

Monitorización continua de glucosa en la diabetes mellitus tipo 1

J.P. López-Siguero, M.ªJ. García Arias, A. del Pino de la Fuente y J.A. Moreno Molina

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

Antecedentes

El buen control metabólico de los niños con diabetes mellitus (DM) tipo 1 se basa en determinaciones frecuentes de glucemia capilar. Este método ofrece una información parcial sobre las fluctuaciones de la glucemia, pasando desapercibidos episodios de hiperglucemia posprandiales y de hipoglucemias, principalmente nocturnas. El Continuous Glucose Monitoring System (CGMS[®]) de Minimed aporta información de los valores de glucosa intersticial durante aproximadamente 72 h.

Objetivos

Analizar los valores de glucosa preprandiales y posprandiales, presencia y duración de las hipoglucemias, en niños diabéticos mayores de 8 años con más de un año de evolución.

Métodos

Se monitorizaron con CGMS[®] 17 pacientes con DM tipo 1 de ambos sexos, durante días laborables. La edad media fue de 12 años. Se registraron los valores de glucosa preprandial y posprandial máximos (1-3 h) tras el desayuno, el almuerzo y la cena. Los datos se descargaron mediante una Com-station.

Resultados

La duración media de monitorización fue de 2,97 días. La media de los valores de glucosa preprandial estuvo entre 144,9 y 160,5 mg%, y los posprandiales entre 230,4 y 248,8 mg%. El número medio de hipoglucemias detectadas con el sensor fue de 4,9 y con glucómetro 1,8 ($p < 0,05$). Se detectaron hipoglucemias asintomáticas, principalmente nocturnas, con duración media de 145 min durante la noche y de 75 min de día.

Conclusiones

La monitorización continua de glucosa intersticial pone de manifiesto que con la terapia insulínica habitual no se alcanzan los objetivos glucémicos y se producen un número elevado de hipoglucemias, la mayoría asintomáticas.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 1. Niños. Monitorización continua de glucosa. Hipoglucemia.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Background

Appropriate metabolic control of children with type 1 diabetes mellitus (DM) is based on frequent measurements of capillary glycemia. However, this method offers only partial information on fluctuations in glycemia during the day, while episodes of postprandial hyperglycemia and hypoglycemia, mainly nocturnal, go unnoticed.

Objectives

To analyze pre- and postprandial blood glucose levels, as well as the presence and duration of hypoglycemic episodes in diabetic children aged more than 8 years old with more than one year of disease duration.

Methods

Seventeen patients of both sexes (mean age: 12 years old) with type 1 DM were monitored with the continuous glucose monitoring system (CGMS[®]) during working days. Maximum values of pre- and postprandial glucose (1-3 hours after breakfast, lunch and dinner) were registered. Data were downloaded with a Com-station.

Results

The mean duration of sensor-wearing was 2.97 days. Pre- and postprandial values were high: mean preprandial values were between 144.9 and 160.5 mg% and mean postprandial values were between 230.4 and 248.8 mg%. The mean number of hypoglycemic episodes detected with the sensor was 4.9 compared with 1.8 detected with the glucometer ($p < 0.05$). Episodes of mainly nocturnal asymptomatic hypoglycemia were detected with a mean duration of 145 minutes during the night and 75 minutes during the day.

Correspondencia: Dra. M.ªJ. García Arias.
Avda. Pío Baroja, 20, 7.º A. 29017 Málaga. España.
Correo electrónico: majosega@eresmas.com

Recibido en agosto de 2002.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

Conclusions

The use of continuous subcutaneous glucose monitoring demonstrates that glycemic objectives are not achieved by conventional insulin therapy. It also shows that there are a high number of hypoglycemic episodes, most of which are asymptomatic.

Key words:

Type 1 diabetes mellitus. Children. Continuous glucose monitoring. Hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

El Diabetes Control and Complications Trial y el UK Prospective Study han demostrado que el objetivo principal en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) es conseguir unos niveles de glucemia y de hemoglobina A_{1c} glicada (HbA_{1c}) próximos a la normalidad con el fin de reducir el riesgo de complicaciones microvasculares^{1,2}.

En los pacientes pediátricos con DM tipo 1, el buen control metabólico optimiza el crecimiento, el desarrollo puberal y disminuye los riesgos de microangiopatía³. Los niños diabéticos presentan glucemias más fluctuantes dadas las variaciones en la actividad física y en la alimentación. La hipoglucemia constituye una de las complicaciones agudas más frecuentes en los pacientes con DM tipo 1, y durante la infancia existe un riesgo mayor de presentar hipoglucemias nocturnas desapercibidas⁴. Esto adquiere especial importancia, pues se ha demostrado que los niveles de glucemia por debajo de lo normal influyen en el desarrollo cognitivo en los niños menores de 7 años⁵. En la adolescencia las características propias de esta etapa hacen que sea más difícil la aproximación a la euglucemia, por lo que estos pacientes suelen tener niveles de HbA_{1c} más elevados y mayor riesgo de hipoglucemias graves que los adultos con DM tipo 1 en tratamiento intensivo.

El tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 se basa en la administración de múltiples dosis de insulina al día, ajustando las dosis según los valores de glucemia; en la actividad física diaria y en el control de la alimentación. El autocontrol, asociado a tratamiento insulínico intensivo (con multidosis o perfusión continua) ofrece la posibilidad de disminuir la hiperglucemia posprandial y reducir el riesgo de hipoglucemias graves. Para combinar estas tres vertientes terapéuticas nos basamos en las determi-

naciones frecuentes de glucemia capilar y en los niveles de HbA_{1c}³. Pero las mediciones de glucemia capilar ofrecen una información sesgada y parcial de la realidad⁶, pues con frecuencia los adolescentes y niños diabéticos realizan únicamente determinaciones antes de las comidas y es raro que lo hagan durante la noche, pasando desapercibidas las fluctuaciones que sufre la glucemia y quedando sin control las horas nocturnas, cuando el riesgo de hipoglucemia inadvertida es mayor⁷.

Para obtener más información sobre estas fluctuaciones a lo largo del día han surgido diversos métodos basados en la medición de glucosa en otros líquidos orgánicos, como el GlucoWatch[®], que por iontoforesis mide los niveles de glucosa en sudor, aunque este método presenta como limitaciones el tiempo de calibración y la baja especificidad y sensibilidad ante los episodios de hipoglucemia⁸.

Los nuevos métodos de monitorización continua de glucosa en el espacio intersticial constituyen un gran avance en el manejo de estos pacientes. Existen actualmente en el mercado dos sistemas: el Continuous Glucose Monitoring System[®] (CGMS) de Minimed, con el cual se realiza el presente estudio, y el Glucoday[®] de Menarini⁹.

Con el sistema CGMS[®], por medio de una técnica mínimamente invasiva, como es insertar un sensor en la pared anterior del abdomen, se obtienen valores de glucosa durante aproximadamente 72 h ininterrumpidamente. Este sistema nos ofrece la oportunidad de valorar las fluctuaciones glucémicas en pacientes con DM tipo 1, acercándonos a la realidad de esta enfermedad, con el fin de mejorar el control metabólico.

El objetivo de este estudio fue analizar los valores de glucosa preprandiales y posprandiales y la presencia y duración de las hipoglucemias, sobre todo las nocturnas, en los niños diabéticos mayores de 8 años con más de un año de evolución de la enfermedad, mediante el uso de un monitor continuo de glucosa en espacio intersticial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 17 pacientes con DM tipo 1, de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Complejo Hospitalario Carlos Haya (Málaga). Los criterios de inclusión en el estudio fueron: el cumplimiento correcto del tratamiento insulínico, hábitos adecuados de dieta y ejercicio y no padecer otra enfermedad asociada (tabla 1). Todos estaban en tratamiento intensivo, con un número medio de 3,3 (desviación estándar [DE], 0,6) dosis de insulina al día, utilizando proporciones variables de mezclas de insulina rápida e insulina de acción intermedia (NPH). Habían presentado hipoglucemias graves 3 pacientes y dos de ellos, episodios de cetoacidosis después del comienzo de la enfermedad.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y de los padres o tutores.

TABLA 1. Datos demográficos y características clínicas

Dato	Media (DE)
Edad (años)	12 (1,6)
Sexo varones/mujeres (V/M)	6/9
Duración de la diabetes (años)	5,2 (2,9)
Dosis de insulina (U/kg/día)	1,13 (0,35)
HbA _{1c}	8,2% (2) VN, 3,5-6,2%

HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c} glicada; DE: desviación estándar; VN: valores normales.

Métodos

La duración del estudio fue de 10 meses. Todos los pacientes fueron citados los lunes en la consulta de endocrinología a última hora de la mañana para insertarles el sensor. Éste era aplicado y retirado por el mismo investigador. Los pacientes y sus familiares eran informados sobre el manejo del monitor, cómo introducir las glucemias, los eventos y la manera de actuar ante las alarmas. Del mismo modo, se les daba un manual que mostraba el funcionamiento del monitor y en el que debían reflejar las dosis de insulina, las raciones de alimentos ingeridos, la actividad física, los síntomas de hipoglucemia y las glucemias capilares realizadas. Se les ofreció un teléfono de contacto para consultar cualquier problema que pudiera surgir. El viernes de la misma semana se citaban en la consulta para retirar el sensor y hacer la descarga, informando a los padres de los resultados obtenidos.

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se extrajeron de las historias clínicas de la consulta de endocrinología pediátrica.

Sistema CGMS

El CGMS[®] de Minimed está compuesto por un sensor de platino impregnado en glucosa oxidasa montado sobre un catéter flexible que se inserta por medio de una aguja en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterior (figs. 1 y 2). La enzima cataliza la oxidación de glucosa del líquido intersticial, generando una corriente eléctrica. Esta corriente eléctrica es transportada por un cable hasta el monitor que analiza los datos cada 10 s y almacena el valor medio cada 5 min, dando un total de 288 mediciones al día. El valor de glucosa medido en el espacio intersticial presenta un retraso respecto a la glucemia plasmática de unos 13 min. Las lecturas del sensor tienen que ser calibradas con las determinaciones de glucemia capilar, siendo precisas al menos cuatro determinaciones en 24 h. El paciente, además de introducir las glucemias para calibrar el monitor, debe registrar ciertos datos de su vida cotidiana como la administración de insulina, la ingesta de alimentos, la realización de ejercicio físico y la presencia de síntomas compatibles con hipoglucemia. La información no se obtiene en el momento, y precisa ser descargada mediante un sistema denominado Com-station[®] y analizada con un *software* informático. Se obtiene un registro de valores de glucosa durante 2 a 4 días con un rango entre 40-400 mg% y de los eventos que el paciente haya introducido en el monitor¹⁰ (fig. 3).

Tipo de estudio y análisis estadístico

Se realiza un estudio descriptivo, expresándose los valores en medias y desviación estándar. Para las comparaciones de medias se utilizaron tests no paramétricos y análisis de la varianza (ANOVA). Los datos se analizaron con los programas Excel 2000 y SPSS versión 10.



Figura 1. Equipo de registro (sensor, cable y registrador) de la monitorización continua de glucosa subcutánea Minimed[®].



Figura 2. Sensor insertado en la pared abdominal.

RESULTADOS

El sensor fue bien tolerado en todos los casos. Las lecturas de 2 pacientes no pudieron ser registradas por disfunción en el cable del sistema.

Se analizaron las siguientes variables: lecturas del sensor y glucómetro, tiempo (en horas) de duración de la monitorización, glucosa media del sensor y glucemia del glucómetro, niveles preprandiales y posprandiales máximos de 1 a 3 h tras la ingesta. Períodos de hipoglucemia (glucosa entre 60 y 40 mg%) en sensor y glucómetro, separando día y noche, duración media de las hipoglucemias y la presencia de síntomas.

La duración media de monitorización fue de 2,97 días, aportando un registro de 71,5 h (DE, 21), con una media de lecturas del sensor de 856 (DE, 251), frente a 20,2 (DE, 4,3) lecturas del glucómetro. Se obtuvie-

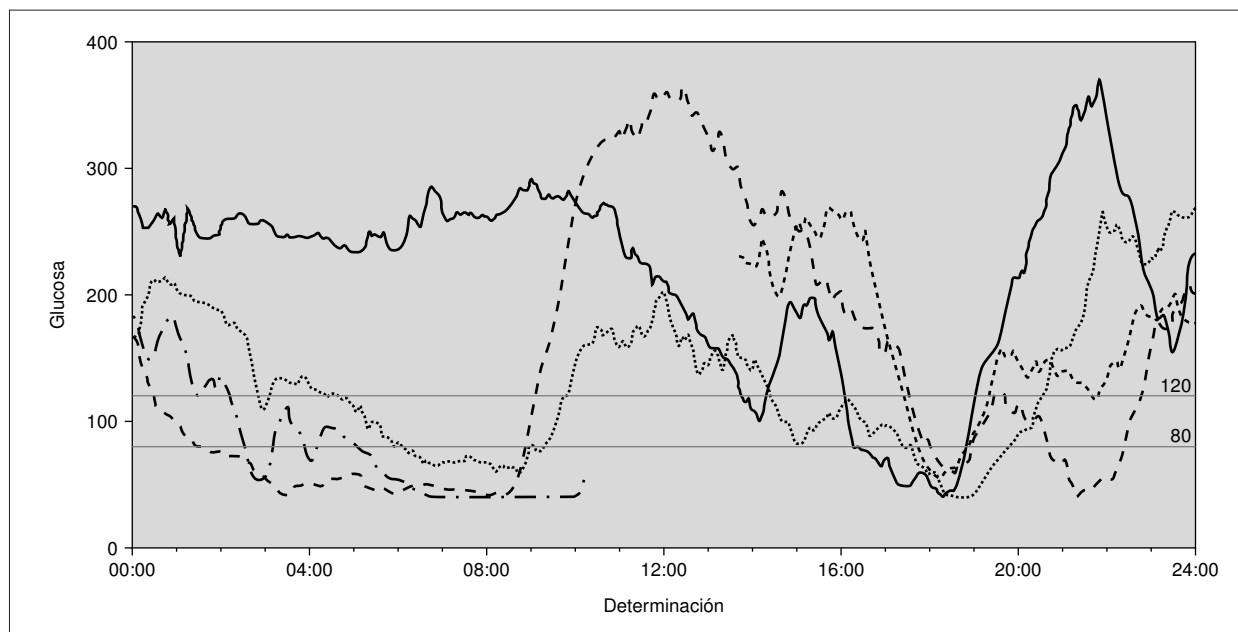


Figura 3. Ejemplo de monitorización continua subcutánea de 3 días.

TABLA 2. Valores medios de glucosa intersticial preprandiales y posprandiales

Valores de glucosa (mg%)	Desayuno	Almuerzo	Cena
Preprandiales	153,8 (110)	160,5 (72,5)	144,9 (59,5)
Posprandiales	230,4 (93,8)	248,8 (81)	230,5 (64)

Los datos se expresan en media (DE).

TABLA 3. Número medio de hipoglucemias durante la monitorización

Valores de glucosa (mg%)	Sensor	Glucosímetro	Con síntomas
< 60 día	3,13 (2,6)	1,46 (1,6)	1,26 (1,6)
< 60 noche	1,8 (1,47)	0,33 (0,8)	0,49 (0,9)
≤ 40 noche	1,3 (1,17)	0	0

Los datos se expresan en media (DE).

ron unos valores medios de glucosa con el sensor de 168,5 mg% (DE, 60,3 mg%) y una glucemia media del glucómetro de 171,8 mg% (DE, 52,5 mg%).

Los resultados de los valores de glucosa preprandiales y posprandiales se recogen en la tabla 2.

Para valorar la presencia de hipoglucemias se consideraron varios intervalos: hipoglucemias < 60 mg% de día, < 60 mg% de noche y ≤ 40 mg% de noche (tabla 3).

La duración media de hipoglucemia fue de 75,1 min (DE, 313) de día y de 146,5 min (DE, 171) en las nocturnas. El número medio de hipoglucemias detectadas con el sensor, el glucómetro y clínicamente se recoge en la tabla 3.

DISCUSIÓN

El presente estudio permite conocer la realidad de una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica, y pone de manifiesto la gran variabilidad en los valores de glucemia a lo largo del día. La monitorización continua de glucosa en espacio intersticial es un método mínimamente invasivo, bien aceptado por pacientes diabéticos de más de 8 años de edad y que aporta datos durante un tiempo medio de 3 días.

En los resultados obtenidos se evidencian valores de glucosa preprandiales y posprandiales por encima de la normalidad, incluso en pacientes en tratamiento con insulina rápida. Los resultados son similares a los obtenidos por otros autores¹¹. Este hallazgo presenta implicaciones clínicas de interés, pues recientemente se ha puesto de manifiesto que son los valores de glucemia posprandial los que más influyen en el desarrollo de alteraciones vasculares¹² y es frecuente que los pacientes midan sus glucemias preprandiales, y en raras ocasiones las posprandiales, por lo que estas hiperglucemias pasan desapercibidas. Los valores de glucosa tras el desayuno no son significativamente más elevados que los obtenidos tras las otras comidas, mientras que en otros estudios¹³ se demuestra que es el valor más elevado del día. Probablemente esta diferencia se deba a que el 50% de los pacientes de este estudio están en tratamiento con bombas de infusión insulínica, y nuestros pacientes reciben tratamiento con múltiples dosis de insulina rápida y NPH.

En nuestro estudio se evidencia un mayor número de hipoglucemias con el sensor en comparación con el glucómetro, siendo la detección clínica poco frecuente, sobre todo de noche. La duración de la hipoglucemia es

muy prolongada, principalmente la nocturna. Ésta ocurre en más de la mitad de los pacientes, con una duración media superior a 2 h, resultados similares a los obtenidos por otros autores^{11,13}.

En un estudio multicéntrico con 62 pacientes, donde se comparaban valores de glucemia capilar y de glucosa subcutánea, se encontró que alrededor del 65% de los episodios de hipoglucemia confirmados con el glucómetro se detectaban por el sensor, mientras que sólo el 30% de las hipoglucemias captadas por el sensor se confirmaban con el glucómetro. Esta baja especificidad del CGMS puede ser la responsable del número tan elevado de hipoglucemias que detecta el sistema y la larga duración de las éstas¹⁴. Actualmente se intenta corregir modificando el *software* informático que se utiliza para la descarga de los datos (versión 1.7A). Otro motivo que puede explicar la baja especificidad del sensor ante hipoglucemias es la situación de hiperinsulinismo nocturno en diabéticos que, por el aumento de gradiente de glucosa plasma-intersticio, provoca concentraciones de glucosa menores en el espacio intersticial¹⁵. Sin embargo, se ha constatado la presencia de hipoglucemias nocturnas de larga duración mediante la obtención de muestras sanguíneas seriadas analizadas con un método de glucosa-oxidasa¹⁶. Este método en pacientes sanos no ha detectado episodios de hipoglucemias nocturnas¹⁷.

Otra limitación que presenta el sistema es la baja reproducibilidad de los resultados, según se demuestra en un estudio reciente¹⁸.

En algunos estudios con CGMS en pacientes pediátricos¹⁹ se encuentran descensos en los valores de HbA_{1c} tras realizar variaciones en la terapéutica según los datos obtenidos con la monitorización. Esto es muy discutible, pues los valores que se obtienen son muy variables en el mismo paciente sin realizar cambios importantes en el estilo de vida ni en el tratamiento, por lo que consideramos que sería preciso realizar monitorizaciones durante períodos más largos en el mismo paciente.

En relación con nuestro estudio sería necesario evaluar a pacientes con edades inferiores a 7 años para valorar los episodios de hipoglucemia y la influencia de éstos en el desarrollo cognitivo. Son necesarios otro tipo de estudios, con diseño de ensayo clínico, que permitan conocer en qué medida la monitorización continua de glucosa puede mejorar el grado de control metabólico de los pacientes diabéticos.

Probablemente en los próximos años las medidas continuas de glucosa se harán rutinarias y obligarán a cambios en las estrategias terapéuticas, tras el conocimiento de las variaciones de la glucemia y los efectos de eventos como el ejercicio o la ingesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;392:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;652:837-53.
3. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: An analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 1996;276:1246-52.
4. Diabetes control and complications trial research group. Effect of intensive diabetes treatment on the development of long-term complications in adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
5. Beresgszászi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noël M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemic in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997;131:27-33.
6. Bolinder J, Hagstrom-Toft E, Ungerstedt U, Arner P. Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: Comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care* 1997;20:64-70.
7. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997;130:339-41.
8. Garg SK, Fermi SJ, Potts RO, Tamada JA, Ackerman NR, Chase HP. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with glucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1706-14.
9. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitalli E, Pagano G, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:347-52.
10. Gross T, Bode B, Einhorn D, Kayne D, Reed J, White N, et al. Performance evaluation of the Minimed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:49-56.
11. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24:1858-62.
12. Ceriello A. The postprandial state and cardiovascular disease: Relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 2000;16:125-32.
13. Kaufman F, Gibson L, Halvorson M. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030-4.
14. Amnon Z, Zadik Z. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:346.
15. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin R, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002;25:889-93.
16. Matyka KA, Crawford C, Wiggs L, Dunger DB, Stores G. Alterations in sleep physiology in young children with insulin-dependent diabetes mellitus: Relationship to nocturnal hypoglycemia. *J Pediatr* 2000;137:233-8.
17. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999;81:138-42.
18. Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 2002;25:1185-91.
19. Chase HP, Kim LM, Owen SL. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatr* 2001;107:222-6.