mejoró el tiempo en normo y en hipoglucemia, lo cual podría ir ligado a que con el uso del sensor los pacientes administraron bolos de insulina con más frecuencia, utilizaron más la tasa basal temporal, hicieron mayor uso de CAB (bolo wizard) y emplearon más la suspensión manual de infusión de insulina (222).

En los estudios STAR 1 y JDRF sólo se observó una mejoría de HbA1c si el porcentaje de uso del sensor en tiempo era superior al 60%, mientras que en el estudio STAR 3

también hubo mejoría con uso del sensor entre el 40 y 60%, efecto que prácticamente se duplicó con un uso superior al 80%(214,215,219).

En nuestro estudio, en los 3 meses de uso a tiempo parcial, el porcentaje de tiempo de uso fue igualmente bastante bueno, pues aún se encontró por encima del 40% (50%), lo cual podría explicar que la diferencia de HbA1c basal-6 meses fuera también significativa (reducción de 0,42%), mientras que, como se ha expuesto anteriormente en otros estudios las reducciones de tiempo de uso del sensor no se asociaron a mejoras en el control metabólico.

En la siguiente tabla se pueden ver detallados los principales estudios aleatorizados que comparan, como en nuestro estudio pacientes en tratamiento ISCI versus sistema combinado ISCI con SMCG-tr, con utilización además del mismo sistema Paradigm Real Time de Minimed (PRT).

Gráfica 26 : Principales estudios aleatorizados comparando ISCI vs. ISCI-SMCG-tr (sistema Paradigm Real time Minimed)en población adulta.

ESTUDIO Autor,año Ref.bibliog.	n (SG/CG) Edad	HbA1c (Por protocolo)	HbA1c basal	Duración	Objetivos	Resultado	Otros efectos/datos reseñables
STAR1 (Hirsch 2008) (216)	(66/72) 12-72 años	>7,5%	8,44±0,7	6 meses	hbA1c Hipoglucemia	No DS de HbA1c entre grupos. Reducción AUC hipoglucemia.	Sólo alcanza significación estadística la reducción de glicosilada con el uso del SMCG-tr>60% del tiempo Hipoglucemia grave(11GS vs3GC p=0,04)
O'Connel (O'Connel 2009) (230)	(26/29) 13-40 años	</=8,5%	7,4±0,3%	3 meses	HbA1c Tiempo en euglucemia	HbA1c 0,41% inferior en GS. GS:7,3%-->7,1% GC:7,5%-->7,8% No diferencias en normoglucemia	Reducción mayor (0,50%) en el grupo de intervención con uso de SMCG-tr>70% del tiempo Sin instrucciones del equipo sanitario para decisiones terapéuticas en función de glucemias del SMCG-tr.
Real-trend (Raccach 2009) (218)	(55/60) nr	≥8%	9,3±1,1%	6 meses	HbA1c	HbA1c mejoró en ambos grupos sin DS(0,81%GSvs0,57%GC)	Paso de MDI→ISCI en el estudio Considerando los pacientes que usaron SMCG-tr >70% del tiempo la reducción de HbA1c fue mayor y ES (0,96%vs0,55)
SWITCH (Battelino 2012) (230)	153 77:on→off 76:off→on 6-70 años	7,5-9,5%	8,5±0,6%	6 meses (4 meses wash-out)	HbA1c	HbA1c 0,43 %inferior en sensor OnvsOff(en adultos 0,41% inferior)	Mayor reducción de HbA1c en el grupo que usó el SMCG-tr≥70% del tiempo(0,51% vs 0,24%) En el periodo sin SMCG-tr retornó la HbA1c a niveles basales.
Nuestro estudio	25 (15-57)	6,4-9,2%	7,6±0,7%	9 meses	HbA1c	Reducción de HbA1c 0,57% a los 3meses y 0,42% a los 6 meses (DS respecto a basal)	Los 3 primeros meses se utilizó el sensor el 100% del tiempo y los 3 siguientes el 50% del tiempo. No hubo DS entre evaluación 3 y 6 meses. En el periodo sin SMCG-tr retornó la HbA1c a niveles basales.

DS: diferencias significativas, GC: Grupo control, GS: Grupo sensor. Nr: no referido, PP: Por protocolo. Ref.bibliog.:referencias bibliográficas

En la tabla que figura a continuación se exponen los estudios más relevantes de SMCG-tr, en los cuales ya no hay homogeneidad en cuanto a comparación de intervenciones (SAP vs. MDI +AAGC) o en cuanto al SMCG-tr utilizado.

Gráfica 27: Principales estudios aleatorizados comparando MCG-tr vs. AAGC en población adulta.

ESTUDIO Autor,año Ref.bibliog.	n (GS/CG) Edad	HbA1c (Por protocolo)	Trat	HbA1c basal	Duración	Objetivo	Resultados	Otros efectos/datos reseñables
GuardControl (Deiss 2006) (213)	162 81 niños 81adultos	≥8,1%	ISCI: 78 MDI: 84	R1:9,5% R2:9,6% R3:9,7%	3 meses	hbA1c	Reducción de HbA1c R1: 1%(ES) R2: 0,7%(NS) R3:0,4%(GC)	R1: uso continuo del SMCG-tr; R2:uso 3 días cada 2 sem R3: GC sin SMCG-tr. Sólo alcanza significación estadística la reducción de glicosilada con el uso del SMCG-tr de forma continuada.
JDRF CGM study group (Tamborlane 2008) (215)	322 165 GS 157 GC	7-10%	ISCI: 79% MDI: 21%	Total:nr adultos: 7,6±0,5%	6 meses	HbA1c	Reducción de HbA1c ES sólo en el grupo de ≥25años (0,53%)	Mayor uso del SMCG-tr en el grupo de ≥25años. Caída del uso de SMCG-tr en los otros grupos de edad con el tiempo. La mejora metabólica se relacionó claramente con el uso de sensor y la edad.
JDRF CGM study group (Beck2009) (216)	129 GS: 67 GC: 62	<7%	ISCI: GS:93% GC:79% MDI: GS:7% GC:21%	GS: 6,4±0,5%	6 meses	HbA1c T en hipogl. Hipogl.	Más pacientes en GS tuvieron reducción de HbA1c=0,3%que en GC(31vs5%). Menor tiempo en hipoglucemia.	Más pacientes tuvieron HbA1c<7%en GS vs GC (88vs63%). Alta adherencia: 67% de los pacientes usaban el SMCG las últimas 4 semanas No DS en hipoglucemias graves. Menor AUC >70 mg/dl
STAR 3 (Bergental 2011) (219)	485 329 adultos 156 niños	7,4-9,5%	MCG-tr: ISCI: 244 AAGC: MDI:241	8,3±0,5%	12 meses	HbA1c	La HbA1c fue 0,6% inferior en el grupo con MCG-tr+ISCI	Se compara MCG-tr+ISCI con AAGC+MDI No DS en hipoglucemias graves. Los pacientes que usaron el sensor ≥81% del tiempo redujeron 1,2% la HbA1c
Eurhythmic(Hermanides 2011)(221)	83 18-65 años	≥8,2%	MCG-tr: ISCI: 44 AAGC: MDI:39	8,46±0,95 %	6 meses	HbA1c	La HbA1c fue 1,21% inferior en el grupo con MCG-tr+ISCI	Se compara MCG-tr+ISCI con AAGC+MDI Hubo 4 hipoglucemias severas en el grupo MCG-tr+ISCI y 1 en el grupo AAGC+MDI.
Battelino (Battelino 2011)(289)	120 67 adultos 53 niños	<7,5%	ISCI:81 MDI:39	6,92±0,56 %	6 meses	Tiempo en hipogl.	El tiempo en hipogl fue menor Reducción HbA1c 0,27%	Se incrementó el tiempo en normoglucemia

DS: diferencias estadísticamente significativas; GC: grupo control; GS: grupo sensor; nr: no referido; proto: protocolo

Los resultados de los distintos ensayos clínicos revisados son difícilmente generalizables a la práctica clínica habitual, puesto que no sólo evalúan la intervención tecnológica sino que generalmente reflejan también el efecto del ensayo clínico en sí, pues incluyen equipos de profesionales altamente cualificados, con grandes habilidades y más recursos para aplicar las tecnologías, asistir a los pacientes e implicarles en el cumplimiento del protocolo. En ese sentido, para intentar definir mejor el efecto de la MCG-tr en el entorno de la clínica habitual últimamente han surgido

varias publicaciones que evalúan la aplicación de estas tecnologías en la vida real.

En este sentido, en nuestro estudio de evaluación a largo plazo de los pacientes, 7 años tras su participación en el estudio inicial, también se valoró el efecto de la terapia SAP y la adherencia de los pacientes a la misma fuera del contexto del estudio, ya en el ámbito del seguimiento clínico habitual, si bien es cierto que los pacientes no pasaron a otros hospitales u otras áreas de atención sanitaria con menor capacidad de respuesta a pacientes con tratamientos avanzados, puesto que el seguimiento se realizó en la consulta de Nuevas Tecnologías de la Unidad de Diabetes de la UGC del hospital Regional Universitario de Málaga, y prácticamente por los mismos profesionales sanitarios que realizaron el estudio inicial, si bien es cierto que fuera del seguimiento intensivo y protocolario que se lleva a cabo en un estudio o ensayo clínico. El control metabólico de estos pacientes en seguimiento clínico habitual fue aparentemente mejor que el de los pacientes que abandonaron la terapia SAP y utilizaban sólo ISCI ($6,58 \pm 0,44\%$ frente a $7,07 \pm 1,01\%$), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el pequeño tamaño muestral del grupo que mantuvo el tratamiento SAP. Tampoco hubo diferencias significativas en la variable diferencia entre HbA1c basal y 7 años según los pacientes utilizaran o no el SMCG-tr a los 7 años, aunque en el grupo de que sí lo utilizaba se objetivó una reducción de 0,7% y en el grupo con AAGC un incremento de 0,1%, si bien sólo quedaron 5 pacientes en terapia SAP.

En 2010, el grupo de estudio de la JDRF, hizo una continuación del ensayo clínico, introduciendo en el que había sido el grupo control la MCG-tr vs. grupo control e intentando alejarse de un protocolo rígido establecido como ocurre en los ensayos clínicos y un acercamiento a lo que consideraban que sería el manejo estándar en la práctica clínica habitual (entrenamiento menos intensivo y menos visitas de seguimiento) (287).

La HbA1c sólo mejoró en los pacientes adultos de >25 años con HbA1c >7% en los que hubo un descenso significativo de 0,4%; en los pacientes que tenían HbA1c inferior a 7%, ésta fue basalmente 6,6% y a los 6 meses 6,8%. Tampoco hubo mejora en HbA1c ni en pacientes de 14 a 25 años ni en pacientes de 8 a 14 años con HbA1c>7%, lo cual iba ligado al menor tiempo de uso de sensor.

Wong y cols. estudiaron el uso de MCG-tr también fuera de un ensayo clínico, en el contexto de la práctica clínica habitual, utilizando la base de datos TD1 Exchange Clinic Registry realizada en 2010, que recogía los datos de 17317 pacientes con DM1) de los cuales 1613 fueron identificados como usuarios de MCG-tr (9%). Por grupos de edad, en pacientes adultos fue en los que se produjo más uso de la MCG-tr (21% de los adultos ≥ 26 años, frente a 6% en <13 años, 4% en pacientes de 13 a 18 años y 6% de 18 a 25 años). Igual que en otros estudios, en adultos el uso del sensor fue superior, siendo la frecuencia media de uso 6 días/semana en el 55% de los niños, en el 45% de adolescentes, en el 37% de adultos jóvenes y en el 60% de adultos. En cuanto a control metabólico, la media de HbA1c para la cohorte completa era 8,2%, siendo menor en usuarios del sensor frente a no usuarios tanto en niños (8,3% vs. 8,6%) como en adultos (7,7% vs. 7,9%), sin diferencias en adolescentes (9,0% vs. 9,0%) o adultos jóvenes (8,4% vs. 8,5%). En adultos la HbA1c se redujo más en aquellos ≥ 26 años con uso de sensor ≥ 6 días a la semana (7,0% vs. 7,3%, respectivamente, cuando se usó de 4-6 días o < 4 días por semana)(233).

El estudio INTERPRET fue un estudio prospectivo observacional que incluyó 263 pacientes (27 centros en 15 países) usuarios de terapia ISCI de en los que se inició uso de MCG-tr dentro de la práctica clínica habitual con visitas aproximadamente cada 3 meses durante el curso de un año. El uso medio del sensor durante el periodo observacional fue de un 30% del tiempo, descendiendo en el tiempo de un 37% en los primeros 3 meses a un 27% en los últimos 3 meses. Un 24% de los pacientes usaron el sensor al menos un 50% del tiempo en los 12 meses y un 19% de los pa-

cientes lo emplearon menos del 10% del tiempo. En cuanto a control metabólico el porcentaje de pacientes con HbA1c <7% se mantuvo estable a lo largo del periodo de observación del estudio. Sí que hubo mayor número de pacientes con HbA1c <7.5% tras 3 meses de uso de SAP (basal 29% y a los 3 meses 37%). Este porcentaje descendió con el menor tiempo de uso del sensor; tras los 12 meses el porcentaje de pacientes con HbA1c <7,5% era superior al basal, pero sin alcanzar esta diferencia significación estadística. La reducción de HbA1c desde el inicio a los 12 meses en pacientes con HbA1c ≥ 8 fue 0,43% (232).

Recientemente Battelino y cols. estudiaron el uso de MCG-tr en 10501 personas con DM1 y DM2 (en una plataforma de descarga de datos, mediante análisis de la base de datos Carelink de Medtronic de varios países) que hubieran usado el sensor al menos dos semanas durante un periodo de observación de 2 años. Para el análisis de los datos se clasificaron en función del porcentaje de tiempo de uso del sensor (< 25%, 25–49%, 50–74% and ≥ 75% del tiempo). Igual que en otros estudios, el mayor uso del sensor se relacionó con mayores beneficios metabólicos, de forma que con un uso de sensor superior al 75% del tiempo los pacientes tendrían un 50% más de probabilidades de conseguir reducir la HbA1c por debajo de 7%. En este estudio, más que efectos importantes en reducción de HbA1c (se evidenció una reducción de 0,2% en el mayor porcentaje de uso de sensor) encontraron reducción de hipoglucemias(235).

En la tabla a continuación se reflejan los principales estudios observacionales que evalúan la eficacia de los SMCG-tr:

Gráfica 28: Principales estudios observacionales de valoración de SMCG-tr

Estudio Autor	n	HbA1c (basal)	Duración (meses)	Uso medio del sensor	Observaciones	Comentarios
INTERPRET Nordgaard 2013	263	8.1±1.4%	12	30%	Pacientes HbA1c >8%, ↓0,43% de HbA1c	↓de uso del SMCG-tr con el tiempo (3 primeros meses 37%, 3 últimos meses 27%) ↑reducción con mayor uso del SMCG-tr, mayor edad y mayor HbA1c basal. ↓miedo a hipoglucemia. Tratamiento ISCI
TD1 Exchange Registry Wong 2014	1613	7.4±0.3%	12	≥6días/semana en 60% de adultos	Usuarios de SMCG-tr, HbA1c de 7,7% vs 7,9% (adultos ≥26 años)	- 41%de abandono en 1 año. - A > uso de SMCG-tr, ↓HbA1c en adultos. - No asociación entre episodio de hipoglucemia grave en los 3 meses previos y > uso de sensor. - Tratamiento ISCI y MDI
Battelino y cols. 2015	7916	No referido	6	≥75% tiempo en 22,2% casos; ≤25% tiempo en 35,1% casos	↓ glucemia basal en grupo sensor ≥75% del tiempo, equivalente a ≈0,2%	- Población heterogénea (DM1 y DM2) - Tratamiento ISCI y MDI - Uso el primer mes importante predictor de abandono - ↓50% episodios de hipoglucemia si > uso de sensor

ΔES: diferencias estadísticamente significativas; GC: grupo control; GS: grupo sensor; nr: no referido; proto: protocolo

Efectos de la MCG-tr sobre la hipoglucemia.

En el aspecto de la hipoglucemia se podría presentar una dualidad en la hipótesis, podría plantearse un descenso en hipoglucemias (leves, graves y tiempo en hipoglucemias) por la visualización de las glucemias por parte del paciente y las alarmas de hipoglucemias y tendencias glucémicas, e igualmente podría plantearse que la mejoría metabólica conseguida con el uso del sensor se acompañara (al igual que suele ocurrir con la intensificación del tratamiento, tal y como se objetivó en el DCCT) de un incremento de las hipoglucemias, lo cual podría además con los sensores verse favorecido por la corrección de las hiperglucemias por parte del paciente al recibir mucha más información glucémica. Los meta-análisis en general no encuentran claro efecto sobre la hipoglucemias, aunque los estudios clínicos evaluados no tienen en general diseños adecuados para valorar este aspecto concreto (288).

En nuestro estudio, no observamos cambios en eventos de hipoglucemias leves semanales, porcentaje de autoanálisis de glucemia capilar en hipoglucemia, ni de

tiempo en hipoglucemia recogido por el sensor cerrado o tiempo en hipoglucemia recogido por sensor del sistema SAP. El sistema empleado en nuestro estudio fue el sistema Paradigm Real Time de Minimed®, que no incluye función de suspensión en hipoglucemia. Sí que pudimos detectar un descenso estadísticamente significativo de hipoglucemias severas a los 3 meses (con el uso del sistema el 100% del tiempo) así como de puntuación en el HYPO score, lo que significaría una mejora relevante respecto a hipoglucemias severas con el sistema combinado infusor sensor, siempre que éste se utilizara el 100% del tiempo, ya que no se objetivó igual mejora en la evaluación a los 6 meses con uso del sistema a tiempo parcial.

Battelino y cols. en un estudio cuyo objetivo fue específicamente valorar el impacto sobre la hipoglucemia de la MCG, compararon de forma prospectiva y aleatorizada el tiempo en hipoglucemia en pacientes con DM1 (53 niños y 67 adultos; 39 con MDI y 81 con ISCI; HbA1c media de <7,5%) usando MCG-tr vs. AAGC. Además de conseguir una reducción de HbA1c de 0,27% en el grupo MCG-tr, el tiempo (en horas) en hipoglucemia (glucemias basales <55 mg/dl) fue aparentemente menor también en dicho grupo respecto de AAGC, aunque sin alcanzar esta última diferencia significación estadística. También se incrementó el tiempo en valores entre 70 y 180 mg/dl para el grupo MCG-tr (289).

En el antes citado estudio Real Trend, que comparó SAP vs. ISCI con AAGC, no se observó ningún impacto sobre hipoglucemia, permaneciendo todos los parámetros de hipoglucemia constantes y comparables en ambos grupos(218). Tampoco en el estudio de la JDRF se hallaron diferencias significativas en cuanto a hipoglucemias (≤ 70 mg/dl) entre el grupo con uso de MCG-tr y el grupo control (219). En el estudio de Garg el tiempo en hipoglucemia se redujo un 21% en el grupo ISCI con MCG-tr y un 30% en el grupo MDI con MGC-tr (215). En el estudio STAR 1, que comparó igualmente SAP vs. ISCI con AAGC, no se evidenciaron de forma global cambios en el área bajo la curva en hipoglucemia en el grupo con sensor (GS) mientras que en

el grupo control (GC) se incrementó, habiendo diferencia significativa en el cambio desde basal entre los dos grupos. Igualmente, en el grupo control aumentaron los episodios de hipoglucemia leve, sin que esto ocurriera en el grupo de sensor. Podríamos por tanto concluir que la mejoría metabólica conseguida en el ensayo clínico en ambos grupos (GS: -0,71%, GC: -0,56%) se acompañó de cierto incremento en hipoglucemias leves y AUC en hipoglucemia en el GC y no en el grupo que empleó la monitorización continua a tiempo real. Desafortunadamente, en el estudio se observó un incremento en eventos de hipoglucemia severa en el grupo en tratamiento con MCG-tr frente a AAGC (se produjeron 14 eventos, 11 en el GS y 3 en el GC), lo cual resultó estadísticamente significativo. No obstante, en un análisis más exhaustivo, de los 11 eventos (ocurridos en 8 pacientes) 6 fueron no relacionados con el sensor (los pacientes no estaban utilizando el sensor en ese momento) y en los 5 restantes se establecieron las siguientes causas: o se ignoraron las alertas de alarma de hipoglucemia, o se administraron bolos múltiples de insulina sin uso de CAB-sin tener en cuenta insulina activa de bolos anteriores resultando en solapamiento de bolos y acúmulo de insulina- o se administraron bolos a ciegas, es decir, en base a las lecturas del sensor solamente, sin confirmar con un control de glucemia capilar (214). Por el contrario, en un estudio secundario del JDRF los eventos de hipoglucemia severa se redujeron de 27,7, eventos/100 personas/año en el análisis a los 6 meses del ensayo a 15 eventos por 100 personas/año a los 6 meses de la fase de continuación con CGM-tr (216).

En los estudios con comparación SAP vs. MDI con AAGC el efecto del SMCG-tr sobre hipoglucemia, igual que ocurre con el efecto sobre HbA1c (encontrando reducciones mucho más marcadas de HbA1c), podría solaparse con el debido a la terapia con infusor de insulina. En el estudio Eurithmics, por ejemplo, no hay diferencias significativas en hipoglucemias, si bien es cierto que no hay incremento de hipoglucemias a pesar de decremento de 1,21% de HbA1c en el grupo en tratamiento con

SAP. En este estudio hubo 4 hipoglucemias severas en el grupo SAP frente a 1 en el grupo de MDI con AAGC, si bien este hallazgo no fue estadísticamente significativo (221).

En general los estudios publicados no tienen el suficiente poder estadístico para confirmar o descartar que la MCG-tr pueda reducir el riesgo de hipoglucemia severa (no están diseñados específicamente para valorar hipoglucemia y, en general la frecuencia de episodios de hipoglucemia severa en los mismos es baja), aunque de forma global sí se puede confirmar que la reducción de HbA1c obtenida no se asocia con un aumento del riesgo de hipoglucemias (223-225).

Realmente es difícil llegar a una conclusión en pacientes con hipoglucemias desapercibidas, lo cual es una importante limitación si tenemos en cuenta que hay consenso en que una de las indicaciones del uso de la monitorización continua a tiempo real sea reducir el riesgo de hipoglucemia en este grupo de pacientes.

En el estudio Hypo COMPASS, publicado por Little y cols. recientemente, se valoró la recuperación de la percepción de la hipoglucemia en un ensayo clínico aleatorizado de diseño 2 x 2 comparando MDI vs. ISCI y AAGC con MCG-tr. Este estudio se diferencia porque se asoció a la puesta en marcha de un programa educacional intensivo (que probablemente en otros estudios se realizara sólo en los pacientes en grupos de incorporación tecnológica). Llegaron a la conclusión de que es posible reducir las hipoglucemias severas y mejorar la percepción de las hipoglucemias (evitando de forma rigurosa las hipoglucemias sin deteriorar el control metabólico) de igual forma en tratamiento convencional con MDI y AAGC vs. ISCI / MCG-tr aunque con mayor satisfacción en pacientes en tratamiento ISCI (290).

En esta misma línea, van Beers y cols., en nombre del estudio INCONTROL, han resaltado la necesidad de determinar de forma más exacta el efecto de la monitorización continua de glucemia a tiempo real (sin suspensión automática) en hipoglu-

cemia específicamente en pacientes con hipoglucemia desapercibida en el entorno de la vida real. Destacan que en la mayoría de los estudios la hipoglucemia severa forma parte de los criterios de exclusión o bien la frecuencia de hipoglucemia severa basal en algunos ni se menciona. Por todo ello han elaborado un ensayo clínico randomizado cruzado, con periodo de lavado de 12 semanas, para valorar en 52 pacientes con DM1 e hipoglucemias desapercibidas el efecto del tratamiento con SAP vs. ISCI sin monitorización. Cuando este ensayo clínico se publique, dispondremos de más datos para resolver las dudas a este respecto (291). En la misma línea, el estudio HypoDE pretende evaluar efecto de la MCG-tr sobre la hipoglucemia en pacientes de alto riesgo en tratamiento con MDI. Se trata de un estudio controlado randomizado que incluirá 160 pacientes y que igualmente intentará aclarar este punto que es un poco más controvertido (292).

El efecto sobre hipoglucemias se acentúa claramente en el caso de SAP con incorporación de suspensión automática en hipoglucemia. En este sentido hay un notable aumento de publicaciones en los últimos años que valoran la SAP con suspensión automática en hipoglucemia con muy buenos resultados sobre hipoglucemia.

Battelino y cols. encontraron una modesta reducción de HbA1c (0,2%) pero un efecto mayor sobre hipoglucemia asociándose el mayor uso del sensor con reducciones en eventos hipoglucémicos de hasta el 50%, lo cual subrayaron como particularmente importante, dada la heterogeneidad de la población de la muestra y el leve descenso de HbA1c objetivado. El uso de la suspensión automática en hipoglucemia se incrementaba significativamente con el mayor tiempo de uso del sensor, con activaciones más frecuentes y más tiempo de suspensión de la infusión de insulina. Esta función del infusor claramente puede incrementar el efecto favorable del sensor en la hipoglucemia (235).

En el estudio ASPIRE, Bergenstal y cols. aleatorizaron 247 pacientes con hipoglu-

cemias nocturnas documentadas en tratamiento con ISCI a terapia con MCG-tr con o sin incorporación de la función de suspensión de la infusión de insulina en hipoglucemia durante 3 meses. El cambio en HbA1c fue similar en ambos grupos (7,21% a 7,14% en el grupo control y 7,26% a 7,24% en el grupo con suspensión automática en hipoglucemias). El AUC para eventos de hipoglucemia nocturna fue un 37,5% inferior en el grupo con suspensión en hipoglucemia que en el grupo control. Los eventos de hipoglucemia nocturna fueron igualmente un 31,8% menos frecuentes. Los porcentajes de valores glucémicos nocturnos del sensor <50 mg/dl, de 50-70 mg/dl y < 70 mg/dl se redujeron significativamente en el grupo con suspensión. La glucemia media tras las desconexiones nocturnas de 2 horas fue $92 \pm 40,7$ mg/dl, y 2 horas tras el reinicio de la infusión de insulina (4h tras la hipoglucemia) fue 168.8 ± 64.6 mg/dl. Con este resultado los autores afirmaron que en un periodo de uso de SAP con suspensión automática de hipoglucemia se redujo la hipoglucemia nocturna (293,294).

Otros estudios con sistema combinado de infusor con sensor con el automatismo de suspensión de la infusión de insulina en hipoglucemia llegan a similares conclusiones, con reducción de eventos y tiempo en hipoglucemia (295-298).

Efectos de la MCG-tr sobre la variabilidad glucémica

El concepto de la variabilidad glucémica ha ido adquiriendo notable importancia en los últimos años, como factor predisponente a complicaciones por sí mismo (185-188). Cabría esperar una mejora de la variabilidad glucémica con el uso de la MCG-tr, y en diversos estudios se objetiva reducción en tiempo de hipoglucemia, como se ha expuesto en el apartado anterior.

Sin embargo, en general en los diferentes estudios publicados no se eviden-

cian de forma global mejorías en los parámetros de variabilidad o no evalúan otras medidas de variabilidad aparte de tiempo en hipoglucemia e hiperglucemia (208,211,212,214,215).

En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias significativas en DE de glucemias capilares obtenidas de glucósímetro, registro de monitorización "cerrada" o MCG del SAP, en CV de glucemias medias ni tampoco en MAGE, que se redujo con el uso del sensor pero sin alcanzar significación estadística.

En el trabajo de Garg y cols. el objetivo secundario fue valorar la variabilidad glucémica. Hubo descenso del tiempo en hipo e hiperglucemia, también se produjo descenso en la DE de glucemia en ambos grupos (ISCI con MCG-tr y MDI con MGC-tr) pero sin alcanzar significación estadística. Además, otros parámetros de variabilidad glucémica como el MAGE o el GRADE se redujeron (significación estadística en análisis por protocolo) (217).

En el estudio RealTrend sí que hubo diferencias significativas a favor del grupo PRT en cuanto a DE y MAGE en el grupo que completó el estudio (218), sin embargo, en el estudio Switch, la variabilidad glucémica en el periodo de sensor activo calculado como DE de glucemia media fue significativamente menor pero no se objetivó tal diferencia cuando se valoró mediante la amplitud media de excursiones glucémicas (MAGE) (222).

Efectos de la MCG-tr sobre calidad de vida

En la gran mayoría de los principales estudios no se valora la calidad de vida, siendo la satisfacción del paciente con los dispositivos y su evaluación u opinión de las diferentes funcionalidades de la MCG-tr lo que se recoge y analiza más que la propia calidad de vida en sí.

En nuestro estudio no hemos objetivado cambios en las subescalas del DQOL de valoración de calidad de vida. Al evaluar los pacientes con hipoglucemias desapercibidas, aunque tampoco hay mejoría estadísticamente significativa con el uso del SMCG-tr, sí que se objetivó que inicialmente mostraban una peor calidad de vida que los pacientes sin hipoglucemias desapercibidas y a los 6 meses no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

Además se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el miedo a hipoglucemia (FH-15), con reducción de los niveles a los 6 meses respecto a basales ($32,72 \pm 10,28$ vs. $36,25 \pm 9,14$), de igual forma, aunque no alcanzó significación estadística se apreció cierta reducción de la prevalencia a los 6 meses.

En cuanto a la evaluación de la satisfacción con el tratamiento, nuestros resultados de la encuesta coincidían globalmente con los de otras publicaciones, pues la valoración global de los pacientes del sistema era buena. En general los pacientes reflejaban unos altos niveles de satisfacción en lo que respecta a los aspectos beneficios atribuibiles al uso del SMCG-tr, si bien es cierto que, a pesar de esa buena valoración, el porcentaje de pacientes que deseaban continuar utilizando el SMCG-tr no es alto, decayendo con el tiempo (15/25, el 60% al finalizar el estudio y 5/25, el 20% que mantienen su uso al cabo de 7 años). Si evaluamos conjuntamente los pacientes que respondieron estar completamente de acuerdo o algo de acuerdo, más del 70% de los pacientes referían que el empleo del SMCG-tr aumentaba su seguridad y más del 80% que el uso del SMCG-tr había sido de utilidad; en cuanto a las hipoglucemias casi el 70% de los pacientes creía que llevar el SMCG-tr había evitado que tuviera hipoglucemias y algo más del 80% confirmaba que llevar el SMCG-tr había hecho que algunas hipoglucemias fueran menos importantes. El 95% de los pacientes afirmaba que el SMCG-tr le había proporcionado información útil para controlar su glucemia.

En lo que respecta a insulino terapia, más del 80% de los pacientes afirmaba que

el SMCG le había permitido corregir con bolos extra en caso necesario y que llevar el SMCG-tr había sido útil para evitar el efecto en caso de olvido de bolo.

Valorando el manejo del sistema, aunque más del 80% de los pacientes referían que había resultado sencillo, casi un 40% afirmaba que el uso del SMCG-tr había sido muy molesto. Respecto a la precisión, más del 80% de los pacientes referían discordancia de datos, aunque sólo algo más del 30% percibía estas discordancias como potencialmente peligrosas.

En cuanto al tiempo de uso, la mitad de los pacientes afirmaban que lo verdaderamente útil era usarlo en situaciones especiales y un porcentaje algo mayor que lo verdaderamente útil era llevar el SMCG-tr todo el tiempo.

Más del 60% de los pacientes decía que querría volver a usar el SMCG-tr y más del 80% recomendaría el uso de MCG-tr a otras personas con DM1.

En el estudio Eurithmics se valoró mediante diversos cuestionarios el Miedo a la Hipoglucemia, Áreas Problemáticas en Diabetes y Satisfacción con el Tratamiento de la DM. Tanto las áreas problemáticas en diabetes como la satisfacción con el tratamiento de la DM mejoraron en el grupo de tratamiento SAP. También hubo mejoras en el cuestionario de satisfacción del tratamiento de la diabetes en cuanto a percepción de frecuencia de hipoglucemia, y en los ítems salud general y subescalas de funcionamiento social a favor del tratamiento SAP(221).

Beck y cols., en un estudio de casos y controles, evaluaron la calidad de vida con cuestionarios genéricos específicos (DQOL) en 451 pacientes después de las 26 semanas de seguimiento, permaneciendo los scores sin cambios significativos con una ligera diferencia en el grupo de adultos con MCG en algunas subescalas, evidenciando, eso sí, alto nivel de satisfacción con el SMCG (299).

Posteriormente en un subestudio del JDRF, Tansey y cols. evaluaron concreta-

mente la satisfacción con la MCG-tr mediante un cuestionario específico, encontrando mayores niveles de satisfacción asociada a mayor tiempo de monitorización, tanto en pacientes, como en el caso de los menores (8-18 años), en pacientes y padres. No se trata de una evaluación de la calidad de vida sino de una evaluación del grado de satisfacción con el tratamiento en sí y con las diferentes funcionalidades del mismo. Las barreras más comunes a la monitorización incluyeron molestias/dolor a la inserción (mucho mayor en niños que en adultos), las alarmas y temas corporales, mientras que los beneficios más comunes incluían los datos de tendencias glucémicas, las de niveles glucémicos fuera de rango objetivo y la detección de la hipoglucemia(300).La satisfacción con la MCG-tr en los participantes en el estudio fue alta, como evidencia una puntuación global de 3.6-3.8 (siendo 5 la puntuación máxima). Las puntuaciones más bajas fueron las de los menores, que eran también los usuarios del sensor menor tiempo. En la subescala beneficios puntuaron más que en la de inconveniencia, lo cual estaría ligado al reconocimiento de que el uso requiere una mayor atención al detalle y mayor esfuerzo del esperado (300).

Halford y cols. intentaron determinar los beneficios psicológicos y barreras con SMCG y mostraron que el uso del sensor como parte del manejo de la diabetes ofrece el potencial de mejorar en el usuario calidad de vida referida a QOL, predicción de miedo y mejorar la capacidad de manejo de la diabetes por el paciente. El uso de SMCG puede ayudar al paciente a mejorar su control metabólico con menor miedo a hipoglucemia y menor sensación de limitación por la enfermedad (301). En nuestro estudio igualmente mejoró el miedo a hipoglucemia.

Peyrot y cols. analizaron la calidad de vida y satisfacción del paciente en pacientes mal controlados (HbA1c media de 8,6%), que se aleatorizaron a MDI con AAGC vs. SAP. En ambos grupos se produjo reducción de HbA1c (1,7% vs. 1%). Refieren haber encontrado mayor beneficio para el grupo SAP en aceptación de las necesidades de autocontroles así como en preocupación por la diabetes y satisfacción general/

preferencia, con menos interés por cambiar a otros sistema de control de la glucemia en el grupo SAP (302). Algunos meses más tarde, este mismo grupo publicó otro artículo valorando calidad de vida, esta vez mediante un cuestionario online a 311 pacientes (163 usuarios de ISCI con MCG-tr y 149 usuarios de ISCI con AAGC) en el que se trataban preocupaciones relacionadas con la diabetes, limitaciones sociales y bienestar psicológico así como otros factores de satisfacción con el tratamiento. Los usuarios del SMCG dieron puntuaciones más altas en eficacia de control glucémico, satisfacción general, deseo de recomendación a otros su tratamiento y peor puntuación en interferencia con actividades de la vida diaria. Sin embargo, a pesar de una mayor satisfacción con el tratamiento, en la evaluación de calidad de vida relacionada con la salud no hubo diferencias significativas en ambos grupos(303).

Markowitz y cols. evaluaron rasgos de personalidad y características psicológicas en pacientes adultos, jóvenes (8-17 años) y padres de los pacientes jóvenes con DM1 aleatorizados a MCG o AAGC, a los 6 meses de la aleatorización, relacionándolo con el uso del sensor. Los padres en ambos grupos presentaban más miedo a hipoglucemia que los jóvenes de los correspondientes grupos. Los jóvenes con MCG y sus padres puntuaron mayor afectación negativa por los controles de glucemia capilar que aquellos en el grupo de AAGC. Además los jóvenes con MCG mostraban más rangos de ansiedad que los jóvenes del grupo de AAGC, mientras que los adultos con MCG mostraban menores estado y rasgos de ansiedad que los adultos con AAGC. Los padres del grupo de MCG daban mayores puntuaciones en depresión que los padres del grupo de AAGC. Los autores concluyeron que los jóvenes, sus padres y los adultos muestran diferente impacto psicológico del uso de MCG. En algunos grupos y algunas variables, el uso de MCG se asoció con un impacto psicosocial positivo, mientras que en otras el uso se asoció a un impacto psicosocial negativo. Reconocían que idealmente deberían haberse valorado estos parámetros tanto basal como a los 6 meses y que son necesarios más estudios que evalúen las consecuencias psicoló-

gicas del uso de la MCG(304).

Otros estudios han intentado determinar mejoras psicológicas y particularmente satisfacción con el sistema y encuentran mejorías en diversas subescalas, como Polonsky y cols., que determinaron mediante cuestionario online a 837 usuarios del SMCG una mejora en la percepción del control sobre la diabetes y seguridad en hipoglucemia, siendo predictores de estas mejores puntuaciones la confianza en el uso de los datos de la monitorización, la satisfacción con el sistema y la fiabilidad del mismo, así como mayor edad y mayor revisión de la pantalla del sensor(305).

En el estudio INTERPRET se valoró específicamente satisfacción con el tratamiento y miedo a hipoglucemia, con mejorías en ambos tras 12 meses de uso de SAP, si bien de 263 pacientes sólo se valoró en 40 pacientes, y de ellos sólo en 20 se completó la subescala de preocupación (principalmente por tema de validación de cuestionarios a otros idiomas)(232).

Wong y cols. realizaron un cuestionario a 1613 pacientes para valorar su percepción de la utilidad de diferentes características o funciones del SMCG-tr. En general los pacientes valoraron mejor la información a tiempo real que proporciona el sensor que la información retrospectiva. La característica mejor valorada fueron las flechas de tendencia (92% lo encontró útil) mientras que la valorada como menos útil fue el análisis retrospectivo(233).

En cualquier caso, son escasos los estudios que hacen un buen análisis del impacto en calidad de vida del sensor. De hecho, la revisión de la Cochrane de Langendam estableció en su meta-análisis que sólo en 5 de los 22 estudios que analizan se estudia la calidad de vida y que en ninguno de ellos se encontró diferencias significativas entre SMCG y AAGC(225). La revisión sistemática de Hoeks y cols. indicaron que ninguno de los estudios analizados valoró calidad de vida y el meta-análisis de Pickup y cols. ni siquiera la menciona(223). Posteriores a estos meta-análisis y revisiones, las

publicaciones comentadas previamente analizan más bien satisfacción del paciente como usuario del dispositivo, incluso, con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y sus familiares(306-308).

Relación de la mejoría metabólica con el uso de la MCG-tr.

Es de especial relevancia valorar qué factores se relacionan con el grado de mejoría metabólica que se produce con los SMCG-tr.

1.- Grado de uso de la MCG-tr: factor dosis-dependiente

En nuestro estudio, se atisbó cierto beneficio de uso continuado del sensor frente a uso intermitente, con una mayor reducción de HbA1c a los 3 meses con el uso de la MCG-tr a tiempo total frente a los 6 meses con el uso a tiempo parcial (0,57% vs. 0,42%) y, aunque no se corresponde con diferencias significativas se observó que el porcentaje de pacientes con HbA1c < 7,5% es superior a los 3 meses (88%) frente a los 6 meses (64%) y también el porcentaje de pacientes con HbA1c <7% es superior a los 3 meses (44%) versus a los 6 meses (32%) si bien es cierto que entre estos porcentajes no hay diferencias significativas y sí las hay entre ambos (3 y 6 meses) frente a basal y 9 meses. Un factor a tener en cuenta al evaluar nuestros resultados en cuanto a frecuencia de uso del sensor es que en el periodo de uso intermitente del sensor se establecía un uso del mismo del 50% del tiempo, y en diversos estudios, se consiguen igualmente mejorías (aunque menores frente al uso más intensivo) con uso del sensor \geq 40% del tiempo.

También se produjo una reducción estadísticamente significativa en los episodios de hipoglucemias severas solamente con el uso del SMCG-tr el 100% del tiempo, sin que se evidenciara esa mejoría con el uso del sistema a tiempo parcial.

El primer ensayo controlado aleatorizado que demostró una reducción clínica-

mente significativa de HbA1c con el uso de MCG-tr fue el Guardcontrol Study que, además, al igual que este trabajo de tesis hace una diferenciación clara en la mejoría conseguida según se haga uso del sensor de forma continua o intermitente (hallazgo que a partir del JDRF prácticamente se ha corroborado en todos los estudios, por falta de adherencia al sensor de los pacientes, mientras que en el Guardcontrol Study formaba parte del diseño del estudio). En este estudio, se produjo una mejora del control metabólico en 3 meses, que fue estadísticamente significativa sólo con el uso del sensor el 100% del tiempo (1% en grupo de uso continuo de la MCG-tr vs. 0,4% en grupo control). En la rama de pacientes con uso intermitente del sensor, también se produjo reducción de HbA1c (0,7% vs. 0,4% en el grupo control), pero no alcanzó significación estadística. En los pacientes que usaron continuamente el sensor, se redujo 1 punto completo la HbA1c en el 50% de los casos e incluso 2 puntos en un 21% de los pacientes (partiendo de la base de que eran pacientes con mal control metabólico y la HbA1c debía ser superior a 8,1% para la inclusión en el estudio, siendo la HbA1c media basal 9,5% en la rama de uso continuo de sensor, 9,6% en la rama de uso intermitente y 9,7% en el grupo control lo cual es una diferencia notable con nuestro estudio)(213).

Como se ha mencionado anteriormente, en el estudio JDRF la mayor mejoría metabólica se consiguió en pacientes portadores del SMCG-tr mayor tiempo, de forma que se redujo un 0,57% la HbA1c en pacientes mayores de 25 años, los cuales utilizaban ≥ 6 días en semana el sensor un 83% de los casos. Sin embargo, esto no ocurría en los grupos de 14 a 25 años (sólo el 30% usaba el sensor ≥ 6 días en semana) ni de 8 a 14 años (el 50% usaba el sensor ≥ 6 días en semana)(215).

En el estudio STAR 1, tanto en el grupo control como en el grupo de MCG-tr se redujo la HbA1c, pero sin diferencias significativas entre los grupos. Al igual que en el estudio anterior, sólo se evidenció mejoría metabólica significativa con el uso de la MCG-tr $>60\%$ del tiempo, de forma que los autores establecían que por cada 10%

de incremento en la adherencia al uso de sensor se asociaría a un 41% de incremento en la probabilidad de una reducción de HbA1c de 0,5%(214). En el estudio STAR 3 también se asoció la mejoría metabólica al tiempo de uso de MCG-tr, pero con la diferencia de que también encuentran reducción significativa de HbA1c con uso de la MCG-tr entre un 40-60% del tiempo, si bien es cierto que este efecto se duplicó con el uso superior al 80%(219). Igualmente en la continuación prospectiva de este estudio se objetivan mantenimiento de la mejoría metabólica con uso del sensor superior a 40% del tiempo, y en el grupo cruzado mayor mejoría metabólica con el uso $\geq 60\%$ (220).

En el estudio RealTrend, iniciando en pacientes con mal control con MDI tratamiento ISCI vs. SAP, se obtuvo mejoría significativa en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos, salvo al considerar el tiempo de uso del sensor. Con uso superior al 90% del tiempo sí se evidenciaba mayor mejoría en el grupo de SAP frente al grupo ISCI (0,96% vs. 0,55%)(218).

En el estudio secundario del JDRF, se reprodujeron en cierta forma los hallazgos del JDRF inicial, con beneficio metabólico en términos de reducción de HbA1c tan sólo en adultos mayores de 25 años en los que el tiempo de uso del sensor era sustancialmente mayor(287).

Igualmente, Wong y cols., al analizar los registros clínicos del TD1 Exchange encontraron también una clara relación entre la mejora metabólica y el mayor uso de sensor, particularmente en el grupo de adultos mayores de 26 años, en los que la mayor frecuencia de uso del sensor se asoció a menor HbA1c. Así, en los que lo usaban más de 6 días/semana los valores de HbA1c eran 7,0% vs. 7,3% si se usaba < 6 días/semana, y 7,3% con el uso < 4 días en semana. Este misma asociación parece haberla en grupos de edad menores, pero no alcanzó significación estadística (233).

1.-1 Cambios en insulino terapia:

En cuanto a insulino terapia, en nuestro estudio, con el uso del SMCG-tr no hubo cambios significativos ni en las dosis de insulina empleadas ni en la proporción de la misma destinada a bolo o a basal. Tampoco se objetivó un incremento en el número de bolos diarios con el uso de sensor.

Dos estudios han valorado qué actitudes y acciones de los pacientes -con mayor uso de sensor- respecto al manejo de insulina podrían condicionar también la mayor mejora metabólica en los mismos. En el primero, el estudio Switch, Battelino y cols. apreciaron que los pacientes se administraban con mayor frecuencia bolos de insulina (mientras que la dosis de insulina total o la proporción de insulina en bolos no se incrementaba), utilizaban más la tasa basal temporal y la suspensión manual de la basal, así como la función de bolo wizard o CAB. Con estos datos estimaron que el uso de SAP se asociaba a autoajustes más activos de la terapia insulínica e hipotetizaron que ello podía contribuir a mejorar la HbA1c sin incremento de hipoglucemias (222). En el otro estudio, Tannenber y cols. de la misma manera relacionaron los pacientes con mejor HbA1c y mayor uso del sensor con mayor administración de bolos, en general de menor tamaño, y mayor uso de la función de CAB (310).

2.- Factor edad.

Este factor está claramente relacionado al de frecuencia de uso de sensor, demostrándose en diferentes estudios un mayor tiempo de uso de sensor en adultos frente a adolescentes-adultos jóvenes y niños.

Nosotros, como UGC de Endocrinología de adultos atendemos a una población de pacientes ≥ 14 años, y no era nuestro objetivo diferenciar el uso y beneficio del sensor por edad, además, el número de pacientes de la muestra es reducido para hacer

subdivisiones adicionales y hay mayoría de pacientes mayores de 25 años (22/25). De cualquier forma, en nuestro estudio no se objetivó correlación entre el grado de mejoría metabólica o mayor reducción de HbA1c con el uso del SMCG-tr y la edad. Aún así, podemos destacar que en el grupo de pacientes incluidos en el estudio había 3 adolescentes (<18 años) que completaron adecuadamente el protocolo, pero ninguno de ellos quería continuar utilizando el SMCG-tr una vez completado y finalizado el estudio.

De igual forma, entre los 4 abandonos que se produjeron en nuestro estudio 3 fueron en pacientes de edad inferior a 25 años, de forma similar a lo sucedido en el estudio de O'Connell, en el cual todos los pacientes que abandonaron fueron adolescentes (230).

El estudio inicial de la JDRF fue el primero en destacar la importancia del factor edad, encontrando mejora metabólica en adultos y no en niños (215). Otros estudios como el de la JDRF realizado dos años más tarde tampoco encontraron mejoría en niños ni adolescentes o adultos jóvenes, pero en ambos, ajustado por frecuencia de uso del sensor, no había relación significativa entre edad y cambio en HbA1c (287).

Bergental y cols, en los estudios STAR 3 y su posterior homónimo cruzado, encontraron un igual patrón de menor uso de sensor en la población pediátrica y menor mejoría glucémica, aunque también se conseguía en ese grupo una reducción de HbA1c al pasar de MDI a SAP (219,220). Wong y cols. corroboraron igualmente el mayor tiempo de uso del sensor en adultos frente a grupos de edad menores, si bien es cierto que al igual que en adultos (7,9 vs. 7,6%) en niños encontraron también una HbA1c significativamente menor en los pacientes usuarios de MCG-tr frente a los no usuarios (8,6 vs. 8,3%) (233).

Del mismo modo, en el estudio SWITCH de Battelino y cols. se redujo la HbA1c igual en niños en el periodo de sensor activo frente a sensor inactivo (0,47%) que en

adultos (0,41%) (222).

Eficacia del SMCG y adherencia a su uso

1.- Factores predictores de éxito

En una nueva tecnología como es el SMCG, para cuya implantación se requiere alto nivel de esfuerzo por parte del equipo sanitario y del propio paciente es fundamental el intentar predecir factores que nos puedan guiar a la hora de elegir al paciente candidato con las mayores garantías de éxito. Poder predecir de antemano en cierta forma qué pacientes serán más cumplidores con el uso del sensor (factor que ya hemos analizado que claramente se relaciona con la mejoría metabólica, al igual que la edad) y qué características de los mismos se asocian, no sólo a mayor adherencia, sino también de forma independiente a mayor reducción de HbA1c, sería de gran ayuda a la hora de la selección de los pacientes que más probablemente se puedan beneficiar de estos dispositivos.

a) HbA1c basal: al igual que con otras intervenciones educativas y terapéuticas en diabetes, el peor control metabólico inicial se ha asociado globalmente a mayor reducción de HbA1c con el dispositivo de MCG-tr.

En nuestro estudio existe una relación clara entre el nivel de HbA1c basal y la reducción de la misma con el uso del SMCG-tr, obteniéndose mayor mejoría metabólica en los pacientes con HbA1c basal > 8%. Así, en los pacientes con HbA1c < 8% dicha reducción fue del $11,52 \pm 3,75\%$ ($p=0,01$). De esta forma, los pacientes que básicamente presentaban HbA1c < 8% pasaron de HbA1c media de 7,24 a 6,84% y los que tenían HbA1c > 8% pasaron de HbA1c media de 8,37 a 7,41%, siendo por tanto en los pacientes mal controlados la intervención más efectiva, con una reducción de

HbA1c de 0,96%.

En general, los estudios realizados en grupos de pacientes con HbA1c más elevadas, consiguen reducciones más marcadas de HbA1c, como ocurre en el Eurhythmics con 8,5% de HbA1c media basal o en el estudio de Deiss con HbA1c basal de 9,5%, 9,6% y 9,7% en las distintas ramas del estudio (213,221). En el estudio Juvenile, de hecho, sólo se objetivó mejoría significativa de la HbA1c con el uso de MCG-tr en el subgrupo de pacientes adultos con HbA1c $\geq 7\%$ (con reducción de HbA1c un 0,4%) mientras que en los pacientes con HbA1c < 7% se incrementó un 0,2% (287).

Muchos de los estudios entre los criterios de inclusión incluyen la HbA1c al menos superior a 7.5% o 8%, incluyendo por tanto sólo pacientes que no está adecuadamente controlados, con el fin de conseguir mayor mejoría metabólica (205,218,311).

En el meta-análisis de Pick up y cols., los autores concluyen que cada incremento de un 1% en la HbA1c incrementa el efecto glucémico beneficioso del SMCG vs. AAGC en un 0,126% de reducción de HbA1c. De la misma manera el otro factor que encuentran relacionado con el efecto final sobre HbA1c es el grado de uso del sensor (por cada día de la semana de incremento de uso del sensor habría un incremento del efecto de la MCG frente a AAGC de 0,150%). En el caso de la edad encuentran una relación similar pero mucho menos relevante (por cada año de incremento en la edad del paciente el efecto del SMCG frente a la realización de AAGA se incrementaría 0,02%). Siguiendo su modelo de regresión, establecen que en pacientes con HbA1c basal de 10%, con el uso del SMCG-tr diariamente se podría esperar una mejora de HbA1c de 0,9% (223).

Curiosamente, sin embargo, ni en el estudio SWITCH ni el JDRF se encontró asociación entre niveles de HbA1c basal y reducción de la misma (222,287). Por este motivo, el grupo de estudio del JDRF se planteó la eficacia del sensor en pacientes con buen control metabólico (puesto que en el estudio inicial se excluían pacientes con

HbA1c < 7%), encontrando en pacientes con HbA1c < 7%, que el uso del MCG redujo hipoglucemias, y, en el grupo con MCG hubo más porcentaje de pacientes con HbA1c < 7% y más pacientes con reducción de 0,3% de HbA1c. Evaluando objetivos combinados en el grupo con MCG hubo un porcentaje superior de pacientes con HbA1c < 7% sin experimentar hipoglucemias severas (26 vs. 5%) (216).

En el Juvenile de 2009 se evaluaron los factores predictores de frecuencia de uso del sensor. Los únicos factores que encontraron asociados al mayor uso del sensor en el sexto mes fueron la realización de más controles de glucemia capilar basalmente, la edad superior a 25 años y el mayor uso del sensor durante el primer mes, así como el porcentaje de valores en rango (71-180 mg/dl) durante el mismo.

Es destacable que ninguna de las encuestas realizadas, destinadas a valorar variables basales psicosociales tales como miedo a la hipoglucemia y limitaciones percibidas asociadas a la diabetes, fueron predictoras del uso del SMCG (312).

En el STAR 3, Buse y cols. también se habían planteado el estudio de los factores predictores de la reducción de HbA1c, llegando a la conclusión de que la HbA1c basal, la edad y la edad al diagnóstico de la diabetes se asociaban a mejor control metabólico, estableciendo que la HbA1c basal 9,1%, la edad mayor de 36 años y la edad al diagnóstico de la DM de 17 años fueron los puntos de corte más asociados con un mayor beneficio de SAP frente a MDI. La reducción de HbA1c con niveles basales más elevados fue superior para SAP que para MDI siendo específicamente la diferencia de HbA1c al año SAP fue de 1,3%(313).

En cuanto al control metabólico entre el grupo de pacientes que deseó continuar usando el SMCG-tr y el grupo de pacientes que no quería continuar utilizándolo, básicamente no había diferencias significativas, pero tendió a la significación estadística para una HbA1c menor en los pacientes que desearon continuar con el uso del SMCG-tr tras el estudio(7,38 ± 0,57 versus 7,98 ± 0,70; p=0,06). La HbA1c a los 6 meses

era inferior en los pacientes que decidieron continuar que en los que abandonaron (7,60 ± 0,53% vs. 7,02 ± 0,58%), y la diferencia entre la HbA1c a los 6 meses con la basal fue mayor (aunque sin alcanzar significación estadística) en el grupo que decidió continuar (p=0,08). Con esto podríamos inferir que los pacientes que decidieron continuar utilizando el SMCG-tr ya de base eran pacientes con mejor control metabólico y más preocupados por el manejo de la enfermedad y además mejoraron más su HbA1c, con lo que experimentar una mayor mejora metabólica con el uso del SMCG-tr se podría asociar a una mayor satisfacción con el sistema y mayor deseo de continuar usándolo.

En el estudio INTERPRET, Nordgaard y cols. asociaron una HbA1c basal más elevada, mayor edad al inicio de la terapia SAP y mayor tiempo de uso del sensor a mayores mejoras de HbA1c. No encontraron ninguna característica demográfica asociada al mayor uso de sensor. Los pacientes con más uso del sensor al inicio de la terapia SAP así como los pacientes con menor HbA1c basal tendieron a utilizar el sensor con mayor frecuencia en los 12 meses del periodo de observación del estudio (232). Se podría hipotetizar que los pacientes bien controlados son más cumplidores y es más probable que busquen un control glucémico más estricto y eviten en mayor medida tanto hipo como hiperglucemias, al igual que ocurre en nuestro estudio con los pacientes que deciden continuar utilizando el SMCG-tr a los 9 meses. Este estudio identifica claramente el mayor uso del sensor los primeros 3 meses como un factor predictivo de alto uso a largo plazo, lo que sugiere que la voluntad de los pacientes de llevar el sensor se ve influenciada con las experiencias iniciales favorables con el uso del mismo. Esta misma relación se identificó en los estudios Juvenile de 2009 y 2010 al evaluar los factores predictores de mayor uso del SMCG; en el JDRF de 2010 el uso del sensor en el sexto mes estaba fuertemente asociado al uso del mismo las primeras cuatro semanas. El uso del sensor ≥6 días/semana se daba en el sexto mes en un 57% de los pacientes que usaban el sensor al menos 27 de 28 días

en las primeras 4 semanas, en un 25% de los pacientes que usaron el sensor 24-26 días y en un 3% de los pacientes que usaron el sensor <24 días. Esta relación ocurría en los 3 grupos de edad (215,216).

Otro factor a considerar son las hipoglucemias severas. Sería lógico pensar que el presentar hipoglucemias severas, o el haber tenido algún episodio reciente fuera un factor predisponente al mayor uso del SMCG. Sin embargo, las evidencias de los estudios publicados no corroboran este hecho, incluso al contrario.

En nuestro estudio no se objetivó relación entre episodios de hipoglucemias leves y deseo de continuar utilizando el SMCG-tr, más aún, tampoco las hipoglucemias graves se asociaron a determinación de los pacientes a seguir usando el SMCG-tr.

En el Juvenile 2010, el único factor además de la edad que se asoció significativamente a la frecuencia de uso del sensor fue la hipoglucemia severa, pero de manera inversa, de forma que el padecer un evento de hipoglucemia severa en los 6 meses previos se asociaba a un menor uso del SMCG en el sexto mes. Así, del 10% de los pacientes que experimentaron un evento de hipoglucemia severa en los 6 meses precedentes, sólo el 14% usaban el SMCG >6 días, en comparación con un 40% de uso >6 días en los pacientes que no habían tenido episodio de hipoglucemia. No encontraron diferencias en cuanto a frecuencia de uso del sensor en el sexto mes en cuanto a HbA1c basal. Había una tendencia a mayor uso de la MCG en usuarios de ISCI frente a pacientes en tratamiento con MDI (41% vs. 23%, aunque no llegó a alcanzar significación estadística) (287).

La relación entre hipoglucemia severa y uso de sensor también se valora específicamente en el estudio de adherencia a SAP de los pacientes en el registro T1D Exchange, en el que Wong y cols. encontraron que uno o más episodios de hipoglucemia severa en los 3 meses previos no se asociaban a frecuencia de uso del sensor (233).

b) Factores psicológicos: Es complejo el hecho de encontrar evidencia científica que relacione la personalidad de los pacientes o rasgos de su comportamiento con el mayor uso del sensor.

En nuestro estudio, al analizar los rasgos de personalidad para poder identificar factores psicológicos que ayuden a predecir en cierta forma la adherencia al uso del SMCG-tr, se observó que los pacientes que abandonaron el uso del sistema daban puntuaciones más altas en el inventario de personalidad de Millon (MCMI-II) en narcisismo, histrionismo, agresividad y en el síndrome clínico de abuso de drogas. Además, los pacientes que decidieron continuar el tratamiento con SAP se encontraban más satisfechos con el mismo que los que decidieron abandonar.

Un reciente trabajo de Telo y cols. ha comparado 120 sujetos jóvenes con DM1 interesados en comenzar tratamiento con MCG con un grupo general de 238 jóvenes con DM1 (grupo estándar). Los jóvenes y sus padres completaron unas encuestas validadas para valorar adherencia al tratamiento de la diabetes, conflictos familiares específicos de la diabetes, involucración parental en el manejo de la diabetes o calidad de vida. Los jóvenes del grupo de monitorización continua de glucosa tenían niveles de HbA1c inferiores, eran con mayor probabilidad usuarios de infusor de insulina y también eran con mayor probabilidad procedentes de familias biparentales que en el grupo estándar. Comparado con el grupo estándar, los jóvenes interesados en llevar un dispositivo sensor de glucemia intersticial presentaban mayor adherencia al tratamiento de su diabetes, menos conflictos familiares específicos de la diabetes y una mayor calidad de vida. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la implicación de los padres en el manejo de la diabetes tanto en las encuestas referidas de niños como de sus padres (314).

Relacionar las características psicológicas/comportamentales con un mayor éxito en el uso de la MCG es algo que también se plantearon Rasbach y cols. que evaluaron la auto-eficacia (basándose en la teoría socio-cognitiva de Bandura), definiéndola

como la habilidad percibida de llevar a cabo cambios comportamentales. La autoeficacia podría aumentar la motivación de los pacientes para realizar determinadas tareas y ser indicador de cambios comportamentales relacionados con la salud. Generalmente la autoeficacia incrementa las expectativas y el resultado que el sujeto espera que generen sus acciones. Una alta autoeficacia o una fuerte convicción de capacidad de realizar cambios comportamentales relacionados con la salud, a pesar de las barreras y dificultades podría facilitar el manejo y la adherencia (complejos) de los SMCG. En este estudio pasaron a los pacientes un test de autoeficacia de uso del sensor y encontraron relación entre puntuaciones superiores y mayor uso del sensor (y mayor reducción de HbA1c, con lo que concluyeron que la autoeficacia de MCG podría proporcionar la oportunidad de evaluar previamente la probabilidad de adherencia al SMCG y por tanto mejora glucémica en jóvenes con DM1 (315).

Efecto de la MCG-tr sobre la realización de autocontroles:

Es interesante evaluar el efecto que utilizar un SMCG-tr tiene sobre la realización de autocontroles. Un estudio de sensibilidad indicó que si a los pacientes utilitarios de SMCG-tr se les solicitara hacer sólo 2 controles de glucemia diarios (para asegurar la calibración del dispositivo) el SMCG-tr sería una tecnología “costsaving” respecto a AAGC (197). Sin embargo, debido a la inexactitud y al decalaje fisiológico que existe, los pacientes tienen que confirmar con determinación de glucemias capilares mediante el glucómetro antes de tomar decisiones respecto al tratamiento insulínico.

En nuestro estudio no hemos encontrado cambios en el número de autocontroles diarios realizados por los pacientes sin SMCG, con SMCG-tr a tiempo total o con SMCG-tr a tiempo parcial. Sí que se objetivaron diferencias estadísticamente significativas a largo plazo (en la evaluación a los 7 años del estudio inicial), con mayor número de AAGC diarios realizados por los pacientes que continuaban usando el SMCG-tr frente a los que continuaban tratamiento ISCI sin SMCG-tr ($6,3 \pm 0,83$ vs. $4,97 \pm 1,35$).

A este respecto en otros estudios hay resultados diversos, así, en el estudio de Wong y cols. cuando se preguntó a los pacientes acerca de la realización de AAGC, el 46-61% (según grupos de edad) de los pacientes referían hacerse menos o muchos menos controles, mucho menor porcentaje de pacientes refería comprobar su glucemia capilar más a menudo (10-20%) o no haber hecho cambios en la frecuencia de realización de autocontroles de glucemia capilar (23-42%) (232).

De igual modo en el estudio SWITCH, el número medio de autocontroles realizado por los pacientes disminuyó ligeramente pero de forma significativa en el periodo de sensor activo frente a inactivo (4.9 vs. 5.5; $p < 0.001$) (222). En el estudio Guardcontrol, también disminuyó el número de controles glucémicos en el grupo de uso del sensor continuo el 100% del tiempo, no así en los pacientes que lo utilizaban de forma discontinua (3 días cada 2 semanas) o el grupo control.(213)

Por el contrario, en el trabajo de O’Connell y cols. no hubo diferencias estadísticamente significativas en la realización de AAGC, siendo en los pacientes con uso del sensor >70% el número de autocontroles diarios aparentemente algo mayor que en los subgrupos menos adherentes (7,8/día vs. 7,0/día respectivamente (230).

Adherencia al uso de la MCG a largo plazo:

Hay pocas publicaciones que evalúen realmente el uso de la MCG-tr a largo plazo.

Prácticamente en todos los trabajos científicos con utilización de SMCG-tr se refleja un descenso en la frecuencia de uso del sensor con el tiempo y, en algunos, altas tasas de abandono incluso superiores al 40% (218,233).

En nuestro estudio, hubo 4 abandonos (13,7%), consiguiéndose por tanto un alto índice de cumplimiento con el protocolo. Se concienció a los pacientes de la importancia de cumplir con el tiempo de uso de SMCG-tr estipulado por el protocolo, y se contempló un porcentaje mínimo de uso de un 15% inferior (85-100%). Si bien

es cierto que el grado de adherencia al protocolo del estudio fue muy alto, sí que, una vez finalizado nuestro estudio, a los 9 meses, un 40% de los pacientes decidió abandonar el uso del SMCG-tr, lo cual es superponible a las tasas de abandono de otras publicaciones(233), porcentaje que se incrementó hasta un 80% en la evaluación posterior, a los 7 años del estudio inicial. Dado que el uso del sistema en los 3 primeros meses era marcado obligatoriamente por protocolo en el 100% del tiempo, queda obviado el posible efecto favorecedor del abandono del sistema del bajo uso los 3 primeros meses.

En la siguiente tabla se presentan las principales dificultades experimentadas con el sensor en algunos de los principales estudios con MCG-tr que, en numerosos casos llevan al abandono de su uso.

En el estudio RealTrend hubo una importante falta de adherencia; en la serie Juvenile, planteado en un entorno clínico rutinario el uso de la MCG decreció a lo largo del tiempo (efecto que se observó ya desde el primer mes incluso) en los 3 grupos de edad (con menor descenso de uso en adultos).

Gráfica 29: Incidencias de dificultades relacionadas con el sensor en estudios de SMCG-tr

Estudio	Abandonos por problemas asociados con el sensor	Dificultades con el uso del SMCG-tr y/o las alarmas	No cumplieron con el protocolo y abandonaron
GuardControl	3,7%(6/162)	3,1%(5/162)	---
STAR 1	4,1%(6/146)	---	1,4%(2/146)
STAR 3	---	---	---
JDRF	15,2%(20/132)	---	---
RealTrend	---	---	41,8%(23/55)
DirecNet		26,7%(12/45) 30%(9/30) 64,3%(306/476)	---
Nuestro estudio	---	---	13,7%(4/29)

De esta forma el uso medio el primer mes fue de 7,0 días/semana en ≥25 años, 6,3 días/semana en el grupo de 15-24 años y 6,8 días/semana en el grupo de 8-14

años, cifras que descendieron en el sexto mes de uso a 6,5, 3,3 y 3,7 días/semana respectivamente. En el sexto mes el porcentaje de pacientes adultos utilizando MCG al menos 6 días por semana fue significativamente mayor que los porcentajes de los grupos de edad inferiores (64, 19 y 25% respectivamente) Un total de 4 (5%), 15 (21%) y 12 (20%) pacientes en cada grupo de edad habían abandonado el uso del sensor a los 6 meses. Son porcentajes de abandono considerablemente altos sobre todo si tenemos en cuenta de que se trata de un estudio sólo a 6 meses (218,287).

En el estudio Interpret, el uso medio del sensor durante el periodo de observación completo fue el 30% del tiempo (0-94%), y disminuyó con el tiempo; a pesar de que al inicio del estudio al 40% de los pacientes se les recomendó utilizar el sensor más del 75% del tiempo(a un 58% se les recomendó un uso superior al 50%), sólo el 24% de los pacientes lo utilizaron al menos el 50% del tiempo, y un 19% de los pacientes lo emplearon incluso < 10% del tiempo (232).

En el estudio de adherencia del T1D Exchange, un 41% de los pacientes había abandonado el uso del sensor en el doceavo mes por motivos diversos, entre los que destacaban incomodidad con el uso del sensor y otros problemas, como molestias en la inserción, problemas cutáneos con el adhesivo, molestias con las alarmas, problemas de funcionamiento del infusor, problemas de inexactitud de datos, etc. En concreto, un 25% de los pacientes expresaban problemas de exactitud del sensor, un obstáculo que podría disminuir con la tecnología y el desarrollo y mejoras en los SMCG (233).

En el estudio de Battelino y cols. de 2015 se evaluó el uso rutinario del sensor durante un periodo de observación de 2 años. En los nuevos usuarios de SMCG durante ese periodo, se evaluó igualmente el tiempo hasta el abandono del uso del sensor.

Se incluyeron 10501 pacientes, de los cuales 7916 tenían al menos 15 días de uso en un periodo de 6 meses, mientras que 2585 se clasificaron como no usuarios. De

los usuarios 1760 (22,2%) usaban el sensor $\geq 75\%$ del tiempo y 2782 (35,1%) usaban el sensor $< 25\%$ del tiempo, con un total de 3028 pacientes que se identificaron como nuevos usuarios. Globalmente, 769 pacientes (25,4%) abandonaron el uso del sensor en el periodo de observación. El tiempo medio de uso del sensor osciló entre 244 días en el grupo de menor uso del sensor y 432 días en el grupo de mayor uso. Sólo el 0,4% de los pacientes en el grupo de mayor uso del sensor abandonaron el tratamiento durante el periodo de observación comparado con un 52,9% de los pacientes que usaban el sensor $< 25\%$ del tiempo. Los pacientes en el grupo de menor uso de sensor tenían el doble de probabilidad de abandono de su uso.

Además del bajo tiempo de uso de sensor otro factor asociado al abandono del uso de la MCG-tr fue la financiación del SMCG; así, en los pacientes que gozaban de financiación total del sistema aproximadamente un 50% de los pacientes utilizaron el sensor durante el 50% del tiempo, mientras que se dieron porcentajes menores en los pacientes que sólo tenían financiación parcial. También el número de controles de glucemia capilar o la dosis de insulina se relacionaron con el abandono de uso de sensor, de forma que por cada control más de glucemia capilar sobre la media se incrementaba el riesgo de abandono un 3,5% y por cada unidad de insulina extra sobre la dosis diaria se incrementaba el riesgo un 0,4%.

En los nuevos usuarios se identificó la baja frecuencia de uso del sensor durante el primer mes como importante predictor del abandono del uso del mismo, de la misma forma que el mayor uso de sensor el primer mes se ha identificado como predictor de mayor uso posterior del mismo (235).

En el estudio TIME (JDRF CGM TIME-trial), Lawson y cols. se han propuesto evaluar la forma más apropiada de inicio del tratamiento con SAP (en población pediátrica 5 a 18 años), partiendo de la hipótesis de que el inicio del tratamiento combinado infusor-sensor (SAP) es más beneficioso y consigue mayor adherencia que

la introducción inicialmente del tratamiento ISCI y después la introducción de la MCG-tr. Además, opinan que cuanto mayor es la disponibilidad de los pacientes al cambio conductual, mayor es la adherencia al SMCG, y que ésta es mayor al inicio de la terapia ISCI. Compararán dos grupos, uno de inicio de tratamiento con SAP y otro con ISCI que 6 meses después añadirán MCG-tr, con un periodo de observación de 24 meses, comparando resultados metabólicos, disposición al cambio conductual, valoración de la terapia por los pacientes y adherencia. Los autores esperan con los resultados identificar la mejor manera de iniciar el tratamiento con MCG y maximizar su eficacia y la adherencia en la población pediátrica (316).

5.2 Aplicación de telemedicina a pacientes con DM1 en tratamiento con SAP

En cuanto a la aplicación de la telemedicina a un grupo de pacientes en tratamiento con terapia SAP, con buen control metabólico, en nuestro estudio se evidenció que la telemedicina podría ser de aplicabilidad, objetivándose mejoría metabólica en cuanto a reducción de HbA1c y ciertas variables indicadoras de variabilidad glucémica (MAGE y MODD).

En nuestro caso, la población de estudio era un grupo de pacientes muy concreto, pacientes con tratamiento SAP y con adecuado control metabólico. Se trataba de pacientes con un alto nivel de conocimientos diabetológicos y de capacitación técnica y habilidades adquiridas (ya en tratamiento con la opción más compleja y avanzada de tratamiento insulínico intensivo -SAP-) para las nuevas tecnologías, por lo que no fue difícil su participación en un programa de atención mediante telemedicina. Además se trataba de pacientes en edad laboral, con lo que el poder recibir asistencia de su equipo sanitario a distancia evitó que realizaran desplazamientos y que perdieran días de trabajo, reduciéndose el consecuente absentismo laboral.

Ciertamente, con una muestra tan concreta y particular, se hace particularmente difícil generalizar nuestros hallazgos, pero en nuestro estudio se consiguió en estos pacientes una mejoría metabólica, con reducción además de determinados parámetros de variabilidad glucémica.

A pesar de ser pacientes con buen control metabólico inicial, con HbA1c media de 7,38%, se consiguió reducción de HbA1c con la intervención (reducción de -0,27%), hay que destacar un impacto global de nuestra intervención de 0,41%, ya que entre la visita prebasal y la basal se produjo una primera reducción de HbA1c de 0,14%, inherente al propio ensayo clínico y al efecto Hawthorne al saberse observados los pacientes y participantes en un programa de evaluación de un modelo de asistencia médica.

Claramente, los estudios publicados en cuanto a la aplicación de la telemedicina son muy heterogéneos en cuanto a población a la que se aplica, a las medidas telemáticas aplicadas, los resultados de los mismos también son dispares, y, la peculiaridad de cada estudio dificulta el sacar conclusiones y generalizar para toda la población.

En DM1 hay estudios que han mostrado efecto metabólico beneficioso (283,284,317,318,319,320) y otros que no consiguen demostrar tal efecto (231,266), aunque en ningún caso se ha mostrado empeoramiento en el grupo adscrito a la telemedicina. El único estudio publicado que se asemeja algo al nuestro al tratarse de pacientes en tratamiento con sistema integrado de infusor y sensor (aunque eran pacientes pediátricos) es el de Schaffini y cols. En el grupo de telemedicina, a lo largo del estudio (60 meses) la HbA1c fue significativamente menor (7,5 vs. 7,8%), siendo igualmente significativamente inferior al final del estudio (7,2% vs. 7,9%). Los autores llegaron a la conclusión de que la telemedicina en el caso de adolescentes en tratamiento con SAP tuvo un impacto fundamentalmente en la adherencia de los pacientes, que con el feedback del equipo diabetológico, mejoraron el manejo de su diabetes, con ajustes terapéuticos y corrección de errores en cuanto a actuación en función de la glucemia (286).

En nuestro estudio, además de la mejora metabólica que objetivamos, (que aunque sólo fuera de -0,27%, hay que tener en cuenta que eran pacientes ya previamente optimizados y en rango de buen control metabólico), también se produjo mejoría en los marcadores de variabilidad MAGE y MODD, lo cual puede considerarse un valor añadido, por la relevancia que tiene la variabilidad.

De especial relevancia sería el comprobar el impacto de las nuevas tecnologías y, en concreto de la telemedicina sobre la calidad de vida de los pacientes diabéticos (321). El estudio de Benhamou y cols. en pacientes con tratamiento ISCI y el soporte de la telefonía móvil, manteniendo visitas presenciales trimestrales y en telemedicina contacto semanal con el equipo médico (envío de información por los pacientes

y de recomendaciones terapéuticas por el equipo sanitario) demostró mejora en la puntuación global del DQOL así como en los ítems de satisfacción (231). En otro estudio, Franklin y cols. se basaron en el uso de un sistema automático de mensajería programado diariamente ("Sweet talk") con una serie de mensajes y recomendaciones a los pacientes para reforzar los buenos hábitos, el adecuado manejo de la enfermedad y la consecución de los objetivos metabólicos marcados. No consiguieron mejoras en la HbA1c pero sí en la adherencia a los autocuidados en niños con DM1 de 8 a 18 años. Encuestados, el 81% de los pacientes referían que "Sweet talk" les había ayudado a mejorar su manejo de la DM y el 90% quería continuar recibiendo mensajes (278,279).

El estudio diabeTIC, dirigido por Carral y cols., permitía con el uso de la página web Diabetic la comunicación bidireccional de pacientes y profesionales de la salud con telecomunicación de los controles de glucemia. Los pacientes que utilizaban DiabeTIC comunicaron un elevado grado de satisfacción, tanto con la plataforma web como con el seguimiento telemático de la diabetes (319). Otros estudios no evalúan la repercusión de la calidad de vida o no encuentran mejoría (266,319,322).

En nuestro estudio se objetiva una mejoría global en la calidad de vida, y en determinados subgrupos de pacientes (mal controlados y con complicaciones crónicas) mejora en miedo a hipoglucemia y en satisfacción con el tratamiento.

Aunque hacen falta más estudios que lo corroboren, los nuevos sistemas tecnológicos (vía telefonía móvil, smartphones, tablets, plataformas web con comunicación bidireccional, correo electrónico o incluso redes sociales) tienen definitivamente un lugar y potencial para mejorar tanto la adherencia de los pacientes como el autocuidado y la calidad de vida (323,324).

5.3 Efecto metabólico mantenido a largo plazo en terapia con SAP

Es difícil encontrar estudios con SAP a largo plazo. La prolongación del Juvenile de la JDRF en el estudio de 6 meses de extensión del ensayo clínico aleatorizado inicial encontró que en la mayoría de adultos ≥ 25 años de edad continuaron utilizando el MCG diaria o casi diariamente y los beneficios metabólicos se mantuvieron, en cuanto a HbA1c y tiempo en normoglucemia. Hacen hincapié en que estos beneficios se mantienen a pesar de un seguimiento menos intensivo intencionado para aproximarse a la práctica clínica habitual, pero, en global fueron tan sólo 12 meses de seguimiento (325).

El estudio de extensión del STAR3, Bergenstal y cols. prolongaron a 18 meses la evaluación de los pacientes, encontrando que la HbA1c a los 18 meses no difería de la de 15 meses, con lo que concluyeron que los beneficios metabólicos de la terapia SAP se mantenían al menos 18 meses (220).

Son necesarios más estudios que evalúen el beneficio de la terapia SAP y la adherencia a largo plazo. Todos los estudios encuentran la gran limitación de la falta de adherencia, ya puesta también en evidencia en estudios previos. Así, en el estudio de O'Connell y cols. sólo 11 de 25 pacientes (44%) llevan el SMCG-tr $\geq 70\%$ del tiempo al cabo de tan sólo 3 meses, en el estudio de Garg y cols. sólo 34 de 60 (56%) pacientes cumplen con el criterio de uso al menos 6 días de la semana a los 6 meses (217,231). En el análisis del TD1 Exchange el 41% de los pacientes habían abandonado el uso de la MCG en un periodo de 1 año (233). En el estudio INTERPRET el uso medio del sensor fue de un 30%, con un claro descenso a lo largo de los 12 meses (232). En el AWeSoMe, a los 12 meses y a pesar de la financiación un 57% de los pacientes ya no utilizaban la MCG (234). En el estudio de Battelino y cols. sólo un 22,2% de los pacientes usan el sensor $\geq 75\%$ del tiempo, y de los nuevos usuarios, un 25,4%

abandonaron el uso de MCG-tr en el periodo de observación (235).

Recientemente, en el XXVI congreso de la SED (Abril 2015) Conget y cols presentaron los datos de la evaluación de los pacientes de su centro que habían participado en el estudio SWITCH 3 años antes. Un total 20 pacientes se incluyeron en el estudio, de los cuales, evaluado 3 años tras la conclusión del estudio 6 pacientes (30%) continuaban con la terapia SAP. Con una epidemiología de edad media $44,4 \pm 9,3$ años, un 60% mujeres y una HbA1c al inicio del estudio SWITCH $8,43 \pm 0,55\%$, 3 años después de la conclusión del estudio, la HbA1c en los pacientes que únicamente realizaban tratamiento con bomba fue de $7,79 \pm 0,77\%$, sin cambios significativos desde la finalización del periodo con sensor inactivo del estudio ($7,82 \pm 0,40\%$). En comparación con la conclusión del periodo con sensor activo, la HbA1c de aquellos pacientes que mantuvieron la terapia SAP al finalizar el estudio pareció empeorar menos que aquellos que únicamente utilizaban tratamiento ISCI ($0,18 \pm 0,42$ vs. $0,55 \pm 0,71\%$; $p = 0,171$) aun habiendo sido igual tanto al inicio del estudio ($8,41 \pm 0,60$ vs. $8,47 \pm 0,45$) como al finalizar el periodo con sensor activo ($7,24 \pm 0,48$ vs. $7,38 \pm 0,61$). Los pacientes que seguían realizando terapia SAP tenían un elevado uso del sensor (61,2% del tiempo durante los últimos 3 meses). Los autores concluyeron que el beneficio de la terapia SAP puede persistir a largo plazo en la práctica clínica habitual (327).

Nosotros analizamos 7 años después el porcentaje de pacientes de nuestro estudio original que mantenían el tratamiento con SAP, siendo claramente reducido (5/25,20%), a pesar de que los pacientes disponían de financiación para el sistema, lo cual diferencia nuestro estudio del expuesto previamente de Conget y cols. en que los pacientes se autofinanciaban el sistema una vez concluido el estudio SWITCH. En nuestro estudio, los pacientes que lo emplean hacen uso a tiempo total pero generalmente intermitentemente según periodos del año. Aunque no se alcanza significación estadística, probablemente por el pequeño número de personas que continúan

su uso, prácticamente todas las variables de control glucémico son mejores en el grupo que mantiene terapia con MCG-tr que en el grupo que emplea sólo AAGC. La HbA1c a los 7 años es inferior $6,58 \pm 0,44$ vs. $7,08 \pm 0,10\%$, la diferencia basal-7 años es de $-0,7\%$ en el grupo con MCG-tr mientras vuelve a niveles semejantes a basal en el grupo con AAGC (la diferencia basal-7 años es $+0,1$). El 100% de los pacientes con MCG-tr tienen HbA1c $< 7,5\%$ (6-7,1%).

A pesar de que la valoración del SMCG es en general buena, claramente a la hora de rechazar el SMCG los pacientes resaltan que les genera mucho estrés en su vida diaria, así como el problema de manejar las alarmas y la discordancia entre las glucemias aportadas por el sensor y glucemias capilares del glucosímetro.

5.4 Fortalezas y limitaciones del estudio

Fortalezas

1. El estudio es prospectivo, con una homogenización previa de la muestra con ISCI. Los pacientes emplean todos los mismos dispositivos, tanto glucosímetros (Accu-check aviva Roche® como ISCI (Paradigm Real Time Minimed ®) o SMCG retrospectivo (Gold CGMS Minimed ®).
2. El estudio cuenta con el valor añadido de la adición en cada punto de la evaluación de un SMCG retrospectivo.
3. Hay unas cifras muy buenas de adherencia al protocolo del estudio.
4. Se lleva a cabo una valoración global muy completa de los pacientes, tanto metabólica (con evaluación de distintos marcadores de variabilidad en los diferentes estudios realizados) como psicológica, valorando con diferentes test de evaluación psicológica tanto personalidad como aspectos relacionados con la DM1.
5. Disponemos de un análisis de los pacientes a largo plazo (7 años), sin que haya en la literatura nada publicado con tanto tiempo de evolución, lo cual en una tecnología nueva, que puede tener un impacto metabólico inicial que se pierda con el tiempo al igual que un abandono en el uso de la misma, supone un valor añadido.
6. El estudio se llevó a cabo en una unidad de referencia en Nuevas Tecnologías en Diabetes por personal con amplia experiencia en el manejo de estos dispositivos.

Limitaciones

1. Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el tamaño muestral, reducido, si bien es cierto que se trata de una tecnología avanzada, económicamente costosa y que requiere una atención detallada con alto tiempo de consulta a los pacientes.
2. No disponemos de grupo control comparativo, por lo que no hay aleatorización.

6. Conclusiones

- La adición de un sistema de monitorización continua de glucosa a tiempo real a un tratamiento previo con infusor subcutáneo de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 se asocia a una reducción significativa en la HbA1c a corto plazo con una tendencia a ser mayor con el uso del sistema a tiempo total que a tiempo parcial.
- La mejora en la HbA1c con dicho sistema se produce sin incremento de hipoglucemias leves ni de tiempo en hipoglucemia.
- Con la asociación de un sistema de monitorización continua de glucemia al tratamiento con infusor subcutáneo continuo de insulina se produce un descenso de hipoglucemias graves así como de HYPOscore (con el uso del sistema a tiempo total) y de la percepción de miedo a hipoglucemia.
- A largo plazo, si bien la adherencia al sistema es muy baja, puede persistir el beneficio obtenido por esta terapia combinada de monitorización continua de glucemia a tiempo real con infusor subcutáneo de insulina.
- La incorporación adicional de un seguimiento por medio de telemedicina a los pacientes en tratamiento con sistema combinado de monitorización continua de glucemia a tiempo real e infusor subcutáneo de insulina se acompaña de una reducción de HbA1c y determinados parámetros de variabilidad glucémica.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Para la realización de los estudios aquí presentados se ha obtenido financiación de los siguientes proyectos:

TÍTULO DEL PROYECTO: *“Ensayo clínico randomizado comparando los efectos en variables metabólicas, psicológicas y de calidad de vida con terapia de infusores subcutáneos de insulina versus sistema integrado de infusor subcutáneo de insulina y sensor continuo de glucosa con transmisión a tiempo real por ondas. Validación de scores de indicación y seguimiento de nuevas propuestas tecnológicas”*

Entidad financiadora: Fundación Progreso y Salud, Consejería de salud de la Junta de Andalucía. Número de Expediente: SAS 0249/06

Investigador Principal: M^a Soledad Ruiz de Adana.

Función del doctorando: investigador colaborador.

TITULO DEL PROYECTO: *“Estudio comparativo de terapia con infusores subcutáneos de insulina (ISCI) versus sistema integrado ISCI y sensor continuo de glucosa con transmisión a tiempo real por ondas. Impacto sobre variables metabólicas, psicológicas y de calidad de vida”.*

Entidad financiadora: Instituto de salud Carlos III. Número de Expediente: ISCIII .p107 90330

Investigador principal: M^a Soledad Ruiz de Adana.

Función del doctorando: investigador colaborador.

7. Bibliografía

- 1.- Diagnosis and classification of diabetes mellitus (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2015; 38: S8-S16.
- 2.- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- 3.- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-67.
- 4.- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- 5.- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 6.- Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 : S5-20.
- 7.- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A,, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: 1396- 402.
- 8.- Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? The Asturias Study. *Metab Clin Exp* 2008; 57: 399-403.
- 9.- Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q,, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the Euro-

pean Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822-7.

10.- WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.

11.- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.

12.- World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980). Second Report. Technical report series 646. WHO, Geneva.

13.- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62-9.

14.- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J y cols. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-11.

15.- Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med* 2011; 40: 11-17.

16.- World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus (1985). Technical report series 727. WHO, Geneva.

17.- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Camethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.

18.- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BW, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1543-51.

19.- Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-6.

20.- Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 427-33.

21.- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales Vs., et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.

22.- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49: 2201-7.

23.- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85-96.

24.- Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 43; 1066-84.

25.- Previs SF, Withers DJ, Ren JM, White MF, Shulman GI. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo. *JBiol Chem* 2000; 275: 3890-4.

26.- Grimmsmann T, Levin K, Meyer MM, Beck-Nielsen H, Klein HH. Delays in insulin signaling towards glucose disposal in human skeletal muscle. *J Endocrinol* 2002; 172: 645-51.

27.- Whiteman E, Cho H y Birnbaum MJ. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 444-51.

28.- Vanhaesebroeck B, Leervers SJ, Ahmadi K, Timms J, Katso R, Driscoll PC, et al.

Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Ann Rev Biochem* 2001; 70: 535-602.

29.- Yu J, Zhang Y, McIlroy J, Rordorf-Nikolic T, Orr GA, Backer JM, et al. Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 alpha catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 1379-87.

30.- Ueki K, Fruman DA, Brachmann SM, Tseng YH, Cantley LC, Kahn CR. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 965-77.

31.- Mauvais-Jarvis F, Ueki K, Fruman DA, Hirshman MF, Sakamoto K, Goodyear LJ, et al. Reduced expression of the murine p85alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase improves insulin signaling and ameliorates diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 141-49.

32.- Giorgino F, Pedrini MT, Matera L, Smith RJ. Specific increase in p85alpha expression in response to dexamethasone is associated with inhibition of insulin-like growth factor-I stimulated phosphatidylinositol 3-kinase activity in cultured muscle cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 7455-63.

33.- Cornier MA, Bessesen DH, Gurevich I, Leither JW, Draznin B. Nutritional upregulation of p85alpha expression is an early molecular manifestation of insulin resistance. *Diabetologia* 2006; 49: 748-54.

34.- Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, Olefsky JM. Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 2005; 54: 2351-59.

35.- Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin sig-

aling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4678-84.

36.- Geering B, Cutillas PR, Nock G, Gharbi SI, Vanhaesebroeck B. Class IA phosphoinositide 3-kinases are obligate p85-p110 heterodimers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 7809-14.

37.- Brachmann SM, Ueki K, Engelman JA, Kahn RC, Cantley LC. Phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit deletion and regulatory subunit deletion have opposite effects on insulin sensitivity in mice. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1596-607.

38.- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: E1-E19.

39.- Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Ravussin E, Volaufova J, Bennett B, Chalew S, et al. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia* 2011; 54: 869-75.

40.- Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 446-52.

41.- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.

42.- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899-904.

43.- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.

44.- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al; Eunice

Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-48.

45.- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.

46.- Van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, De Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1: 368-71.

47.- Maassen JA, Kadawaki T. Maternal inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996; 39: 375-82.

48.- Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanism and clinical presentations. *Diabetes* 2004; 53: S103-9.

49.- Hattersley AT, Pearson ER. Minireview; pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* 2006; 147: 2657-63.

50.- Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intra-uterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1a gene mutations carriers. *Diabetes Care* 2002; 25: 2287-91.

51.- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta-cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427-35.

52.- Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, Cama A, Kadowaki H, McKeon C, et al. Mutations in the insulin receptor gene in genetic forms of insulin resistance. *Recent Prog Horm Res* 1990; 46: 185-213.

53.- Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, Makino H, Sakamoto Y, Kadowaki T, et al. Trial of insulin-like growth factor 1 therapy for patients with extreme insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1993; 42: 696-705.

54.- Longo N, Wang Y, Pasquali M. Progressive decline in insulin levels in Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2623-9.

55.- Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002; 31: 21-3.

56.- Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, et al; BSCL Working Group. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001; 28: 365-70.

57.- Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA encoding lamin A/C is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.

58.- Peters JM, Barnes R, Bennett L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet* 1998; 18: 292-5.

59.- Kern AS, Prestridge AL. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics* 2013; 132: 512-8.

60.- Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-179.

61.- Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-re-

lated diabetes: current trends in prevalence, incidence and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626–31.

62.- Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al; Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Study Group. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1783–88.

63.- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.

64.- Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 551-8.

65.- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1300-6.

66.- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817-24. Erratum in: *Neurology* 1993; 43: 2345.

67.- Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)*. *Diabetologia* 1998; 41: 1263-9.

68.- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.

69.- McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci (Lond)* 1994;

87: 21-9.

70.- Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM,, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990; 39: 807-14.

71.- Abordo EA, Thornalley PJ. Synthesis and secretion of tumour necrosis factor-alpha by human monocytic THP-1 cells and chemotaxis induced by human serum albumin derivatives modified with methylglyoxal and glucose-derived advanced glycation endproducts. *Immunol Lett* 1997; 58: 139-47.

72.- Doi T, Vlassara H, Kirstein M, Yamada Y, Striker GE, Striker LJ. Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 2873-7.

73.- Kirstein M, Aston C, Hintz R, Vlassara H. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor I in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J Clin Invest* 1992; 90: 439-46.

74.- Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D, et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation*. 2002; 106: 466-72.

75.- 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. Erratum in: *Lancet* 1999; 354: 602.

76.- Raccach D. Importance of blood glucose management in the multifactorial approach of absolute cardiovascular risk in type 2 diabetes: the lessons from the Steno

2 study. *Diabetes Metab* 2006; 32: 2S48-51.

77.- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.

78.- Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. [The Ste-no-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes]. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 2658-61.

79.- Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglucemia. *Arch Int Med* 2003; 163: 1306-16.

80.- Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-15.

81.- The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-66.

82.- Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, La Porte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 883-92.

83.- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373: 2027-33.

84.- Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaitė B, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia* 2001; 44: B17-20.

85.- Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al.

Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 247-55.

86.- Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A; DIARY-Group Baden-Wuerttemberg. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13: 15-20

87.- Conde-Barreiro S, Rodríguez-Rigual M, Bueno-Lozano G, López-Siguero JP, González-Pelegrín B, Rodrigo-Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189.e1-e.12.

88.- Buzzetti R, Quattrocchi C, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 111-28.

89.- Dahlquist G. The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr* 1998; 425: 5-10.

90.- Scott FW, Norris J, Hubert K. Milk and type 1 diabetes: examining the evidence and broadening the focus. *Diabetes Care* 1996; 19: 379-83.

91.- Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Late Autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in the diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11: 299-303.

92.- McLarty DG, Athaide I, Botazzo G, Swal AM, Alberti KG. Islet cell antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in Tanzanian Africans. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9: 219-24.

93.- Balusabramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of keto-

sis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 292-302.

94.- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes related-antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-07.

95.- Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 2003; 26: 2345-52.

96.- Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, et al. Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society. Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* 2009; 52: 2513-21.

97.- Hanafusa T, Imagawa A, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, et al. Report of the Japan Diabetes Society's committee on research on fulminant type 1 diabetes mellitus: analysis of antiviral antibodies at disease onset. *J Japan Diab Soc* 2008; 51: 531-6.

98.- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes mellitus. *Nature* 2010; 474: 1293-300.

99.- Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 510-3.

100.- Faustman DL, Davis M. The primacy of CD8 T-lymphocytes in type I diabetes and implications for therapies. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87: 1173-8.

101.- Pietropaolo M, Surhigh JM, Nelson PW, Eisenbarth GS. Primer: immunity and autoimmunity. *Diabetes* 2008; 57: 2872-82.

102.- Hoglund P, Mintem J, Waltzinger C, Health W, Benoist C, Mathis D. Initiation of

autoimmune diabetes by developmentally regulated presentation of islet cell antigens in the pancreatic lymph nodes. *J Exp Med* 1999; 189: 331-9.

103.- Cobbold S, Waldmann H. Infectious tolerance. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 518-24.

104.- Zheng XX, Sanchez-Fueyo A, Sho M, Domenig C, Sayegh MH, Strom TB. Favorably tipping the balance between cytopathic and regulatory T-cells to create transplantation tolerance. *Immunity* 2003; 19: 503-14.

105.- Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type I diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 92-9.

106.- Klink DJ 2nd. Extent of beta cell destruction is important but insufficient to predict the onset of type I diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3: e1374.

107.- Wong FS, Wen L. B-cells in autoimmune diabetes. *Rev Diabet Stud* 2005; 2: 121-35.

108.- Hyttinen V, Kaprio I, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomihleto H. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 2003; 52: 1052-5.

109.- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type I diabetes : what's next?. *Diabetes* 2010; 59: 1561-71.

110.- Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type I diabetes risk: analysis of the type I diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084-92.

111.- Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*.

2009; 360: 1646–54.

112.- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35: 1060-7.

113.- Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1326-32.

114.- Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The “perfect storm” for type I diabetes : the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability and mucosal immunity. *Diabetes* 2008; 57: 2555-62.

115.- Jäidane H, Sané F, Gharbi J, Aouni M, Romond MB, Hober D. Coxsackievirus 134 and type 1 diabetes pathogenesis: contribution of animal models. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 591-603.

116.- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.

117.- Goldberg E, Krause I. Infection and type 1 diabetes mellitus - a two edged sword ?. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 682-6.

118.- Christen U, von Herrath MG. Do viral infections protect from or enhance type 1 diabetes and how can we tell the difference? *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 193-8.

119.- Roivainen M, Ylipaasto P, Savolainen C, Galama J, Hovi T, Otonkoski T. Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes, but the extent is a characteristic of individual virus strains. *Diabetologia* 2002; 45: 693-702.

120.- Hyoty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 138-47.

121.- Haverkos HW, Battula N, Drotman DP, Rennert OM. Enteroviruses and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 379-85.

122.- Yin H, Berg AK, Tuvemo T, Frisk G. Enterovirus RNA is found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. *Diabetes* 2002; 51: 1964-71.

123.- Sarmiento L, Cabrera-Rode E, Lekuleni L, Cuba I, Molina G, Fonseca M, et al. Occurrence of enterovirus RNA in serum of children with newly diagnosed type 1 diabetes and islet cell autoantibody positive subjects in a population with a low incidence of type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2007; 40: 540-5.

124.- Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360–8.

125.- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 Diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69–82.

126.- Bonifacio E, Ziegler AG. Advances in the prediction and natural history of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 513–25.

127.- Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin LE, Krischer JP, Cuthbertson D, Greenbaum CJ, et al; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Trends of earlier and later responses of C-peptide to oral glucose challenges with progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants. *Diabetes Care* 2010; 33: 620–5.

128.- Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, Gitelman SE, Gottlieb PA, Herold KC, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes

TrialNet data. *Diabetes* 2012; 61: 2066–73.

129.- Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010; 59: 2846–53.

130.- Hirsch IB. Clinical review: realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2232–8.

131.- Gale EA. Dying of diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1626–8.

132.- Beran D, Yudkin JS, de Courten M. Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries: case studies of Mozambique and Zambia. *Diabetes Care* 2005; 28: 2136–40.

133.- Beran D, Basey M, Wirtz V, Kaplan W, Atkinson M, Yudkin JS. On the road to the insulin centenary. *Lancet* 2012; 380: 1648.

134.- Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832–6.

135.- Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 648–59.

136.- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–16.

137.- Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al.

DCCT/EDIC Research Group. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62: 3976–86.

138.- Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.

139.- de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171: 412–20.

140.- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/ EDIC). *Circulation* 2009; 119: 2886–93.

141.- White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1707–15.

142.- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616–24.

143.- Eugster EA, Francis G, Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children

with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: e1244-9.

144.- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-62.

145.- Kadish AH. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1963; 9: 363-7.

146.- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* 1978; 1: 204-7.

147.- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.

148.- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 99-111.

149.- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargina, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142-8.

150.- I Levy, M Vidal, M Jansà. Bombas de insulina. Una alternativa en el tratamiento de la DM 1. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 55-60.

151.- Luijf YM, Arnolds S, Avogaro A, Benesch C, Bruttomesso D, Farret A, et al. AP@home consortium. Patch pump versus conventional pump: postprandial glycemic excursions and the influence of wear time. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 575-9.

152.- Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 365-9.

153.- Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 298-303.

154.- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.

155.- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.

156.- Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-171.

157.- Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590-6.

158.- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in

patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941-51.

159.- Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170-6.

160.- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765-74.

161.- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1

162.- Kapellen TM1, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 836-42.

163.- Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, Kremke B, Nielsen LB, Olsen BS, et al; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol* 2015; 52: 591-9.

164.- Chico A, Grupo de trabajo de nuevas tecnologías de la SED. Documento de posicionamiento: Tratamiento de la diabetes con infusión subcutánea continua de insulina. *Av Diabetol* 2007; 23: 367-9.

165.- Barrio R, García A, Gómez A, González I, Hermoso F, Grupo de trabajo de diabetes pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica (SEEP). *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 352.e1-352.e4.

166.- I Plan integral de diabetes de Andalucía (2003-2007) Diabetes mellitus: Proceso asistencial integrado. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2003. <http://www.csalud.juntaandalucia.es/contenidos/profesionales/procesos/Diabetes/Mellitus.pdf>

167.- II Plan Integral de diabetes de Andalucía (2009-2013) Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2009. <http://www.csalud.juntaandalucia.es/contenidos/profesionales/procesos/Diabetes/Mellitus.pdf>

168.- Position statement and ADA statements. *Diabetes Care* 2015; 27:1

169.- Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, Bode BW, Handelsman Y, Hellman R, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract* 2014; 20: 463-89.

170.- NICE. Technology Appraisal 151. Continuous subcutaneous insulin infusion for the Treatment of Diabetes Mellitus. 2008. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA151Guidance.pdf>

171.- Pickup J. Insulin pumps. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; 170: 16-9.

172.- Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 29-32.

173.- White HD, Goenka N, Furlong NJ, Saunders S, Morrison G, Langridge P, et al. The U.K. service level audit of insulin pump therapy in adults. *Diabet Med* 2014; 31: 412-8.

174.- York and Humber Public Health Observatory. Insulin Pump Audit—Findings for England. 2010. Available at <http://www.yhpho.org.uk/resource/item.aspx?RID=91531>

175.- Ghatak A, Paul P, Hawcutt DB, White HD, Furlong NJ, Saunders S, et al. UK ser-

vice level audit of insulin pump therapy in paediatrics. *Diabet Med* 2015; 17.

176.- Hawkes CP, Murphy NP. Paediatric type 1 diabetes in Ireland-results of the first national audit. *Ir Med J* 2014; 107: 102-4.

177.- McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med* 2015; 32: 1036-50.

178.- Martín A, Calle Pascual A, del Cañizo Gómez FJ, González Albarrán O, Lisbona Gil O, Botella Serrano M, et al. Estado actual de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa en la Comunidad de Madrid. Current status of continuous subcutaneous insulin infusion and continuous glucose monitoring systems in the Community of Madrid. *Av Diabetol* 2015; 62: 171-9.

179.- Pickup JC . Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1449-52.

180.- Schade DS, Valentine V. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? No. *Diabetes Care* 2006; 29: 1453-5.

181.- Conget I, Giménez M, Ampudia-Blasco FJ. Posibles causas de la infrautilización de la infusión subcutánea continua de insulina en España. Possible causes of under-use of continuous subcutaneous insulin infusion in Spain. *Av Diabetol* 2013; 29: 1-3.

182.- Ikeda Y1, Tsuruoka A. Self-monitoring of blood glucose, as a means of self-management. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: 269-71.

183.- Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-monitoring of blood glucose: a prerequisite for diabetes management in outcome trials. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 609-14.

184.- Garg SK, Hirsch IB. Self-monitoring of blood glucose. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; 170: 1-9.

185.- Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006 ; 295: 1707-8

186.- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1901-3.

187.- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010; 31: 171-82.

188.- Monnier L, Colette C. Glycemic variability: can we bridge the divide between controversies? *Diabetes Care* 2011; 34: 1058-9.

189.- Balkau B. The DECODE study. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab* 2000; 26: 282-6.

190.- Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980; 11: 14-21.

191.- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Frier BM. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database. *Diabet Med* 2012; 29: 1195-8.

192.- Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9: 1006-15.

193.- Guerci B, Floriot M, Böhme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26: 582-9.

- 194.- Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH. Evaluating clinical accuracy of continuous glucose monitoring devices: other methods. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 200-6.
- 195.- Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2412-7.
- 196.- Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008; 31: 1160-4.
- 197.- Hirsch. Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2232-8.
- 198.- Matuleviciene V, Joseph JI, Andelin M, Hirsch IB, Attvall S, Pivodic A, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Dexcom G4 sensor (Dexcom G4 system) and Enlite sensor (guardian REAL-time system) tested simultaneously in ambulatory patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 759-67.
- 199.- Kirchsteiger H, Heinemann L, Freckmann G, Ludwig V, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, et al. Performance Comparison of CGM Systems: MARD Values Are Not Always a Reliable Indicator of CGM System Accuracy. *Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1030-40.
- 200.- Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 232-44.
- 201.- Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovič L, et al. AACE Continuous Glucose Monitoring Task Force. Statement by the American Association

- of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract* 2010; 16: 730-45.
- 202.- M Ruiz de Adana, M Rigla; Grupo de Nuevas tecnologías de la SED. Documento de posicionamiento: Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av Diabetol* 2009; 25: 96-8.
- 203.- Martín-Vaquero P, Martínez Brocca A, García López J; Grupo de nuevas tecnologías de la SED, grupo de diabetes de la SEEN y la SEEP. Documento de posicionamiento sobre la eficacia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes. *Av Diabetol* 2014 ; 30, 131-49.
- 204.- Grupo de diabetes de la SAEN. Documento de posicionamiento sobre la monitorización continua de glucemia. Declaración de Úbeda.
- 205.- Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 73-9.
- 206.- Głowińska-Olszewska B, Tobiaszewska M, Łuczyński W, Bossowski A. Monthly use of a real-time continuous glucose monitoring system as an educational and motivational tool for poorly controlled type 1 diabetes adolescents. *Adv Med Sci* 2013; 58: 344-52.
- 207.- Garg SK, Schwartz S, Edelman SV: Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 734 -8.
- 208.- 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.

209.- Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 203-10.

210.- Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388-93.

211.- Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care* 2008; 31: 525-7.

212.- Fiallo-Scharer R; Diabetes Research in Children Network Study Group. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3387-91.

213.- 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.

214.- Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 377-83.

215.- 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.

216.- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabe-

tes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83.

217.- Garg SK, Voelmler MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy. A prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011; 34: 574-9.

218.- Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-50.

219.- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-20.

220.- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. STAR 3 Study Group. Sensor augmented pump therapy for A1c reduction (STAR 3 study): results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-5.

221.- Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 1158-67.

222.- Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.

223.- Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during

real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d380518.

224.- Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2011; 28: 386-94.

225.- Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 1.

226.- Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 567-74.

227.- Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 1094-102.

228.- Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1567-74.

229.- Kordonouri O, Pankowska E, RamiB, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487-95

230.- O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 1250-7.

231.- Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, et al; EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35: 965-71.

232.- Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lali_c NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 273-0.

233.- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 2014; 37: 2702-9.

234.- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, Mazor Aronovitch K, Loewenthal N, Ben-Ami M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetol* 2015; 52: 323-9.

235.- Battelino T, Liabat S, Veeze HJ, Castañeda J, Arrieta A, Cohen O. Routine use of continuous glucose monitoring in 10501 people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2015; 4.

236.- Ramchandani N, Arya S, Ten S, Bhandari S. Real-life utilization of real-time continuous glucose monitoring: the complete picture. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 860-70.

237.- Bartelme A, Bridger P. The role of reimbursement in the adoption of continuous glucose monitors. *J Diabetes Sci Tech* 2009; 3: 992-5.

238.- Heinemann L, Franc S, Phillip M, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bolinder J, et al. Reimbursement for continuous glucose monitoring: a European view. *J Diabetes*

Sci Technol 2012; 6: 1498-502.

239.- Tansey M, Laffel L, Cheng J, Beck R, Coffey J, Huang E, et al; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with Type 1 diabetes. Diabet Med 2011 Sep; 28: 1118-22.

240.- Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. J Diabetes Sci Technol 2009; 3: 1402-10.

241.- Polonsky WH, Hessler D. Perceived accuracy in continuous glucose monitoring: understanding the impact on patients. J Diabetes Sci Technol 2015; 9: 339-41.

242.- Chamberlein J, Dopita D, Gilgen E. Persistence of Continuous Glucose Monitoring Use in a Community Setting 1 Year After Purchase. Clinical Diabetes 2013; 31, 106-9.

243.- Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. "Turn it off!": diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. J Diabetes Sci Technol; 9: 339-41.

244.- Roberts R, Walsh J, Heinemann L. Help! Someone is beeping... J Diabetes Sci Technol 2014; 8: 627-9.

245.- New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). Diabet Med 2015; 32: 609-17

246.- Rashotte J, Tousignant K, Richardson C, Fothergill-Bourbonnais F, Nakhla MM, Olivier P, et al. Living with sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: adolescents' and parents' search for harmony. Can J Diabetes 2014; 38: 256-62.

247.- Hirose M, Beverly EA, Weinger K. Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. Curr Diab Rep 2012; 12: 711-20.

248.- Wilson D. Impact of real-time continuous glucose monitoring on children and their families. J Diabetes Sci Technol 2007; 1: 142-5.

249.- Roze S, Saunders R, Brandt AS, de Portu S, Papo NL, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. Diabet Med 2015; 32: 618-26.

250.- Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A, Kolivos A, McBride ME, Schrover R, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. Value Health 2014; 17: 561-9.

251.- Huang ES, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, et al; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 1269-74.

252.- McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Cost Eff Resour Alloc 2011; 9: 13.

253.- eHealth Action Plan 2012-2020 - Innovative Healthcare for the 21st century. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Comisión Europea, 7 de diciembre de 2012. Disponible en: http://ec.europa.eu/information_society.

254.- Polisena J, Coyle D, Coyle K, McGill S. Home telehealth for chronic disease man-

agement: a systematic review and an analysis of economic evaluations. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 339-49

255.- <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp>.

256.- <http://www.diabetesatlas.org/content/regional-overview>

257.- Matrototaro JJ. The Transformation of Diabetes Care Through the Use of Person-Centered Data. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 21.

258.- Jami L DelliFraine and Kathryn H Dansky. Home-based telehealth: a review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2008; 14: 62-6

259.- Picón MJ. Grupo de Nuevas tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Documento de posicionamiento sobre el uso de la telemedicina aplicada a la atención diabetológica. *Av Diabetol* 2010; 26: 147-50.

260.- Chase HP, Pearson JA, Wightman C, Roberts MD, Oderberg AD, Garg SK. Modem transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits. *Diabetes Care* 2003. 26: 1475-9.

261.- Biermann, E, Dietrich W, Standl E. Telecare of diabetic patients with intensified insulin therapy. A randomized clinical trial. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 327-32.

262.- Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Bellicar P, et al; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care* 2011; 34: 533-9.

263.- Franc S, Daoudi A, Mounier S, Boucherie B, Dardari D, Laroye H, et al. Telemedicine and diabetes: achievements and prospects. *Diabetes Metab* 2011; 37: 463-76.

264.- Benhamou PY, Melki V, Boizel R, Perreal F, Quesada JL, Bessieres-Lacombe S, et al. One-year efficacy and safety of Web-based follow-up using cellular phone in type 1 diabetic patients under insulin pump therapy: the PumpNet study. *Diabetes Metab* 2007; 33: 220-6.

265. Gómez EJ, Hernando ME, García A, Del Pozo F, Cermeño J, Corcoy R, et al. Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69: 163-77

266.- Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Torralba V, et al. A telemedicine system that includes a personal assistant improves glycemic control in pump-treated patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 505-10.

267.- Bellazzi, R. A telemedicine support for diabetes management: the T-IDDM project. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69: 147-61.

268. -Shea S, Weinstock RS, Teresi JA. IDEATel Consortium. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Inform Assoc* 2009; 16: 446-56.

269.- Farmer AJ, Gibson OJ, Dudley C, Bryden K, Hayton PM, Tarassenko L, et al. A randomized controlled trial of the effect of real-time telemedicine support on glyce-mic control in young adults with type 1 diabetes (ISRCTN 46889446). *Diabetes Care* 2005; 28: 2697-702.

270.- Jansa, M, Vidal M, Viaplana J, Levy I, Conget I, Gomis R, et al. Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 26-32.

271.- Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glyce-mic control: a ran-

domized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care* 2004; 27: 1088-94.

272.- Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multi-center, randomized study. *Diabetes Care* 2010; 33: 109-15.

273.- Guljas R, Ahmed A, Chang K, Whitlock K. Impact of telemedicine in managing type 1 diabetes among school-age children and adolescents: An integrative review. *J Pediatric Nurs* 2014; 29: 198-204.

274.-Newton KT, Ashley A. Pilot study of a web-based intervention for adolescents with type 1 diabetes. *J Telemed Telecare* 2013; 19: 443-9.

275.- Dougherty JP, Lipman TH, Hyams S, Montgomeri KA. Telemedicine for adolescents with type 1 diabetes. *West J Nurs Res* 2014; 36: 1199-221.

276.- Su D, McBride C, Zhou J, Kelley MS. Does nutritional counseling in telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A systematic review and meta-analysis of results from 92 studies. *J Telemed Telecare* 2015;6.

277.- de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12.

278.- Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a textmessaging system to support young people with diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 1332-8.

279.-Franklin VL, Greene A, Waller A, Greene SA, Pagliari C. Patients' engagement with "Sweet Talk" - a text messaging support system for young people with diabetes. *Journal of Medical Internet Research* 2008; 10: e20.

280.- Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9. CD002098.

281. Wood CL, Clements SA, McFann K, Slover R, Thomas JF, Wadwa RP. Use of Telemedicine to Improve Adherence to American Diabetes Association Standards in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015; 21.

282.- Vimalananda VG, Gupte G, Seraj SM, Orlander J, Berlowitz D, Fincke BG. Electronic consultations (e-consults) to improve access to specialty care: A systematic review and narrative synthesis. *J Telemed Telecare* 2015; 21: 323-30.

283.- Choi YS, Cucura J, Jain R, Berry-Caban C. Telemedicine in US Army soldiers with type 1 diabetes. *J Telemed Telecare* 2015; 21: 392-5.

284.- Choi YS, Berry-Cabán C, Nance J. Telemedicine in paediatric patients with poorly controlled type 1 diabetes. *J Telemed Telecare* 2013; 19: 219-21.

285.- Jennings A, Powell J, Armstrong N, Sturt J, Dale J. A virtual clinic for diabetes self-management: pilot study. *J Med Internet Res* 2009; 11.

286. Schiaffini R, Tagliente I, Carducci C, Ullmann N, Ciampalini P, Lorubbio A, et al. Impact of long-term use of eHealth systems in adolescents with type 1 diabetes treated with sensor-augmented pump therapy. *J Telemed Telecare* 2015; 18.

287.- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 17-22.

288.- Gandhi G, Kovalaske M, Kudva Y. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring in Improving Glycemic Control and Reducing Hypoglycemia: A Systematic Review and

Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 952-65.

289.- Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.

290.- Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; 37: 2114-22.

291.- van Beers CA, Kleijer SJ, Serné EH, Geelhoed-Duijvestijn PH, Snoek FJ, Kramer MH, et al. Design and rationale of the IN CONTROL trial: the effects of real-time continuous glucose monitoring on glycemia and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus and impaired awareness of hypoglycemia. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 42.

292.- Heinemann L, Deiss D, Hermanns N, Graham C, Kaltheuner M, Liebl A, et al. HypoDE: research design and methods of a randomized controlled study evaluating the impact of Real-Time CGM usage on the frequency of CGM glucose values <55 mg/dl in patients with type 1 diabetes and problematic hypoglycemia treated with multiple daily injections. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 651-62.

293.- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.

294.- Weiss R, Garg SK, Bode BW, Bailey TS, Ahmann AJ, Schultz KA, et al. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 542-7.

295.- Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129-34.

296.- Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 2023-5.

297.- Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, Shah R, Kaufman FR. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 316-9.

298.- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-7.

299.- Beck RW, Lawrence JM, Laffel. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2175-2177.

300.- Tansey M, Laffel L, Cheng J, Beck R, Coffey J, Huang E, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 1118-22.

301.- Halford J, Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 201-5.

302.- Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time

continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 57-62.

303.- Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1402-10.

304.- Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, Wolkening L, Laffel L. Psychosocial Correlates of Continuous Glucose Monitoring Use in Youth and Adults with Type 1 Diabetes and Parents of Youth. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 523-6

305.- Polonsky WH, Hessler D. What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 295-301.

306.- Kashmer L, Clarke W, Gurka M, Elchuri S, Nyer M, Gonder-Frederick L. Predictors of parental interest in continuous glucose monitoring for children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 373-8.

307.- Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Postellon DC, Wood MA. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 182-7.

308.- Hirose M, Beverly EA, Weinger K. Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 711-20.

309.- Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer R, Xing D, et al; The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Accuracy of the modified continuous glucose monitoring system (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 109-114.

310.- Tanenberg RJ, Welsh JB. Patient behaviors associated with optimum glycemic outcomes with sensor-augmented pump therapy: insights from the star 3 study. *Endocr Pract* 2015; 21: 41-5.

311.- Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S, et al. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA1c in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med* 2009; 26: 540-7.

312.- 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* 2009; 32: 1947-53

313.- Buse JB, Dailey G, Ahmann AA, Bergenstal RM, Green JB, Peoples T, et al. Baseline Predictors of A1C Reduction in Adults Using Sensor-Augmented Pump Therapy or Multiple Daily Injection Therapy: The STAR 3 Experience. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 601-6.

314.- Telo GH, Volkening LK, Butler DA, Laffel LM. Salient characteristics of youth with type 1 diabetes initiating continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 373-8.

315.- Rasbach LE, Volkening LK, Markowitz JT, Butler DA, Katz ML, Laffel LM.

Youth and parent measures of self-efficacy for continuous glucose monitoring: survey psychometric properties. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 327-34.

316.- Lawson ML, Bradley B, McAssey K, Clarson C, Kirsch SE, Mahmud FH, et al. CGM TIME Trial Study Group; JDRF Canadian Clinical Trial Network CCTN1101 The JDRF CCTN CGM TIME Trial: Timing of Initiation of continuous glucose Monitoring in Established pediatric type 1 diabetes: study protocol, recruitment and baseline characteristics. *BMC Pediatr* 2014; 14: 183.

317.- Pinsker JE, Nguyen C, Young S, Fredericks GJ, Chan D. A pilot project for improving paediatric diabetes outcomes using a website: the Pediatric Diabetes Education Portal. *J Telemed Telecare* 2011; 17: 226-30.

318.- Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011; 28: 455-63.

319.- Carral F, Ayala M, Jiménez A, Pinero A, García C, Prieto M, et al. Página web DiabeTIC: estudio piloto de la satisfacción e impacto sobre el control metabólico. *Endocrinol Nutr* 2013, 60: 441-6.

320.- Cadario F, Binotti M, Brustia M, Mercandino F, Moreno G, Esposito S. Telecare for teenagers with type 1 diabetes: a trial. *Minerva Pediatr* 2007; 59: 299-305.

321.- Hirose M, Beverly EA, Weinger K. Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 711-20.

322.- Carroll AE, DiMeglio LA, Stein S, Marrero DG. Using a cell phone-based glucose monitoring system for adolescent diabetes management. *Diabetes Educ* 2011; 37: 59-66.

323.- Gabarron E, Makhlysheva A, Marco L. Type 1 Diabetes in Twitter: Who All Listen To? *Stud Health Technol Inform* 2015; 216: 972.

324.- Lee JL, DeCamp M, Dredze M, Chisolm MS, Berger ZD. What are health-related users tweeting? A qualitative content analysis of health-related users and their messages on twitter. *J Med Internet Res* 2014; 16: e237.

325.- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2047-9.

326.- Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S, et al. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA1c in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med* 2009 May; 26: 540-7.

327.- Quirós C, Giménez M, Vidal M, Jansà M, Vinagre I, Conget I. Control metabólico en la práctica clínica habitual tres años después de la finalización de un ensayo clínico con terapia bomba-sensor. *Av Diabetol* 2015; 31: 4.

328.- Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters A. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia* 2015; 58: 862-70.

329.- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004; 53: 955-62.

330.- Millan M. Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus (EsD-QOL). *Aten Primaria* 2002; 29: 517-21.

331.- Millon T. MCMI-II. Inventario Clínico Multiaxial de Millon. Manual, 2.ª ed. revisada. Madrid: TEA, 1999.

332.- Ramón Gomis J, Herrera-Pombo JL, Calderón A, Rubio-Terrés C, Sarasa P. Validación del cuestionario "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ) en la población Española. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles* 2006; 3: 7-18.

333.- Anarte Ortiz MT, Caballero FF, Ruiz de Adana MS, Rondán RM, Carreira M, Domínguez-López M, et al. Development of a new fear of hypoglycemia scale: FH-15. *Psychol Assess* 2011; 23: 398-405.

335.- Sanz J, Perdigón A, Vazquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud* 2003; 14: 249-80.

8. Anexos

1.- Versión en español del DQOL:

Satisfacción

1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?
2. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?
3. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?
4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?
5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?
6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?
7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre la diabetes?
8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?
9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?
10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?
11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?
12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?
13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?
14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?
15. ¿Está usted satisfecho con su vida en general?

Impacto

16. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?
17. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?
18. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?
19. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?
20. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?
21. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?
22. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?
23. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?
24. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina (p. ej. máquina de escribir)?
25. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?
26. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?
27. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?
28. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?
29. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de su diabetes?
30. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al cuarto de baño más que los demás?
31. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?
32. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica?

Preocupación: social/vocacional

33. ¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?
34. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?
35. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?
36. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?
37. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?
38. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?
39. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?

Preocupación: relacionada con la diabetes

40. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?
41. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?
42. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?
43. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?

2.- Versión española del Inventario Clínico Multiaxial de Millon(II)



INSTRUCCIONES

1. Anote todas sus contestaciones en la Hoja de respuestas que se le ha facilitado. NO ESCRIBA NADA EN ESTE CUADERNILLO.
2. Para contestar en la Hoja de respuestas utilice un LÁPIZ blando que escriba en color NEGRO y disponga de una goma de borrar para hacer las correcciones, cuando sea necesario.
3. Las páginas siguientes contienen una serie de frases usuales o expresiones que las personas suelen utilizar para describirse a sí mismas. Sirven para ayudarle a describir sus sentimientos y actitudes. SEA LO MÁS SINCERO POSIBLE.
4. No se preocupe si algunas cuestiones o frases le parecen extrañas; están incluidas para describir los diferentes problemas que puede tener la gente.
5. A continuación tiene dos ejemplos para que vea la forma de contestar en la Hoja de respuestas. Si ESTÁ DE ACUERDO con una frase o piensa que describe su forma de ser, RELLENE COMPLETAMENTE EL ESPACIO correspondiente a la letra "V" (Verdadero). Si por el contrario la frase no refleja ni caracteriza su forma de ser, RELLENE COMPLETAMENTE EL ESPACIO de letra "F" (Falso). Así:

1. "Soy un ser humano"
Como esta frase es verdadera para Vd. se ha rellenado completamente el espacio de la letra V (Verdadero).

2. "Mido más de tres metros"
Esta frase es falsa para Vd. por lo que se ha rellenado completamente el espacio de la letra F (Falso).

Hoja de Respuestas

	V	F
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

6. Procure responder a todas las frases aunque no esté totalmente seguro. Es mejor contestar a todas pero si no es capaz de decidirse, debe rellenar el espacio de la letra F (Falso).
7. Si se equivoca o quiere cambiar alguna respuesta, borre primero la respuesta equivocada y luego rellene el otro espacio.
8. No hay límite de tiempo para contestar a todas las frases, pero lo mejor es hacerlo con rapidez:

NO ABRA ESTE CUADERNILLO HASTA QUE SE LO INDIQUEN



Copyright © 1976, 1981, 1983, 1985, 1987, 1990 by Theodore Millon.
Adaptación española: Alejandro Ávila-Espada (Director) y cols. - Copyright © 1996 by TEA Ediciones, S.A. - Traducido y adaptado con permiso de NCS, National Computer Systems (USA) - Edita: TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Este ejemplar está impreso en tintas verde y gris. Si lo presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE - Printed in Spain. Impreso en España por Imp. Casillas, S.L.; Agustín Calvo, 47; 28043 MADRID - Depósito Legal: M - 4290 - 1998.

1. Actúo siempre según mis propias ideas en vez de hacer lo que otros esperan que haga.
2. He encontrado siempre más cómodo hacer las cosas solo, tranquilamente, que hacerlas con otros.
3. Hablar con la gente ha sido casi siempre difícil y desagradable para mí.
4. Creo que tengo que ser enérgico y decidido en todo lo que hago.
5. Desde hace algunas semanas me pongo a llorar incluso cuando la menor cosa me sale mal.
6. Algunas personas piensan que soy vanidoso o egocéntrico.
7. Cuando era adolescente tuve muchos problemas por mi mal comportamiento en el colegio.
8. Tengo siempre la impresión de no ser aceptado en un grupo.
9. Frecuentemente critico a la gente que me molesta.
10. Me encuentro a gusto siguiendo a los demás.
11. Me gusta hacer tantas cosas diferentes que no sé por dónde empezar.
12. Algunas veces puedo ser bastante duro o mezquino con mi familia.
13. Tengo poco interés en hacer amigos.
14. Me considero una persona muy sociable o extravertida.
15. Sé que soy una persona superior a los demás y por eso no me preocupa lo que piensen.
16. La gente nunca ha apreciado suficientemente las cosas que he hecho.
17. Tengo problemas con la bebida que he intentado solucionar sin éxito.
18. Últimamente siento un nudo en el estómago y me invade un sudor frío.
19. Siempre he querido permanecer en segundo plano en las actividades sociales.
20. A menudo hago cosas sin ninguna razón, sólo porque pueden ser divertidas.
21. Me molesta mucho la gente que no es capaz de hacer las cosas bien.
22. Si mi familia me obliga o presiona, es probable que me enfade y me resista a hacer lo que ellos quieren.
23. Muchas veces pienso que me deberían castigar por las cosas que he hecho.
24. La gente se ríe de mí a mis espaldas, hablando de lo que hago o parezco.
25. Los demás parecen más seguros que yo sobre lo que son y lo que quieren.
26. Soy propenso a tener explosiones de llanto o cólera sin tener motivo.
27. Desde hace uno o dos años he comenzado a sentirme solo y vacío.
28. Tengo habilidad para "dramatizar" las cosas.
29. Me resulta difícil mantener el equilibrio cuando camino.
30. Disfruto en situaciones de intensa competitividad.

31. Cuando entro en crisis busco enseguida a alguien que me ayude.
32. Me protejo de los problemas no dejando que la gente sepa mucho sobre mí.
33. Casi siempre me siento débil y cansado.
34. Otras personas se enfadan mucho más que yo por las cosas molestas.
35. A menudo, mi adicción a las drogas me ha causado en el pasado bastantes problemas.
36. Últimamente me encuentro llorando sin ningún motivo.
37. Creo que soy una persona especial, que necesita que los demás me presten una atención especial.
38. Nunca me dejo engañar por gente que dice necesitar ayuda.
39. Una buena forma de conseguir un mundo en paz es fomentar los valores morales de la gente.
40. En el pasado he mantenido relaciones sexuales con muchas personas que no significaban nada especial para mí.
41. Me resulta difícil simpatizar con la gente que se siente siempre inseguro con todo.
42. Soy una persona muy agradable y dócil.
43. La principal causa de mis problemas ha sido mi "mal carácter".
44. No tengo inconveniente en forzar a los demás a hacer lo que yo quiero.
45. En los últimos años, incluso las cosas sin importancia parecen deprimirme.

46. Mi deseo de hacer las cosas lo más perfectas posible muchas veces entorpece mi trabajo.
47. Soy tan callado y retraído que la mayoría de la gente no sabe ni que existo.
48. Me gusta coquetear con las personas del otro sexo.
49. Soy una persona tranquila y temerosa.
50. Soy muy variable y cambio de opiniones y sentimientos continuamente.
51. Me pongo muy nervioso cuando pienso en los acontecimientos del día.
52. Beber alcohol nunca me ha causado verdaderos problemas en mi trabajo.
53. Últimamente me siento sin fuerzas, incluso por la mañana.
54. Hace algunos años que he comenzado a sentirme un fracasado.
55. No soporto a las personas "sabihondas", que lo saben todo y piensan que pueden hacer cualquier cosa mejor que yo.
56. He tenido siempre miedo a perder el afecto de las personas que más necesito.
57. Parece que me aparto de mis objetivos, dejando que otros me adelanten.
58. Últimamente he comenzado a sentir deseos de tirar y romper cosas.
59. Recientemente he pensado muy en serio en quitarme de en medio.
60. Siempre estoy buscando hacer nuevos amigos y conocer gente nueva.

61. Controlo muy bien mi dinero para estar preparado en caso de necesidad.
62. El año pasado aparecí en la portada de varias revistas.
63. Le gusto a muy poca gente.
64. Si alguien me criticase por cometer un error, rápidamente le reprocharía sus propios errores.
65. Algunas personas dicen que disfruto sufriendo.
66. Muchas veces expreso mi rabia y mal humor, y luego me siento terriblemente culpable por ello.
67. Últimamente me siento nervioso y bajo una tremenda tensión sin saber por qué.
68. Muy a menudo pierdo mi capacidad para percibir sensaciones en partes de mi cuerpo.
69. Creo que hay personas que utilizan la telepatía para influir en mi vida.
70. Tomar las llamadas drogas "ilegales" puede ser indeseable o nocivo, pero reconozco que en el pasado las he necesitado.
71. Me siento continuamente muy cansado.
72. No puedo dormir, y me levanto tan cansado como al acostarme.
73. He hecho impulsivamente muchas cosas estúpidas que han llegado a causarme grandes problemas.
74. Nunca perdono un insulto ni olvido una situación molesta que alguien me haya provocado.

75. Debemos respetar a nuestros mayores y no creer que sabemos más que ellos.
76. Me siento muy triste y deprimido la mayor parte del tiempo.
77. Soy la típica persona de la que los otros se aprovechan.
78. Siempre hago lo posible por complacer a los demás, incluso si ellos no me gustan.
79. Durante muchos años he pensado seriamente en suicidarme.
80. Me doy cuenta enseguida cuando la gente intenta crearme problemas.
81. Siempre he tenido menos interés en el sexo que la mayoría de la gente.
82. No comprendo por qué, pero parece que disfruto haciendo sufrir a los que quiero.
83. Hace mucho tiempo decidí que lo mejor es tener poco que ver con la gente.
84. Estoy dispuesto a luchar hasta el final antes de que nadie obstruya mis intereses y objetivos.
85. Desde niño siempre he tenido que tener cuidado con la gente que intentaba engañarme.
86. Cuando las cosas son aburridas me gusta provocar algo interesante.
87. Tengo un problema con el alcohol que nos ha creado dificultades a mí y a mi familia.
88. Si alguien necesita hacer algo que requiera mucha paciencia, debería contar conmigo.
89. Probablemente tengo las ideas más creativas de entre la gente que conozco.

90. No he visto ningún coche en los últimos diez años.
91. No veo nada incorrecto en utilizar a la gente para conseguir lo que quiero.
92. El que me castiguen nunca me ha frenado de hacer lo que he querido.
93. Muchas veces me siento muy alegre y animado, sin ningún motivo.
94. Siendo adolescente, me fugué de casa por lo menos una vez.
95. Muy a menudo digo cosas sin pensarlas y luego me arrepiento de haberlas dicho.
96. En las últimas semanas me he sentido exhausto, agotado, sin un motivo especial.
97. Últimamente me he sentido muy culpable porque ya no soy capaz de hacer nada bien.
98. Algunas ideas me dan vueltas en la cabeza una y otra vez, y no consigo olvidarlas.
99. En los dos últimos años me he vuelto muy desanimado y triste sobre la vida.
100. Mucha gente ha estado espiando mi vida privada durante años.
101. No sé por qué, pero a veces digo cosas crueles para hacer sufrir a los demás.
102. Odio o tengo miedo de la mayor parte de la gente.
103. Expreso mi opinión sobre las cosas sin que me importe lo que otros puedan pensar.
104. Cuando alguien con autoridad insiste en que haga algo, es probable que lo eluda o bien que lo haga intencionadamente mal.

105. En el pasado el hábito de abusar de las drogas me ha hecho no acudir al trabajo.
106. Estoy siempre dispuesto a ceder ante los otros para evitar disputas.
107. Con frecuencia estoy irritable y de mal humor.
108. Últimamente ya no tengo fuerzas para luchar ni para defenderme.
109. Últimamente tengo que pensar las cosas una y otra vez sin ningún motivo.
110. Muchas veces pienso que no merezco las cosas buenas que me suceden.
111. Utilizo mi atractivo para conseguir la atención de los demás.
112. Cuando estoy solo, a menudo noto la fuerte presencia de alguien cercano que no puede ser visto.
113. Me siento desorientado, sin objetivos, y no sé hacia dónde voy en la vida.
114. Últimamente he sudado mucho y me he sentido muy tenso.
115. A veces siento como si necesitase hacer algo para hacerme daño a mí mismo o a otros.
116. La ley me ha castigado injustamente por delitos que nunca he cometido.
117. Me he vuelto muy sobresaltado y nervioso en las últimas semanas.
118. Sigo teniendo extraños pensamientos de los que desearía poder librarme.
119. Tengo muchas dificultades para controlar el impulso de beber en exceso.

120. Mucha gente piensa que no sirvo para nada.
121. Puedo llegar a estar muy excitado sexualmente cuando discuto o peleo con alguien a quien amo.
122. Durante años he conseguido mantener en el mínimo mi consumo de alcohol.
123. Siempre pongo a prueba a la gente para saber hasta dónde son de confianza.
124. Incluso cuando estoy despierto parece que no me doy cuenta de la gente que está cerca de mí.
125. Me resulta fácil hacer muchos amigos.
126. Me aseguro siempre de que mi trabajo esté bien planeado y organizado.
127. Con mucha frecuencia digo cosas con tanta claridad que me molesta.
128. Mis estados de ánimo parecen cambiar de un día para otro.
129. No culpo a quien se aprovecha de alguien que se lo permite.
130. He cambiado de trabajo por lo menos más de tres veces en los últimos dos años.
131. Tengo muchas ideas muy avanzadas para los tiempos actuales.
132. Me siento muy triste y melancólico últimamente y parece que no puedo superarlo.
133. Creo que siempre es mejor buscar ayuda para lo que hago.
134. Muchas veces me enfado con la gente que hace las cosas lentamente.

135. Realmente me molesta la gente que espera que haga lo que yo no quiero hacer.
136. En estos últimos años me he sentido tan culpable que puedo hacer algo terrible contra mí.
137. Cuando estoy en una fiesta o reunión nunca me quedo al margen.
138. La gente me dice que soy una persona muy íntegra y moral.
139. Algunas veces me siento confuso y preocupado cuando la gente es amable conmigo.
140. El problema de usar drogas "legales" me ha causado discusiones con mi familia.
141. Me siento muy incómodo con personas del otro sexo.
142. Algunos miembros de mi familia dicen que soy egoísta y que sólo pienso en mí mismo.
143. No me importa que la gente no se interese por mí.
144. Francamente, miento con mucha frecuencia para salir de dificultades o problemas.
145. La gente puede hacerme cambiar de ideas fácilmente, incluso cuando pienso que ya había tomado una decisión.
146. Algunos han tratado de dominarme, pero he tenido fuerza de voluntad para superarlo.
147. Mis padres me decían con frecuencia que no era bueno.
148. A menudo la gente se irrita conmigo cuando les doy órdenes.
149. Tengo mucho respeto por los que tienen autoridad sobre mí.

150. No tengo casi ningún lazo íntimo con los demás.	164. Gente sin escrúpulos intenta con frecuencia aprovecharse de lo que yo he realizado o ideado.
151. En el pasado la gente decía que yo estaba muy interesado y que me apasionaba por demasiadas cosas.	165. Me irrita mucho que alguien me pida que haga las cosas a su modo en vez de al mío.
152. En el último año he cruzado el Atlántico más de treinta veces.	166. Tengo habilidad para tener éxito en casi todo lo que hago.
153. Estoy de acuerdo con el refrán, "Al que madruga Dios le ayuda".	167. Últimamente me siento completamente destrozado.
154. Me merezco el sufrimiento que he padecido a lo largo de mi vida.	168. A la gente que culero, parece que lo animo a que me hiera.
155. Mis sentimientos hacia las personas importantes en mi vida, muchas veces han oscilado entre amarlas y odiarlas.	169. Nunca he tenido pelo, ni en mi cabeza ni en mi cuerpo.
156. Mis padres nunca se ponían de acuerdo entre ellos.	170. Cuando estoy con otras personas me gusta ser el centro de atención.
157. En alguna ocasión he bebido diez copas o más sin llegar a emborracharme.	171. Personas que en un principio he admirado grandemente, más tarde me han defraudado al conocer la realidad.
158. Cuando estoy en una reunión social, en grupo, casi siempre me siento tenso y controlado.	172. Soy el tipo de persona que pueda abordar a cualquiera y echarle una bronca.
159. Tengo en alta estima las normas y reglas porque son una buena guía a seguir.	173. Prefiero estar con gente que me protegerá.
160. Desde que era niño he ido perdiendo contacto con la realidad.	174. He tenido muchos períodos en mi vida que he estado tan animado y he derrochado tanta energía que luego me he sentido muy bajo de ánimo.
161. Rara vez me emociono mucho con algo.	175. En el pasado he tenido dificultades para abandonar el abuso de drogas y de alcohol.
162. Habitualmente he sido un andariego inquieto, vagando de un sitio a otro sin tener idea de dónde terminaría.	
163. No soporto a las personas que llegan tarde a las citas.	

FIN DE LA PRUEBA.
COMPRUEBE, POR FAVOR,
QUE NO HA DEJADO
NINGUNA FRASE SIN CONTESTAR

3.- Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para la diabetes DTSQ

CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES MELLITUS. DTSQs

NOMBRE _____ TRATAMIENTO _____ FECHA _____

Las siguientes cuestiones se refieren a su experiencia con el tratamiento de su diabetes mellitus EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS. Por favor, conteste a cada pregunta rodeando con un círculo la opción elegida.

- 1. ¿En qué medida está Ud. satisfecho con su tratamiento actual?**
Muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho/a
- 2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?**
La mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 Nunca
- 3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?**
La mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 Nunca
- 4. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento resulta práctico/cómodo?**
Muy cómodo/Muy práctico 6 5 4 3 2 1 0 Muy incómodo/poco práctico
- 5. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento es flexible?**
Muy flexible 6 5 4 3 2 1 0 Muy inflexible

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?

Muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho/a

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una diabetes similar a la suya?

Sí, recomendaría el tratamiento 6 5 4 3 2 1 0 No recomendaría el tratamiento sin duda alguna

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho/a de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho/a

4.- Cuestionario de miedo ante hipoglucemias FH-15

Cuestionario “ad hoc” de Miedo ante Hipoglucemias

FECHA:.....

NOMBRE Y APELLIDOS.....

¿Tiene hipoglucemias? Sí NO. En caso afirmativo, conteste el siguiente cuestionario.

A continuación encontrará una serie de preguntas relacionadas con las hipoglucemias que padece desde que le diagnosticaron la diabetes. Por favor, conteste cada una de ellas, para ello sólo tendrá que marcar (X) sobre el valor que considere que más se aproxima a su caso.

Recuerde que no existen preguntas buenas ni malas, sólo respuestas ajustadas a su caso. Por favor, responda con sinceridad. Sólo así podremos ayudarle.

¡MUCHAS GRACIAS!

	Nunca 1	Casi nunca 2	A veces 3	Casi siempre 4	Todos los días 5
1. ¿Con qué frecuencia teme no reconocer los síntomas de una hipoglucemia?					
2. ¿Con qué frecuencia tiene miedo de no saber qué hacer ante una hipoglucemia?					
3. ¿Con qué frecuencia tiene miedo de que le ocurra una hipoglucemia en el trabajo?					
4. ¿Con qué frecuencia tiene miedo de que le ocurra una hipoglucemia fuera del ámbito hospitalario/sanitario?					
5. ¿Con qué frecuencia tiene miedo de que le ocurra una hipoglucemia estando sólo?					

6. ¿Con qué frecuencia evita situaciones sociales (reuniones, salidas, etc) por miedo a padecer una hipoglucemia?					
7. ¿Con qué frecuencia deja de hacer cosas que antes hacía por miedo a padecer una hipoglucemia?					
8. ¿Con qué frecuencia sufre hipoglucemias que le impiden conducir o usar una máquina?					
9. ¿Con qué frecuencia sufre hipoglucemias que le incapacitan para trabajar?					
10. ¿Con qué frecuencia sufre hipoglucemias que interfieren en sus actividades de tiempo libre?					
11. ¿Con qué frecuencia sufre hipoglucemias que interfieren en su vida familiar?					
12. ¿Con qué frecuencia sufre hipoglucemias que interfieren en su vida social?					
13. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento por una hipoglucemia?					
14. ¿Con qué frecuencia teme quedarse dormido por miedo a sufrir una hipoglucemia durante la noche?					
15. ¿Con qué frecuencia tiene miedo de iniciar un viaje/vacaciones por miedo a sufrir una hipoglucemia?					

5.- Encuesta de satisfacción de uso del sensor:

Lea y valore las siguientes afirmaciones puntuando cada ítem del 1 al 5:

1: completamente en desacuerdo

2: algo en desacuerdo

3: ni en desacuerdo ni de acuerdo

4: algo de acuerdo

5: completamente de acuerdo

1. El uso del sensor-infusor ha sido muy útil.
2. El uso del sensor-infusor ha sido muy sencillo.
3. El uso del sensor-infusor ha sido muy engorroso.
4. El uso del sensor-infusor ha aumentado mi nivel de seguridad.
5. El uso del sensor-infusor ha evitado que tuviera hipoglucemias.
6. El uso del sensor-infusor ha hecho que algunas hipoglucemias fueran menos importantes.
7. El uso del sensor-infusor me ha permitido corregir con bolus extras si ha hecho falta.
8. El uso del sensor-infusor me ha proporcionado información útil para controlar la glucosa.
9. El uso del sensor-infusor es muy útil para evitar el efecto de un posible olvido en

una dosis de insulina.

10. Ha habido discordancias entre los datos proporcionados por el sensor-infusor y los del glucómetro.

11. Las discordancias entre el sensor-infusor y el glucómetro han sido en ocasiones potencialmente peligrosas.

12. El uso del sensor-infusor es muy útil cuando tengo que adaptar el tratamiento a situaciones especiales (ejercicio, comidas extra, retrasos en las horas de las comidas...).

13. Querría volver a usar el sensor-infusor.

14. Recomendaría el uso del sensor-infusor.

15. Creo que lo verdaderamente útil es llevar el sensor-infusor a diario.

16. Creo que lo verdaderamente útil es llevar el sensor-infusor sólo en situaciones especiales (mayor descontrol glucémico, viajes, enfermedad).

6.- Versión española del STAI:



A-E		Nada	Algo	Bastante	Mucho
1	Me siento calmado.	0	1	2	3
2	Me siento seguro.	0	1	2	3
3	Estoy tenso.	0	1	2	3
4	Estoy contrariado.	0	1	2	3
5	Me siento cómodo (estoy a gusto).	0	1	2	3
6	Me siento alterado.	0	1	2	3
7	Estoy preocupado por posibles desgracias futuras.	0	1	2	3
8	Me siento descansado.	0	1	2	3
9	Me siento angustiado.	0	1	2	3
10	Me siento confortable.	0	1	2	3
11	Tengo confianza en mí mismo.	0	1	2	3
12	Me siento nervioso.	0	1	2	3
13	Estoy desasosegado.	0	1	2	3
14	Me siento muy "atado" (como oprimido).	0	1	2	3
15	Estoy relajado.	0	1	2	3
16	Me siento satisfecho.	0	1	2	3
17	Estoy preocupado.	0	1	2	3
18	Me siento aturdido y sobreexcitado.	0	1	2	3
19	Me siento alegre.	0	1	2	3
20	En este momento me siento bien.	0	1	2	3
A-R		Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21	Me siento bien.	0	1	2	3
22	Me canso rápidamente.	0	1	2	3
23	Siento ganas de llorar.	0	1	2	3
24	Me gustaría ser tan feliz como otros.	0	1	2	3
25	Pierdo oportunidades por no decidirme pronto.	0	1	2	3
26	Me siento descansado.	0	1	2	3
27	Soy una persona tranquila, serena y sosegada.	0	1	2	3
28	Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas.	0	1	2	3
29	Me preocupo demasiado por cosas sin importancia.	0	1	2	3
30	Soy feliz.	0	1	2	3
31	Suelo tomar las cosas demasiado seriamente.	0	1	2	3
32	Me falta confianza en mí mismo.	0	1	2	3
33	Me siento seguro.	0	1	2	3
34	Evito enfrentarme a las crisis o dificultades.	0	1	2	3
35	Me siento triste (melancólico).	0	1	2	3
36	Estoy satisfecho.	0	1	2	3
37	Me rondan y molestan pensamientos sin importancia.	0	1	2	3
38	Me afectan tanto los engaños, que no puedo olvidarlos.	0	1	2	3
39	Soy una persona estable.	0	1	2	3
40	Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado.	0	1	2	3

Autora: C. D. Spielberger. España - Este ejemplar está impreso en dos tintas. Si le presentan otro en tinta negra es una reproducción ilegal. En beneficio de la

7.- Versión española del Inventario de Depresión de Beck INVENTARIO DE DEPRESIÓN (Beck, 1978)

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lee con atención cada uno de ellos y señala a continuación con una X cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor sus sentimientos durante la *última semana*, incluido el día de hoy.

0 No me siento triste.

1 Me siento triste.

2 Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.

3 Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

0 No me siento especialmente desanimado de cara al futuro.

1 Me siento desanimado de cara al futuro.

2 Siento que no hay nada por lo que luchar.

3 El futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

0 No me siento como fracasado.

1 He fracasado más que la mayoría de las personas.

2 Cuando miro hacia atrás, lo único que veo es un fracaso tras otro.

3 Soy un fracaso total como persona.

0 Las cosas me satisfacen tanto como antes.

1 No disfruto de las cosas tanto como antes.

2 Ya no tengo ninguna satisfacción de las cosas.

3 Estoy insatisfecho o aburrido con respecto a todo.

0 No me siento especialmente culpable.

1 Me siento culpable en bastantes ocasiones.

2 Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.

3 Me siento culpable constantemente.

0 No creo que esté siendo castigado.

1 Siento que quizá esté siendo castigado.

2 Espero ser castigado.

3 Siento que estoy siendo castigado.

0 No estoy descontento de mi mismo.

1 Estoy descontento de mi mismo.

2 Estoy a disgusto conmigo mismo.

3 Me detesto.

0 No me considero peor que cualquier otro.

1 Me autocrítico por mi debilidad o por mis errores.

2 Continualmente me culpo por mis faltas.

3 Me culpo por todo lo malo que sucede.

0 No tengo ningún pensamiento de suicidio.

1 A veces pienso en suicidarme, pero no lo haré.

- 2 Desearía poner fin a mi vida.
- 3 Me suicidaría si tuviese oportunidad.

- 0 No lloro más de lo normal.
- 1 Ahora lloro más que antes.
- 2 Lloro continuamente.
- 3 No puedo dejar de llorar aunque me lo proponga.

- 0 No estoy especialmente irritado.
- 1 Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
- 2 Me siento irritado continuamente.
- 3 Ahora no me irritan en absoluto cosas que antes me molestaban.

- 0 No he perdido el interés por los demás.
- 1 Estoy menos interesado en los demás que antes.
- 2 He perdido gran parte del interés por los demás.
- 3 He perdido todo interés por los demás.

- 0 Tomo mis propias decisiones igual que antes.
- 1 Evito tomar decisiones más que antes.
- 2 Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
- 3 Me es imposible tomar decisiones.

- 0 No creo tener peor aspecto que antes.

- 1 Estoy preocupado porque parezco envejecido y poco atractivo.
- 2 Noto cambios constantes en mi aspecto físico que me hacen parecer poco atractivo.
- 3 Creo que tengo un aspecto horrible.

- 0 Trabajo igual que antes.
- 1 Me cuesta más esfuerzo de lo habitual comenzar a hacer algo.
- 2 Tengo que obligarme a mi mismo para hacer algo.
- 3 Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea.

- 0 Duermo tan bien como siempre.
- 1 No duermo tan bien como antes.
- 2 Me despierto 1-2 horas antes de lo habitual y me cuesta volverme a dormir.
- 3 Me despierto varias horas antes de lo habitual y ya no puedo volverme a dormir.

- 0 No me siento más cansado de lo normal.
- 1 Me canso más que antes.
- 2 Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
- 3 Estoy demasiado cansado para hacer nada.

- 0 Mi apetito no ha disminuido.
- 1 No tengo tan buen apetito como antes
- 2 Ahora tengo mucho menos apetito.
- 3 He perdido completamente el apetito.

0 No he perdido peso últimamente.

1 He perdido más de 2 kilos.

2 He perdido más de 4 kilos.

3 He perdido más de 7 kilos.

0 Estoy tratando intencionadamente de perder peso comiendo menos.

1 No estoy tratando de perder peso.

0 No estoy preocupado por mi salud.

1 Me preocupan los problemas físicos como dolores, malestar de estómago, catarros, etc.

2 Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otras cosas.

3 Estoy tan preocupado por las enfermedades que soy incapaz de pensar en otras cosas.

0 No he observado ningún cambio en mi interés por el sexo.

1 La relación sexual me atrae menos que antes.

2 Estoy mucho menos interesado por el sexo que antes.

3 He perdido totalmente el interés sexual.