

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1

TESIS DOCTORAL

Aarón Gutiérrez Pastor



Director de tesis

Prof. Dr. José Antonio Quesada Rico

Codirectores de tesis

Prof^a. Dra. María Concepción Carratalá Munuera

Prof. Dr. Francisco José Pomares Gómez

Alicante 2025

ÍNDICE

1. Modalidad por indicios de calidad	1
2. Informe del director y codirectores de la tesis	3
3. Informe del coordinador de la comisión académica del programa de doctorado	5
4. Listado de abreviaturas	7
5. Listado de figuras	9
6. Listado de tablas	11
7. Resumen	
7.1. Resumen	13
7.1.1. Palabras clave	13
7.2. Summary	14
7.2.1. Keywords	14
8. Introducción y antecedentes	
8.1. Diabetes Mellitus	15
8.2. Clasificación	15
8.2.1. Diabetes mellitus tipo 1	16
8.2.2. Diabetes mellitus tipo 2	17
8.2.3. Formas híbridas de diabetes mellitus	18
8.2.3.1. Diabetes inmuno-mediada de evolución lenta	18
8.2.3.2. Diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis	19
8.2.4. Otros tipos específicas de DM	19
8.2.5. Diabetes mellitus inclasificada	19
8.3. Diagnóstico	21
8.4. Epidemiología	
8.4.1. Prevalencia	24
8.4.2. Incidencia	28
8.5. Impacto clínico de la diabetes mellitus	31
8.5.1. Complicaciones vasculares	31
8.5.1.1. Complicaciones microvasculares	
8.5.1.1.1. Retinopatía diabética	31
8.5.1.1.2. Nefropatía diabética	33
8.5.1.1.3. Neuropatía diabética	35
8.5.1.1.4. Complicaciones microvasculares y terapia intensiva	37
8.5.1.2. Complicaciones macrovasculares	
8.5.1.2.1. Enfermedad coronaria/Infarto de miocardio	37
8.5.1.2.2. Arritmias	38
8.5.1.2.3. Accidente cerebrovascular	38
8.5.1.2.4. Insuficiencia cardiaca	38

8.5.2	Complicaciones agudas	39
8.5.2.1.	Cetoacidosis diabética	39
8.5.2.2.	Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico	41
8.5.2.3.	Hipoglucemia	42
8.6.	Mortalidad	45
8.7.	Repercusión económica	47
8.7.1.	Repercusión económica mundial	47
8.7.2.	Repercusión económica en España	49
8.8.	Control glucémico	50
8.8.1.	Hemoglobina glicosilada	50
8.8.2.	Autoanálisis de glucemia capilar (SMBG)	52
8.8.3.	Sistemas de monitorización continua de glucosa	54
8.8.3.1.	Calidad de los datos captados	57
8.8.3.2.	Medidas de exposición glucémica	58
8.8.3.3.	Medidas de variabilidad	59
8.9.	Objetivos de control glucémico	62
8.10.	Monitorización continua de glucosa	
8.10.1.	Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real	
8.10.1.1.	Descripción	65
8.10.1.2.	Precisión de los dispositivos	66
8.10.1.3.	Eficacia de los dispositivos	67
8.10.2.	Sistemas de monitorización continua de glucosa flash o intermitente	
8.10.2.1.	FreeStyle Libre	
8.10.2.1.1.	Descripción	68
8.10.2.1.2.	Precisión del dispositivo FreeStyle Libre	72
8.10.2.1.3.	Eficacia del dispositivo FreeStyle Libre	73
8.10.2.1.4.	Comparación monitorización continua de glucosa en tiempo real (rtCGM) con monitorización continua de glucosa intermitente (isCGM)	74
8.10.2.2.	FreeStyle Libre 2	
8.10.2.2.1.	Descripción	75
8.10.2.2.2.	Precisión del dispositivo FreeStyle Libre 2	75
8.10.2.2.3.	Alarmas opcionales	76
8.10.2.2.4.	Eficacia del dispositivo FreeStyle Libre 2	79
8.10.2.3.	Plataformas de gestión de datos	79
8.10.2.3.1.	FreeStyle LibreLink	79
8.10.2.3.2.	LibreView	80
8.10.2.3.3.	LibreLinkUp	81
8.10.2.4.	Monitorización Flash en España	82
9.	Hipótesis de investigación y objetivos principales	85
9.1.	Objetivo primario	85
9.2.	Objetivo secundario	85

10.	Materiales y métodos	
10.1.	Diseño	87
10.2.	Ámbito de estudio	87
10.3.	Población de estudio	87
10.3.1.	Criterios de inclusión	87
10.3.2.	Criterios de exclusión	88
10.4.	Cálculo tamaño muestral	89
10.5.	Tipo de muestreo	89
10.6.	Variables	89
10.6.1.	Variables explicativas	90
10.6.2.	Variables respuesta	91
10.7.	Características del seguimiento	92
10.8.	Análisis estadístico	94
10.9.	Consideraciones éticas	95
11.	Resultados	97
12.	Discusión	105
13.	Conclusiones	119
14.	Referencias bibliográficas	121
15.	Agradecimientos	143
 Anexos		
Anexo 1.	Comité de ética de investigación médica del Hospital Universitario de Elda	145
Anexo 2.	Comité de ética e integridad en la investigación de la Universidad Miguel Hernández	147
Anexo 3.	Cuaderno de recogida de datos (CRD)	149
Anexo 4.	Dispositivos rtCGM – Medtronic, Dexcom y FreeStyle	155
Anexo 5.	Dispositivo FreeStyle Libre y FreeStyle Libre 2	159
Anexo 6.	Publicación científica	161



INFORMES DE TESIS

1. MODALIDAD POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La presente Tesis Doctoral, titulada “Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1” se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio de publicaciones**.

El artículo fue aceptado el día 10 de Abril de 2024 para su publicación en la revista *Primary Care Diabetes* (Online ISSN: 1878-0210; Print ISSN 1751-9918). Ésta es la revista oficial de Primary Care Diabetes Europe, tiene opción de Open Access y está indexada en el Journal Citation Reports. Tiene un factor de impacto de 2,6 (2023). En la categoría de *Primary Health Care* esta revista se encuentra en el primer cuartil, en la posición 7 de 30 revistas. También está en la categoría de *Endocrinology & Metabolism* esta revista se encuentra en el tercer cuartil, en la posición 109 de 186 revistas.

La referencia del artículo producto de esta tesis es:

Gutiérrez-Pastor A, Quesada JA, Soler-Martínez MM, Carratalá Munuera C, Pomares-Gómez FJ. Effect of switch from flash glucose monitoring to flash glucose monitoring with real-time alarms on hypoglycaemia in people with type 1 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2024; 18(3):333-9. DOI: 10.1016/j.pcd.2024.04.003.



2. INFORME DEL DIRECTOR Y CODIRECTORES DE LA TESIS



El profesor Dr. D. *José Antonio Quesada Rico*, director, y la profesora Dra. Dña. *María Concepción Carratalá Munuera* y el Dr. D. *Francisco José Pomares Gómez*, codirectores de la tesis doctoral titulada **“Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1”**

INFORMAN:

Que D. *Aarón Gutiérrez Pastor* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant, a 2025.

Dr. D. José Antonio Quesada Rico
Director de la tesis

Dra. Dña. María Concepción Carratalá Munuera
Codirectora de la tesis

Dr. D. Francisco José Pomares Gómez
Codirector de la tesis



3. INFORME DEL COORDINADOR DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO



La profesora Dra. Dña. *Mar Masiá Canuto*, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que D. *Aarón Gutiérrez Pastor* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant, a 2025.

Profª. Dra. Dña. Mar Masiá Canuto
Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas





LISTADO DE ABREVIATURAS

4. LISTADO DE ABREVIATURAS

- ADA: American Diabetes Association
- AGP: Perfil Ambulatorio de Glucosa
- Anti-GAD: Anticuerpos anti-ácido glutámico decarboxilasa
- ATTD: Advanced Technologies and Treatments for Diabetes
- CAD: Cetoacidosis diabética
- CEG: Consensus Error Grid
- CEIM: Comité de ética de la investigación y medicamentos
- CGM: Sistema de monitorización continua de glucosa
- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- CV: Coeficiente de variación
- DM: Diabetes mellitus
- DM-1: Diabetes mellitus tipo 1
- DM-2: Diabetes mellitus tipo 2
- EASD: European Association for the Study of Diabetes
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- EE.UU.: Estados Unidos
- eFG: Tasa de filtrado glomerular estimada
- FDA: Food and Drugs Administration
- FSL: FreeStyle Libre
- FSL2: FreeStyle Libre 2
- GMI: Índice de gestión de glucosa
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HHS: Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico
- ICSI: Infusión Subcutánea Continua de Insulina
- IDF: Federación internacional de Diabetes
- IFG: Intolerancia a la glucosa en ayunas
- IGT: Intolerancia a la glucosa
- IMC: Índice de Masa Corporal
- isCGM: Sistema de monitorización continua de glucosa flash o intermitente
- ISO: International Organization for Standardization
- MAGE: Amplitud Media de las Excursiones Glucémicas

- NF: Nefropatía diabética
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- NP: Neuropatía diabética
- NPAD: Polineuropatía autonómica diabética
- NPDS: Polineuropatía distal simétrica
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PIB: Producto Interior Bruto
- RD: Retinopatía diabética
- RGPD: Reglamento General de Protección de Datos
- rtCGM: Sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real
- SD: Desviación estándar
- SMBG: Autoanálisis de glucemia capilar
- TAR: Tiempo por encima de rango
- TAR-1: Tiempo por encima de rango nivel 1
- TAR-2: Tiempo por encima de rango nivel 2
- TBR: Tiempo por debajo de rango
- TBR-1: Tiempo por debajo de rango nivel 1
- TBR-2: Tiempo por debajo de rango nivel 2
- TIR: Tiempo en rango



LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

5. LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Clasificación de la diabetes mellitus
- Figura 2. Evolución de la prevalencia de diabetes por continente y proyecciones futuras
- Figura 3. Prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad en adultos (20-79 años) en el mundo en 2021
- Figura 4. Prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad en adultos (20-79 años) en Europa en 2021
- Figura 5. Evolución de prevalencia de diabetes mellitus en España
- Figura 6. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ajustada por edad en adultos (20-40 años) en el mundo en 2021
- Figura 7. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ajustada por edad en niños y adolescentes (0-14 años) en el mundo en 2021
- Figura 8. Incidencia de diabetes mellitus 1 en España por comunidades autónomas
- Figura 9. Clasificación de Enfermedad renal crónica (ERC) y criterios de seguimiento
- Figura 10. Fallecidos por diabetes mellitus en España
- Figura 11. Gasto total en salud relacionado con la diabetes para adultos (20-79 años) entre los años 2006 y 2045
- Figura 12. Gasto sanitario total relacionado con la diabetes para adultos (20-79 años) con diabetes en 2021, en dólares
- Figura 13. Informe Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP)
- Figura 14. Disposición y profundidad de dispositivos de SMBG y CGM
- Figura 15. Disposición del sensor del sistema FreeStyle
- Figura 16. Dispositivos del sistema de monitorización FreeStyle
- Figura 17. Precisión del dispositivo FreeStyle Libre: Cuadrícula de Error
- Figura 18. Línea temporal del estudio
- Figura 19. Población de estudio
- Figura 20. Asociación entre la hemoglobina glicosilada basal y el coeficiente de variación
- Figura 21. Asociación entre la edad y tiempo por encima de rango en nivel 1
- Figura 22. Asociación entre la edad y tiempo en rango



6. LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes
- Tabla 2. Clasificación de la diabetes según la edad de presentación
- Tabla 3. Clasificación y escala de gravedad de la retinopatía diabética
- Tabla 4. Clasificación de la neuropatía diabética
- Tabla 5. Clasificación de la hipoglucemia
- Tabla 6. Factores influyentes en la precisión de la monitorización de glucemia capilar
- Tabla 7. Dispositivos de monitorización continua de glucosa
- Tabla 8. Métricas estandarizadas de CGM para la atención clínica
- Tabla 9. Objetivos de tiempos para adultos con DM-1 y DM-2
- Tabla 10. Correlación HbA1c y niveles séricos de glucosa
- Tabla 11. Correlación HbA1c y Tiempo en rango
- Tabla 12. Comparación entre sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real (rtCGM) y sistemas de monitorización continua de glucosa Flash (isCGM)
- Tabla 13. Descripción informes FreeStyle
- Tabla 14. Tendencias de flecha de glucosa en sistema FreeStyle
- Tabla 15. Dispositivos isCGM - FreeStyle
- Tabla 16. Resultados de exactitud de los sistemas FreeStyle Libre
- Tabla 17. Iconos de alarmas opcionales en FreeStyle Libre 2
- Tabla 18. Características de las alarmas opcionales en FreeStyle Libre 2
- Tabla 19. Niveles de análisis del informe AGP
- Tabla 20. Algoritmo de evaluación del informe AGP en plataforma LibreView
- Tabla 21. Variables explicativas del estudio
- Tabla 22. Variables respuesta del estudio
- Tabla 23. Características de la población (n = 100)
- Tabla 24. Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP) y Hemoglobina glicosilada (HbA1c) con FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) (n=100)
- Tabla 25. Cambio en el tipo de tratamiento con FreeStyle Libre (T0) y FreeStyle Libre 2 (T1)

- Tabla 26. Cambio en dosis total insulina basal y número de escaneos con FreeStyle Libre (T0) y FreeStyle Libre 2 (T1)
- Tabla 27. Factores asociados con cambio en las variables respuesta
- Tabla 28. Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) con FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) en subgrupo de pacientes con tratamiento bolo-basal fijo (n=70).





RESUMEN

7. RESUMEN

7.1. Resumen

Antecedente: El objetivo fue evaluar la utilidad del dispositivo FreeStyle Libre 2 para reducir el tiempo por debajo de rango en nivel 1 y nivel 2 en comparación con el dispositivo Freestyle Libre (sin alarmas) en personas con diabetes mellitus tipo 1. Se realizó un estudio observacional longitudinal de seguimiento de una cohorte de 100 personas con diabetes mellitus tipo 1 que habían cambiado de FreeStyle Libre a FreeStyle Libre 2 como parte de la práctica clínica habitual. Tres meses después de cambiar a FreeStyle Libre 2, en comparación con los resultados obtenidos con FreeStyle Libre, se observaron mejoras significativas en el tiempo por debajo del nivel 1 ($p = 0,02$) y del nivel 2 ($p < 0,001$), el tiempo en rango ($p < 0,001$), el tiempo por encima del nivel 1 ($p = 0,002$), el indicador de gestión de la glucosa ($p = 0,04$) y la glucosa media ($p = 0,04$) durante el seguimiento. Además, hubo una asociación directa significativa entre la edad y el cambio en el TIR, con un coeficiente de 0,23, y una asociación inversa significativa entre la edad y el cambio en el TAR-1, con un coeficiente de 0,11. Se concluye, que el cambio a un sistema flash de monitorización de glucosa con alarmas mejora el tiempo por debajo de rango, el tiempo en rango y el coeficiente de variación en personas con diabetes mellitus tipo 1.

7.1.1. Palabras Clave

Glycaemic control, real-world evidence, type 1 diabetes, continuous glucose monitoring

7.2. Summary

We aimed to evaluate the utility of the FreeStyle Libre 2 device for reducing time below range level 1 and level 2 compared with the Freestyle Libre device (without alarms) in people with type 1 diabetes mellitus. We conducted longitudinal observational follow-up study of a cohort of 100 people with type 1 diabetes mellitus who had switched from FreeStyle Libre to FreeStyle Libre 2 as part of routine clinical practice. Three months after switching to FreeStyle Libre 2, compared with results with FreeStyle Libre, there were a significant improvements in time below range level 1 ($p = 0.02$) and level 2 ($p < 0.001$), time in range ($p < 0.001$), time above range level 1 ($p = 0.002$), glucose management indicator ($p = 0.04$) and mean glucose ($p = 0.04$) during follow-up. Furthermore there was a significant direct association between age and change in TIR with a coefficient of 0.23, and a significant inverse association between age and change in TAR-1 with a coefficient of 0.11. Switching to a flash glucose monitoring system with alarms improves time below range, time in range and coefficient of variation in people with type 1 diabetes mellitus.

7.2.1. Keywords

Glycaemic control, Real-world evidence, Type 1 diabetes, Continuous glucose monitoring



INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

8. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

8.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos caracterizados, en último término, por la presencia de hiperglucemia¹. Ésta, aparece a consecuencia de una interacción entre factores genéticos y ambientales que contribuyen a la aparición de una deficiencia de la secreción de insulina, una disminución en la utilización de glucosa o un aumento en la producción de ésta²; lo que permite hacer distinción entre diferentes subtipos dentro de la misma patología.

La insulina es una hormona producida por el páncreas que permite la entrada de glucosa desde el torrente sanguíneo hasta las células del organismo, permitiendo así que sea convertida en energía para su utilización o almacenaje. Además, es esencial para el metabolismo de proteínas y grasas. Todo ello, ocasionando alteraciones fisiopatológicas secundarias en una gran variedad de sistemas orgánicos, lo que puede provocar complicaciones y daños tanto a corto como largo plazo para el organismo³.

8.2. Clasificación

La clasificación de la DM se ha basado en parámetros clínicos para identificar los diferentes subtipos priorizando la atención clínica y tratamiento de los pacientes. Los dos tipos principales de DM se designan tipo 1 (DM-1) y tipo 2 (DM-2), diferenciados por el tipo de proceso patogénico que ocasiona la hiperglucemia³. No obstante, el inicio en ambos tipos es similar, y se basa en una fase de metabolismo anormal de la glucosa. Sin embargo, en los últimos estudios y clasificaciones, han aparecido otros grupos. Uno de ellos que agrupa formas híbridas de diabetes; otro que concentra otras formas específicas de diabetes y, finalmente, un grupo para formas de diabetes inclasificada^{2,4} (Figura 1).

8.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1

La DM-1 se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina, lo que conlleva a una deficiencia completa de la misma. La velocidad de destrucción de éstas puede variar en los diferentes individuos². Se trata de una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, aunque el inicio también puede ocurrir en adultos. En la actualidad, el 84% de los pacientes con DM-1 son adultos. Las características clínicas de esta patología incluyen un índice de masa corporal bajo, uso de insulina dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico y un mayor riesgo de cetoacidosis⁵.

Entre el 70-90% de las personas con DM-1 presentan evidencia un proceso inmuno-mediado con presencia de autoanticuerpos contra las células β del páncreas tales como anticuerpos antiinsulina, anti-ácido glutámico decarboxilasa (anti-GAD), antitirosina fosfatasa IA-2, antitransportador de zinc^{6,7}. Estos pueden ser útiles para diferenciar entre DM-1 y DM-2. Sin embargo, en la actualidad tienen un valor limitado en la práctica, habiendo sido eliminada la subclasificación en DM-1 A (autoinmune) y DM-1 B (no inmune)⁸. Además, la DM-1 es una patología que presenta una herencia poligénica, con una fuerte asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA DQ y DR)^{6,9}.

Los pacientes con DM-1 precisan de insulino terapia para evitar el desarrollo de complicaciones. Además, y de forma general, cuanto más joven es la edad de diagnóstico y mayor la duración de la DM, mayor es la probabilidad de que el individuo tenga una deficiencia absoluta de insulina con péptido C indetectable².

8.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

La DM-2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina. Ésta puede deberse a una menor secreción de dicha hormona o una mayor producción de glucosa^{7,10}. Es precedida por un periodo de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como intolerancia a la glucosa en ayuno (IFG, *impaired fasting glucose*) o intolerancia a la glucosa (IGT, *impaired glucose tolerance*)¹¹. Representa entre el 90-95% de la diabetes; tratándose de una patología más común en adultos, aunque hay una afectación creciente en niños y adolescentes^{12,13}.

Su herencia es poligénica, con mayor influencia genética que en la DM-1, por lo que suele haber antecedentes familiares. Del mismo modo, existen factores de riesgo para su desarrollo, tales como: antecedentes familiares, etnia, sexo femenino, situaciones de insulinoresistencia, así como la obesidad. Esta última es de gran importancia, puesto que la mayoría de las personas con DM-2 tienen sobrepeso o están obesas¹⁴. Además, en aquellos casos que no lo son, se ha observado una mayor proporción de grasa corporal con predominio en la región abdominal, lo que indica mayor adiposidad visceral en comparación con los pacientes sin DM. Finalmente, los autoanticuerpos contra las células β del páncreas son indetectables, así como el Péptido C suele estar elevado o normal¹⁵.

En general, para las personas con DM-2, el tratamiento con insulina no es necesario para sobrevivir. Sin embargo, puede tener importancia para reducir la glucosa en sangre y evitar complicaciones crónicas; ya que, además, estos pacientes a menudo permanecen sin diagnosticar durante muchos años⁴. Finalmente, destacar que la cetoacidosis y el coma hiperosmolar son infrecuentes en este tipo de DM y, en caso de aparecer, suele deberse a otra patología que actúa como desencadenante⁷.

8.2.3. Formas híbridas de Diabetes

Dentro de este grupo, distinguimos la diabetes inmuno-mediada de evolución lenta y la diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis.

8.2.3.1. Diabetes inmuno-mediada de evolución lenta

Forma de diabetes mellitus presentada clínicamente como una DM-2 pero con presencia de autoanticuerpos contra las células β del páncreas tales como anti-GAD, antitirosina fosfatasa IA-2 y antitransportador de zinc ⁸¹⁶. Los pacientes que la presentan no requieren tratamiento con insulina en el momento del diagnóstico, únicamente es necesario para su control modificaciones en el estilo de vida y antidiabéticos orales. Sin embargo, la progresión hasta requerir insulina ocurre de forma más rápida que en la DM-2 típica⁴. Esta forma de DM era conocida como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). A pesar de ello, en la actualidad se ha cuestionado la idoneidad de dicha nomenclatura ya que, entre otras cosas, también se ha informado de niños y adolescentes con este tipo de DM.

Para su diagnóstico, no existen criterios universales. A pesar de ello, se utilizan tres: positividad para autoanticuerpos anti-GAD, edad mayor de 35 años en el momento del diagnóstico, así como falta de necesidad de tratamiento con insulina en los primeros 6-12 meses del diagnóstico².

Finalmente, destacar que la elección de los autoanticuerpos anti-GAD para el diagnóstico es debido a que el 90% de los pacientes con esta patología los expresan; mientras que únicamente entre el 18-24% expresan autoanticuerpos antitirosina fosfatasa IA-2 y antitransportador de zinc ⁸¹⁶.

8.2.3.2. Diabetes Mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis

Forma de diabetes mellitus no inmune en la que las personas afectas presentan cetosis y una deficiencia severa de insulina debido a un defecto secretor transitorio de las células β del páncreas. Sin embargo, posteriormente entran en remisión con una recuperación notable de la capacidad secretora, motivo por el que no requieren tratamiento con insulina². A pesar de ello, alrededor del 90% de personas con esta patología experimentan un nuevo episodio de cetosis en los próximos 10 años. La patogenia de esta entidad no está clara, ni se han identificado marcadores genéticos ni evidencia de autoinmunidad⁴. Finalmente, la epidemiología es variable, siendo más frecuente en varones obesos de países con ingresos altos; mientras que también aparece con mayor frecuencia en personas delgadas en poblaciones de países con ingresos bajos².

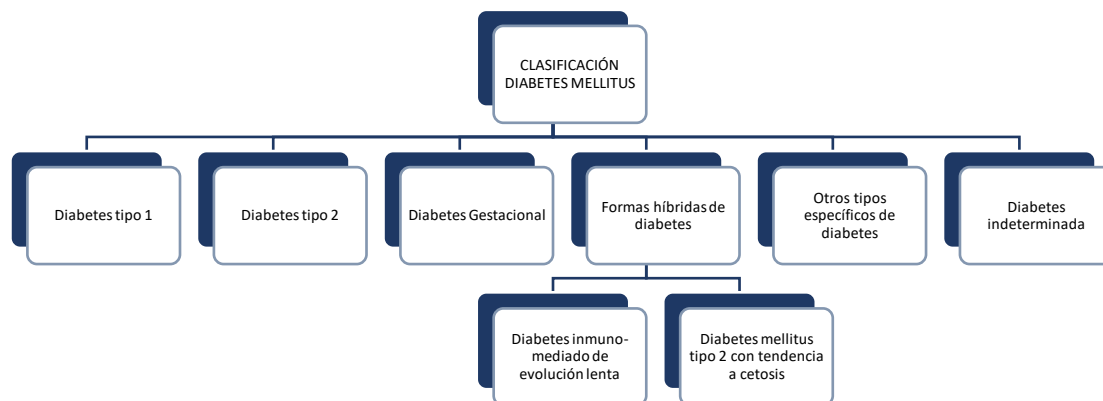
8.2.4. Otros tipos específicos de Diabetes

En este apartado quedan agrupados un variado grupo de tipos de DM que son: genéticos, que incluyen tanto diabetes monogénica, defectos monogénicos en la acción de la insulina, así como DM asociada a otros síndromes; DM asociada a disfunción del páncreas exocrino u endocrino; DM secundarias a otras causas como fármacos, drogas, infecciones... y, finalmente, otras formas poco comunes de diabetes inmuno-mediadas^{2,4}.

8.2.5. Diabetes inclasificada

La clasificación de la DM cada vez es más compleja. Debido a la dificultad para clasificar todos los casos de diabetes diagnosticados ha surgido esta categoría. Se trata, por tanto, de una categoría que puede ser temporal, pues la DM podría ser clasificada en otro tipo concreto durante el seguimiento del paciente.

Figura 1. Clasificación de diabetes mellitus



Fuente: Antar et al.⁴



8.3. Diagnóstico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado una guía clínica práctica para la clasificación de la DM basada en diferentes subtipos clínicos². Sin embargo, estos podrán precisarse a través de pruebas complementarias en aquellos países o centros donde estén disponibles.

En primer lugar, para la tipificación clínica es necesario confirmar el diagnóstico de DM. Para ello, se han establecido criterios diagnósticos (Tabla 1)⁷:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes

	Normal	Riesgo incrementado de diabetes	Diabetes
Glucemia plasmática al azar			≥200 mg/dl con clínica cardinal o crisis de hiperglucemia
Glucemia plasmática en ayunas^a	<100 mg/dl	Entre ≥100 y <126 mg/dl (glucemia alterada en ayunas)	≥ 126 mg/dl
Glucemia plasmática 2h tras sobrecarga oral de glucosa^b	<140 mg/dl	Entre ≥140 y <200 mg/dl (intolerancia a los hidratos de carbono)	≥ 200 mg/dl
HbA1c^c		5,7-6,4%	≥ 6,5%

^aAyuno se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas

^bPrueba según descripción de la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua

^cPrueba realizada en un laboratorio siguiendo un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)

Adaptada de American Diabetes Association⁷

La HbA1c, la glucemia basal en ayunas y la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa pueden ser utilizadas para el diagnóstico de diabetes mellitus; no existiendo una prueba superior a otra. Sin embargo, para el diagnóstico se precisan dos test patológicos, ya sea en la misma muestra o confirmado en una segunda determinación. En este último caso, se puede realizar cualquiera de los test para confirmar un primer test patológico, aunque es preferible utilizar el mismo. Además, en caso de discordancia entre dos test, se ha de repetir el que haya dado un resultado más cercano al punto de corte diagnóstico. Sin embargo, no será necesaria una segunda determinación y, por ende, podrá diagnosticarse al paciente de DM si éste se encuentra sintomático y presenta unos niveles de glucosa en plasma >200 mg/dl. Además, para el diagnóstico será necesario excluir aquellas causas secundarias que puedan ocasionar manifestaciones clínicas similares a la DM⁷.

Posteriormente, para la clasificación de la diabetes, una vez confirmado el diagnóstico, se tendrá en cuenta diferentes variables: edad al momento del diagnóstico, historia familiar, hallazgos físicos, presencia o características de síndrome metabólico, presencia o ausencia de cetosis o cetoacidosis y pruebas de laboratorio como autoanticuerpos y péptido C (Tabla 2)².

Tabla 2. Clasificación de la diabetes según la edad de presentación

	Subtipos clínicos más frecuentes (en orden decreciente)
Edad <6 meses	▪ Diabetes neonatal monogénica: transitoria o permanente ▪ Diabetes tipo 1: extremadamente rara
6 meses a <10 años	▪ Diabetes tipo 1 ▪ Diabetes neonatal monogénica: transitoria o permanente ▪ Diabetes tipo 2: rara antes de la pubertad
10 a <25 años	▪ Diabetes tipo 1 ▪ Diabetes tipo 2 ▪ Diabetes monogénica: edad máxima de diagnóstico 15-20 años
De 20 a 50 años	▪ Diabetes tipo 2 ▪ Diabetes inmuno-mediada de evolución lenta: normalmente a partir de 25 años ▪ Diabetes tipo 1
>50 años	▪ Diabetes tipo 2 ▪ Diabetes inmuno-mediada de evolución lenta ▪ Diabetes tipo 1

Fuente: World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus 2019*²

A pesar de todo, es posible que no pueda establecerse un subtipo concreto de diabetes al momento del diagnóstico, siendo clasificado, posteriormente, durante el seguimiento y controles posteriores².

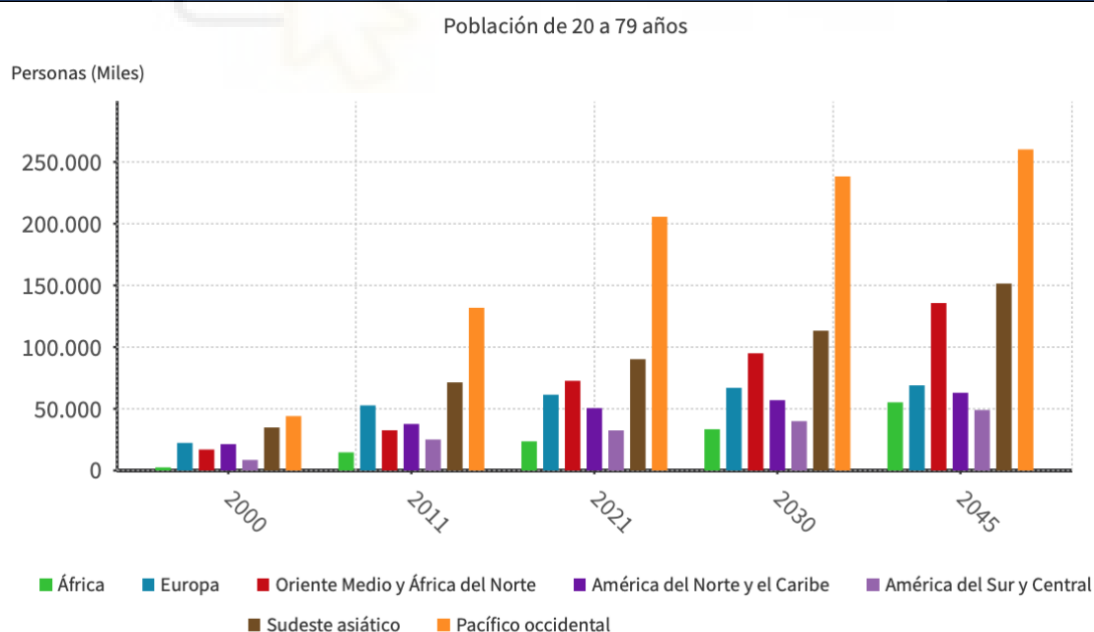
8.4. Epidemiología

8.4.1. Prevalencia

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó en 2021 la estimación de prevalencia mundial de diabetes mellitus, situándola en el 10,5% entre las personas de 20 a 79 años, lo que supone un total 536,6 millones de personas en el mundo^{1,17}. De estos pacientes, la DM-1 representaría, aproximadamente, del 5 al 10% de los casos totales de diabetes; mientras que el 90% restante corresponde a la DM-2¹⁸. En cuanto a niños y adolescentes, alrededor de 1.211.900 menores de 20 años tienen DM-1 en todo el mundo¹⁹.

Se estimó, también, que la prevalencia mundial de diabetes mellitus aumentaría al 12,2% para el año 2045, suponiendo un total de 783,2 millones de personas de 20 a 79 años, y siendo el 94% de este incremento producido en países con ingresos bajos o medios (Figura 2)¹⁸.

Figura 2. Evolución de la prevalencia de diabetes por continente y proyecciones futuras

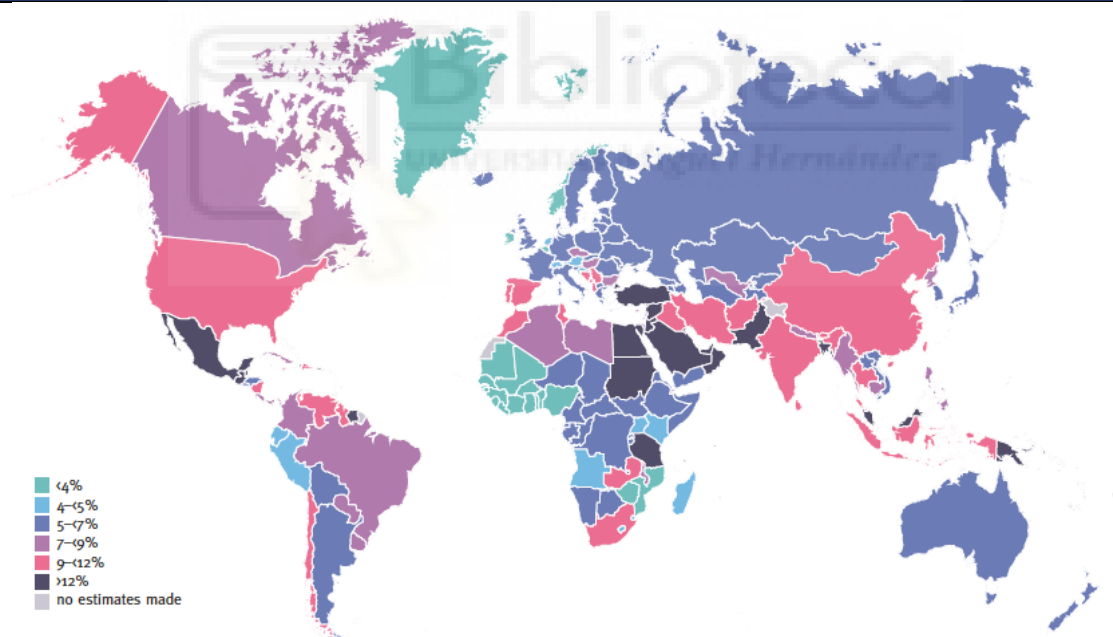


Fuente: Ministerio de Sanidad de España, www.epdata.es²⁰

Del mismo modo, calculó que cerca de 240 millones de personas viven con diabetes sin diagnosticar, de donde el 87,5% de casos se encuentran en países con ingresos bajos o medios. A pesar de ello, en países con altos ingresos se estima que entre el 30-50% de los casos permanecen sin diagnosticar¹⁸.

La prevalencia de diabetes se distribuye de forma desigual entre los diferentes países y/o regiones del mundo (Figura 3), con un resultado mayor en zonas urbanas y en poblaciones envejecidas. Estas discrepancias pueden deberse a diversos factores como genéticos, socio-económicos, la diferente capacidad de los sistemas sanitarios, la variabilidad de métodos diagnósticos, el diferente acceso a los sistemas sanitarios, etc.²¹

Figura 3. Prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad en adultos (20-79 años) en el mundo en 2021

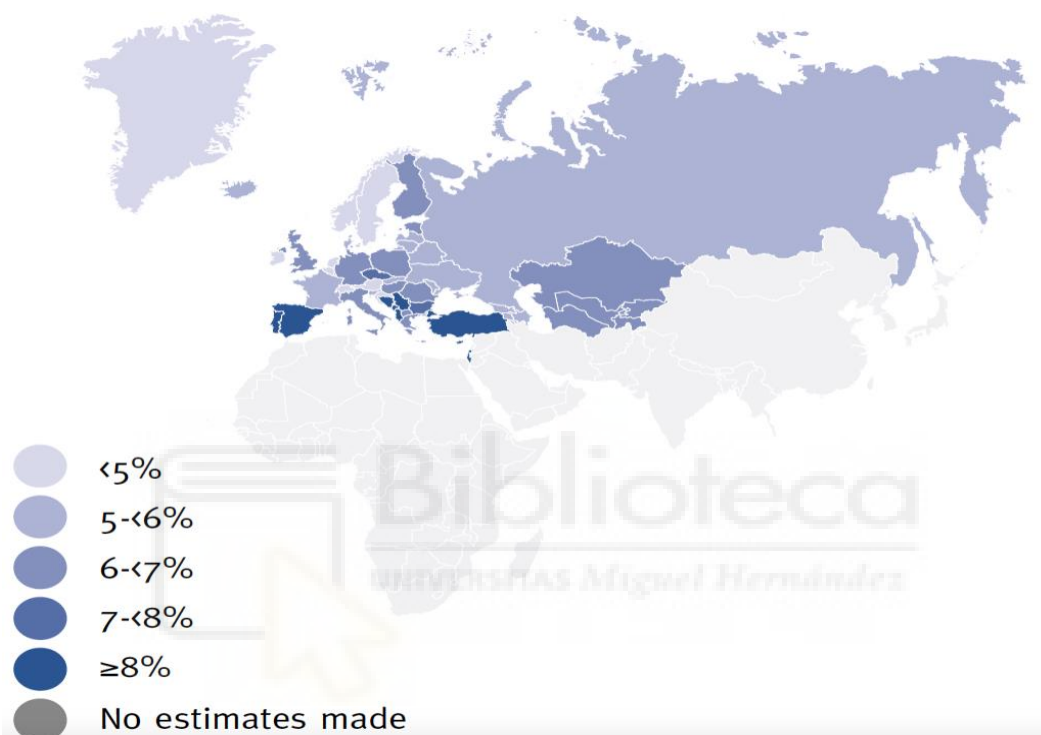


Fuente: IDF (2021), *Diabetes Atlas, 10th Edition*, international Diabetes Federation, Brussels¹

Respecto a la Unión Europea, la prevalencia de diabetes en adultos se situó en el 9,2% de la población, lo que supone 61 millones de personas; estimando, además, un incremento del 13% para el año 2045. Se observa una desigualdad entre países con una

estabilización en zonas como los países nórdicos, y un aumento de los países del sur y zona oriental (Figura 4)¹⁸.

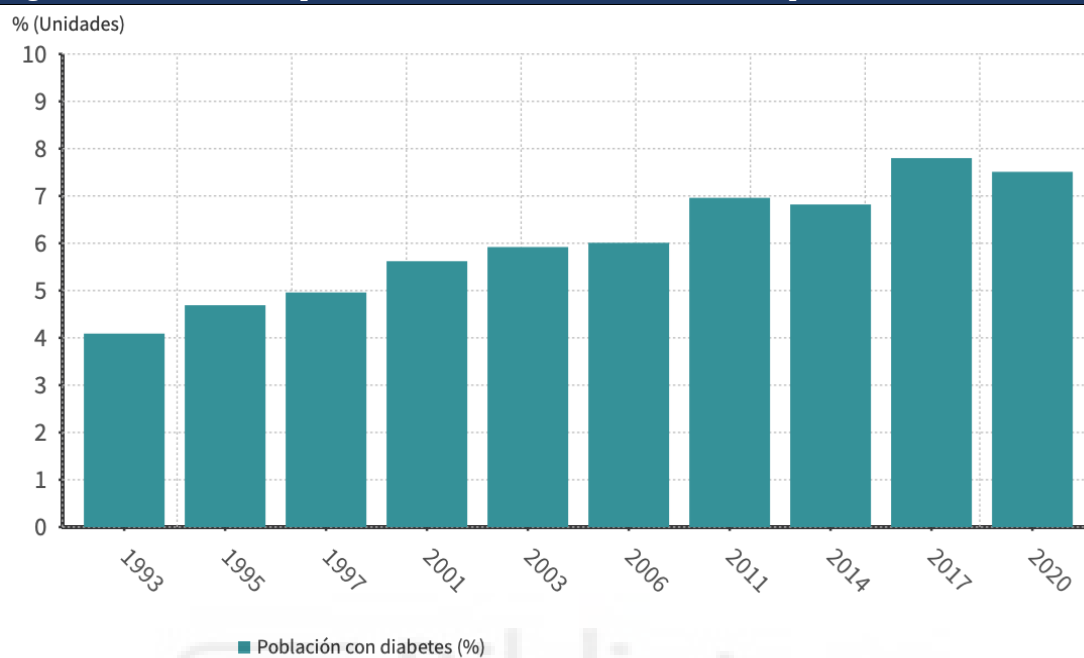
Figura 4. Prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad en adultos (20-79 años) en Europa en 2021



Fuente: IDF (2021), *Diabetes Atlas, 10th Edition*, international Diabetes Federation, Brussels¹

En España, la prevalencia observada en los estudios difiere entre los diferentes estudios, pero muestra una tendencia claramente ascendente durante los últimos años. La IDF sitúa la prevalencia de diabetes en España en el 10,3%, lo que supone un total de 5,1 millones de adultos; reflejando, además, que el 30,3% de las personas con diabetes no se encuentra diagnosticada¹⁸. Se trata, por tanto, de la segunda tasa de prevalencia más alta de Europa. Por otro lado, los datos recogidos por las encuestas nacionales y europeas de salud, reflejan una tasa prevalencia de diabetes mellitus de 7,51% (Figura 5). Respecto a la DM-1, la prevalencia se sitúa entre el 0,08 y el 0,225%²².

Figura 5. Evolución de prevalencia de diabetes mellitus en España



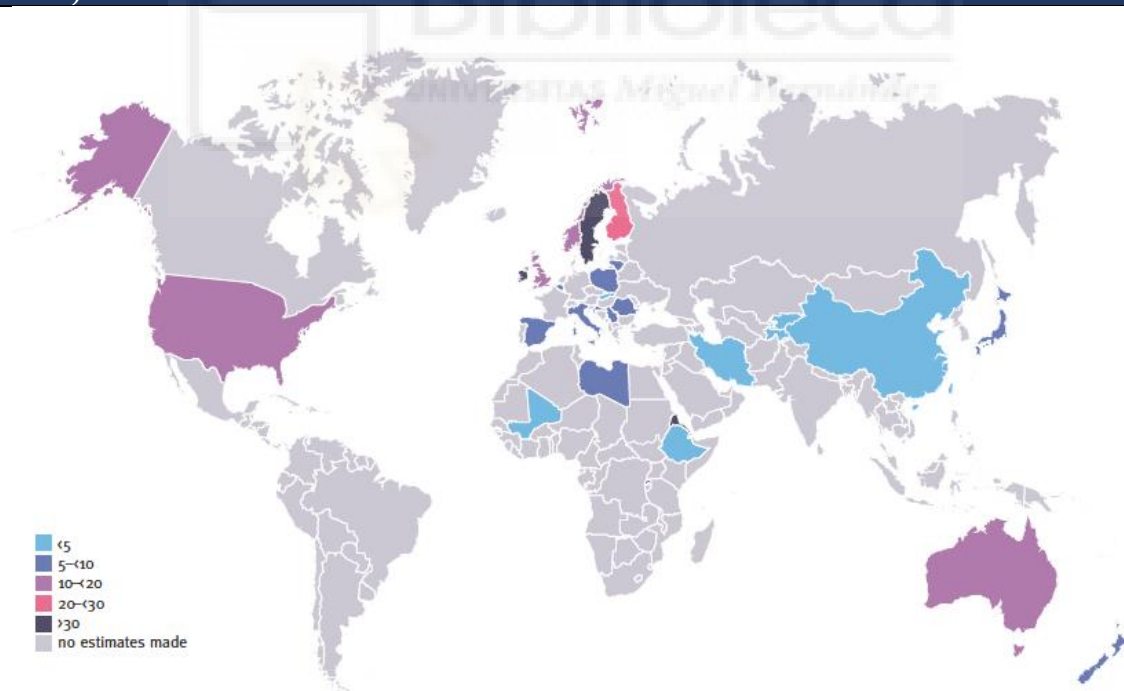
Fuente: Ministerio de Sanidad de España, www.epdata.es²⁰

8.4.2. Incidencia

La incidencia de DM-1 en adultos es variable, siendo más altas en las poblaciones de origen del norte de Europa, así como en un número cada vez mayor de países de Oriente Medio y África del Norte²³. A pesar de ello, en esta población se presenta con una menor frecuencia que en la niñez o la adolescencia, motivo por el que existen menos estudios que informan sobre la misma en esta población²⁴.

De forma general, la incidencia es más alta entre los hombres que entre las mujeres. Además, se puede observar una variación de más de 30 veces, con tasas que varían de menos de 1 por 100.000 personas-año en China a más de 30 por 100.000 personas-año en partes del norte de Europa y África oriental (Figura 6)^{18,23}.

Figura 6. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ajustada por edad en adultos (20-40 años) en el mundo en 2021



Fuente: IDF (2021), *Diabetes Atlas, 10th Edition*, international Diabetes Federation, Brussels¹

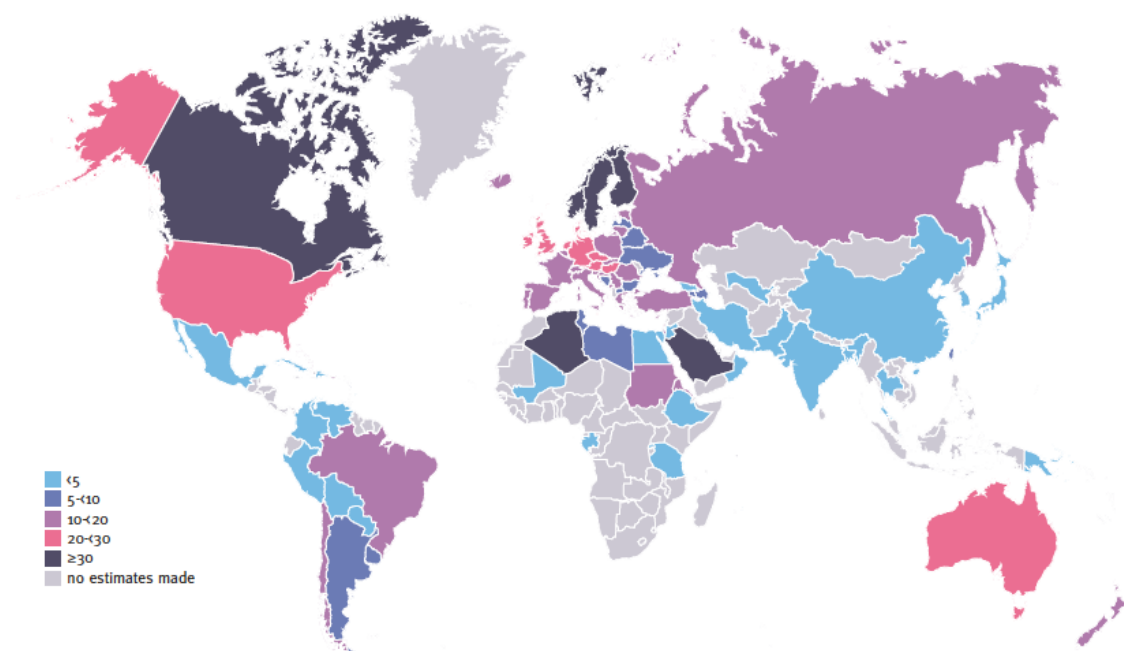
A pesar de ello, la mayoría de los estudios que informan de incidencia de DM-1 en adultos, se basan en un diagnóstico clínico, por lo que probablemente se subestime la

verdadera carga; ya que, generalmente, la incidencia es mayor en aquellos estudios que utilizan biomarcadores para el diagnóstico²⁴.

Respecto a la incidencia en niños y adolescentes, la edad de presentación de DM-1 tiene una distribución bimodal con dos picos máximos entre los 4-6 años y entre los 10-14 años, no existiendo diferencia en cuanto al sexo. Además, cada año se diagnostican alrededor de 108.200 nuevos casos de menores de 15 años, ascendiendo este valor a 149.500 cuando se amplía el rango de edad a los menores de 20 años²⁵ (Figura 7).

En Europa, la incidencia media de DM-1 se sitúa en 21.600 nuevos casos al año. Sin embargo, existe una marcada diferencia entre los países, con tasas entre un 0,1-1,9 por cada 100.000 niños menores a 15 años; mientras que en otros como Finlandia ascienden hasta los 37-65 por cada 100.000 niños. Además, se observa una relación directamente proporcional entre ésta y la latitud, teniendo, por tanto, un claro gradiente norte-sur, con tasas más elevadas en los países del norte-noroeste y más bajas en los países de Europa central, sur y este¹⁸.

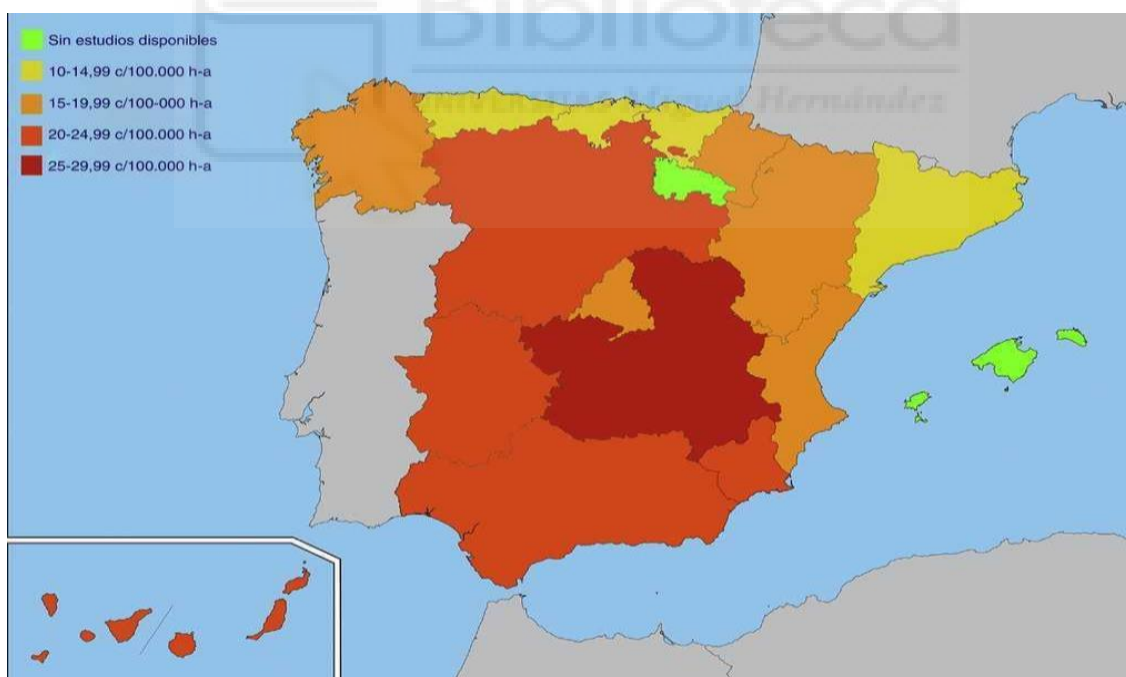
Figura 7. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ajustada por edad en niños y adolescentes (0-14 años) en el mundo en 2021



Fuente: IDF (2021), Diabetes Atlas, 10th Edition, international Diabetes Federation, Brussels¹

En España, en el caso de la incidencia si existen mayor número de estudios con resultados comparables entre ellos. El estudio di@bet.es²⁶ estimó una incidencia de 11,6 casos/1.000 personas año, lo que supone un aumento de 386.000 nuevos casos de diabetes en la población adulta. De ellos, sólo 3,7 casos/10.000 personas-año estarían diagnosticados. Respecto a la DM-1, se ha realizado una estimación de la incidencia global en pacientes menores de 15 años en torno a 17,69 casos/100.000 personas-año²⁷. Sin embargo, las diferentes tasas de incidencia muestran una amplia variedad geográfica, oscilando entre los 11,5 casos/100.000 habitantes hasta los 27,6 casos/100.000 habitantes; siendo, por tanto, regiones de incidencia alta o muy alta²⁷⁻³⁰ (Figura 8).

Figura 8. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España por comunidades autónomas



Fuente: Conde et al.²⁷

8.5. Impacto clínico de la diabetes mellitus

La DM es una patología cuya morbi-mortalidad está asociada a la presencia de complicaciones agudas, donde se encuentran la hiperglucemia, la descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetónica, la cetoacidosis y la hipoglucemia; así como de complicaciones crónicas, donde se encuentran aquellas producidas por enfermedad vascular³¹⁻³⁴.

8.5.1. Complicaciones vasculares

El mecanismo que predispone al paciente diabético a la enfermedad vascular no está claramente definido. Por un lado, se han propuesto diferentes factores sistémicos que contribuirían a dicha alteración, tales como aquellos producidos por la glicación avanzada, el sorbitol o la Proteína Kinasa C. Además, existirían factores específicos en distintos órganos que podrían contribuir. Todo ello, sin olvidar la predisposición genética, que también se ha establecido como un factor importante^{35,36}.

Las complicaciones vasculares se clasifican en aquellas de carácter microvascular, que ocurren por lesión de pequeños vasos sanguíneos, como la neuropatía (NP), retinopatía (RD) y nefropatía (NF) diabéticas; así como de carácter macrovascular, por lesión de vasos sanguíneos más grandes, siendo las principales la cardiopatía isquémica, el ictus y la arteriopatía periférica³⁷.

8.5.1.1. Complicaciones microvasculares

8.5.1.1.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es la principal complicación ocular de la diabetes mellitus³⁸. Su prevalencia se encuentra en 100 millones de personas a nivel mundial con un aumento significativo en las próximas décadas^{39,40}. Afecta al 35% de los pacientes con diabetes entre los 20 y 79 años, alcanzando un valor del 75% a los 15 años de evolución de la enfermedad⁴⁰. Del mismo modo, se ha convertido en la quinta causa más frecuente de ceguera evitable, así como en la quinta causa de discapacidad visual en todo el mundo^{41,42}. Además, la prevalencia de RD es mayor en personas con DM-1 que con DM-2⁴⁰.

La RD se clasifica en dos etapas principales: no proliferativa y proliferativa, denominadas, respectivamente, por la ausencia o presencia de neovasos sanguíneos anormales a nivel de retina o disco óptico. Además, el edema macular diabético, entendido como el engrosamiento de la retina en el polo posterior, puede ocurrir en cualquiera de las etapas⁴³ (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación y escala de gravedad de la retinopatía diabética		
Escala de gravedad		Hallazgos observables en oftalmoscopia
Sin retinopatía		Sin anomalías
Retinopatía diabética no proliferativa	Leve	Solo microaneurismas
	Moderada	Más que solo microaneurismas, pero menos que en retinopatía diabética no proliferativa grave
	Grave	Uno o más de los siguientes, en ausencia de retinopatía diabética proliferativa: - Más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes - Cordón venoso definido en dos o más cuadrantes - Anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes
Retinopatía diabética proliferativa		Uno o más de los siguientes: - Neovascularización extrarretiniana - Hemorragia vítrea o prerretiniana
Edema macular diabético	Leve	Algún engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior pero distantes del centro de la mácula
	Moderado	Engrosamiento retiniano o exudados duros que se acercan al centro de la mácula, pero no afectan al centro
	Severo	Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula

*Adaptado de Fung et al.*⁴³

La aparición de complicaciones retinianas diabéticas suele ser insidiosa y los pacientes generalmente permanecen asintomáticos y desconocen la enfermedad durante las primeras etapas. Sin embargo, la tasa de progresión de la RD puede ser rápida⁴⁴. Por esa razón, es importante examinar periódicamente a los pacientes con diabetes para detectar el desarrollo de enfermedades de la retina, realizando una detección con un examen del fondo de ojo dilatado o una fotografía de la retina³⁴.

8.5.1.1.2. Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (NF) se caracteriza por la presencia de albuminuria, disminución de tasa de filtrado glomerular estimada (eFG), o ambas, en pacientes con diabetes mellitus. Se trata de un diagnóstico clínico, puesto que el diagnóstico de certeza es aquel obtenido por una biopsia renal, aunque rara vez se realiza para fines clínicos⁴⁵. La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en todo el mundo¹.

Su etiología se basa en la síntesis de productos finales de glicación avanzada junto con especies reactivas de oxígeno debido a la hiperglucemia crónica. Todo ello provoca anomalías hemodinámicas a nivel renal, provocando un mecanismo vascular de aterosclerosis. Además, genera trastornos metabólicos y síntesis de hormonas como la angiotensina-II. Todo ello, conlleva a la presencia de una inflamación mantenida con glomeruloesclerosis y fibrosis del tejido renal^{46,47}.

La prevalencia de nefropatía diabética se ha mantenido estable en los últimos años, situándose en torno al 20-40% de los pacientes⁴⁸. En pacientes con DM-1 generalmente se desarrolla a partir de los 10 años de enfermedad, mientras que en los pacientes con DM-2 puede estar presente desde el diagnóstico³³. Además, la incidencia anual de enfermedad renal terminal atribuida a la diabetes está aumentando⁴⁹.

Las manifestaciones clínicas han cambiado con el tiempo⁵⁰, disminuyendo la prevalencia de albuminuria de moderada a grave, y aumentando la de personas con tasa de filtrado glomerular estimada menor a 60ml/min/1,73m² (Figura 9). A pesar de ello, la NF suele ser asintomática, por lo que es necesario un seguimiento del paciente para detectar su presencia.

Figura 9. Clasificación de Enfermedad renal crónica (ERC) y criterios de seguimiento

La ERC se clasifica según: - Causa - eFG (G) - Albuminuria (A)				Albuminuria - Categorías		
				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente aumentado	Moderadamente aumentado	Severamente aumentado
				<30mg/g <3mg/mmol	30-299mg/g 3-29mg/mmol	≥300mg/g ≥30mg/mmol
GFR (ml/min/1,73m ²) - Categorías	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a severa	30-44			
	G4	Severamente disminuida	15-29			
	G5	Insuficiencia renal	<15			

En el caso de ausencia de indicios de ERC (color verde, bajo riesgo), necesidad de cribado una vez al año. En el caso de ERC prevalente, el seguimiento será de una vez al año (color amarillo, riesgo moderado), de 2-3 veces al año (color naranja, alto riesgo), 3 veces al año (color rojo, muy alto riesgo) y 4 o más veces al año (color rojo intenso, muy alto riesgo).

Adaptado de de Boer et al.⁴⁸

Para el diagnóstico, se ha de realizar un estudio del eFG basado en la creatinina sérica, junto con un análisis de orina para la detección de niveles anormales de excreción de albúmina. Además, un resultado alterado en cualquiera de ambos valores, deberá ser confirmado tras un periodo de 3-6 meses. Este screening se llevará a cabo a los cinco años del diagnóstico en el caso de DM-1, y en el momento del diagnóstico en el caso de la DM-2, repitiéndose, posteriormente, de forma anual en ambos casos³³.

8.5.1.1.3. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética (NP) es un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico con afectación de axones sensoriales, autónomos y motores en pacientes con diabetes mellitus, una vez se han excluido otras causas⁵¹. Su etiología es multifactorial basada en una hiperglucemia crónica, que genera neurotoxicidad; junto con una alteración vascular, que ocasiona isquemia. Todo ello, desemboca en una alteración de la homeostasis metabólica, produciendo estrés oxidativo, acumulación de productos finales de la glicación y disfunción mitocondrial⁵².

La neuropatía diabética es la causa más común de neuropatía en todo el mundo⁵². Su prevalencia se encuentra en torno al 30% de los pacientes diabéticos; afectando, aproximadamente, al 50% de pacientes con diabetes tipo 2 después de 10 años y, al menos, al 20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 después de 20 años⁵³. En cuanto a la incidencia, se sitúa en 8,8 por 1.000 personas-año entre personas con diabetes tipo 1, y de 24-26,9 por 1.000 personas-año entre personas con diabetes tipo 2⁵⁴. Además, en ambos casos, la incidencia aumenta con la edad^{52,55}.

En base al Panel de Consenso de Toronto sobre neuropatía diabética en 2009 se clasificó las neuropatías en tres grupos: las neuropatías focales, que incluyen las mononeuropatías craneales; las neuropatías multifocales, donde se encuentran las radiculoplexopatías cervicales, torácicas o lumbosacras; y, finalmente, las neuropatías generalizadas, que a su vez se dividen en dos subcategorías: la forma típica y la atípica.

Para su clasificación, se utiliza la guía presentada en el consenso de la American Diabetes Association de 2017 donde se consideran tres grupos principales: mononeuropatías, polineuropatías y difusas. En esta última, se incluye la polineuropatía distal simétrica (NPDS), la más frecuente, y la neuropatía autonómica diabética (NPAD) (Tabla 4)^{52,56}.

Tabla 4. Clasificación de la neuropatía diabética

Neuropatías diabéticas:

1. Neuropatías difusas:

- Polineuropatía distal simétrica
 - Neuropatía de pequeñas fibras
 - Neuropatía de fibras largas
 - Neuropatía de fibras pequeñas y fibras largas
- Autonómica:
 - Cardiovascular: taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, muerte súbita (arritmia maligna)
 - Gastrointestinal: gastroparesia diabética, enteropatía diabética, hipomotilidad colónica
 - Urogenital: cistopatía diabética
 - Disfunción sudomotora: hipohidrosis o anhidrosis distal
 - Hipoglucemias inadvertida
 - Disfunción pupilar

2. Mononeuropatía (mononeuritis múltiple):

- Nervio craneal o periférico aislado
- Mononeuritis múltiple

3. Radiculopatía o polirradiculopatía:

- Polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia proximal motora
- Radiculopatía torácica

Neuropatías no diabéticas frecuentes en diabetes:

- Polineuropatía inflamatorio crónica desmielinizante
- Neuropatía radiculoplexa
- Neuropatía de pequeña fibra aguda dolorosa

Adaptado de Pop-Busui et al.⁵⁶

La NPDS se caracteriza por una alteración sensitivo-motora de progresión lenta que ocurre de distal a proximal, iniciando a nivel de extremidades inferiores⁵². Esta afectación se caracteriza por síntomas de exceso, tales como parestesias, alodinia o dolor nocturno; y/o síntomas por defecto como hipoestesia, ataxia o arreflexia. Finalmente, en etapas avanzadas, puede desencadenar debilidad, falta de equilibrio e inestabilidad⁵³.

La NAD agrupa múltiples trastornos de la funciones sensoriales, motoras y reflejas del sistema nervioso autónomo, pudiendo afectar a diferentes órganos y sistemas y apareciendo síntomas como taquicardia, hipotensión ortostática, dismotilidad gastrointestinal, cistopatía e impotencia, diaforesis, etc⁵⁴.

Para el diagnóstico de esta patología, se recomienda el screening en pacientes diabéticos a los cinco años del diagnóstico en el caso de DM-1, y en el momento del diagnóstico en el caso de la DM-2. A partir de ahí, se continuarán haciendo controles posteriores de forma anual³⁴.

8.5.1.1.4. Complicaciones microvasculares y terapia intensiva

La terapia intensiva, junto con la reducción de los niveles de glucemia, han demostrado una reducción de la incidencia tanto de RD, NF como de NP⁵⁷⁻⁵⁹. Del mismo modo, en aquellos pacientes que ya tienen presentes estas complicaciones, se produce una reducción del riesgo de progresión, disminuyendo la aparición de exudados retinianos⁶⁰⁻⁶², albuminuria e insuficiencia renal⁶³⁻⁶⁶; así como de alteración de conducción nerviosa o disfunción autonómica^{67,68}. Además, estos beneficios de reducción de riesgo tanto de aparición como de progresión de complicaciones se mantienen posteriormente en el tiempo, incluso en ausencia de control intensivo posterior del valor de HbA1c. Este fenómeno es conocido como “memoria metabólica”^{69,70}.

8.5.1.2. Complicaciones macrovasculares

8.5.1.2.1. Enfermedad coronaria/infarto de miocardio

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia a un incremento de riesgo relativo de enfermedad arterial coronaria de 9,38 y de infarto de miocardio de 6,37 respecto a los pacientes no diabéticos⁷¹. Éstas, además, se presentan de forma más precoz, con una afectación más difusa y una tendencia a evolucionar más rápidamente. Del mismo modo, equipara a hombres y mujeres en cuanto al riesgo cardiovascular⁷².

Son varios los factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. La hiperglucemia es un factor para el desarrollo de complicaciones a nivel cardiovascular, observándose que, por cada 1% de aumento de la HbA1c, el riesgo durante 25 años aumenta entre 1,13 y 1,26 veces⁷³. Otros factores de riesgo son la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, un estilo de vida sedentario, etc. Además, en estudios recientes, se ha observado que la variabilidad glucémica, así como la hipoglucemia, pueden contribuir a la aparición de eventos cardiovasculares⁷².

La terapia intensiva ha demostrado una reducción de la aparición de eventos cardiovasculares de un 42% a los 17 años⁷⁴, así como de una reducción del 30% después de 30 años de seguimiento⁷⁵. Todo ello, gracias a un mayor control glucémico, junto con una disminución de la glicación avanzada, nefropatía y neuropatía autonómica, factores implicados en el aumento del riesgo cardiovascular⁷⁶. Estos datos, además, se han mantenido a pesar de la corrección por microalbuminuria y albuminuria⁷⁷. Finalmente, y al igual que con la afectación microvascular, estos beneficios son mantenidos en el tiempo (memoria metabólica)⁶⁹.

8.5.1.2.2. Arritmias

La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente de fibrilación auricular, lo que la convierte en la arritmia más común en estos pacientes, con una importancia clínica y pronóstica⁷⁸. Su incidencia se sitúa en 2,35 por cada 1.000 personas-año⁷⁹; y su riesgo relativo de presentación es de 1,3, estando éste aumentado, además, en el caso de varones, mayor edad, mal control glucémico y presencia de alteración renal⁸⁰. Entre las causas etiológicas destaca la hipoglucemia, debido a su capacidad para producir alteración en el ECG, conllevando un mayor riesgo de arritmias^{78,80}.

8.5.1.2.3. Accidente cerebrovascular

El riesgo de accidente cerebrovascular es de 3-6 veces mayor en las personas con diabetes mellitus tipo 1 en comparación a la población general, sin distinción entre accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico^{71,81}. El riesgo absoluto de accidente cerebrovascular se sitúa entre el 2,0-2,7 por 1.000 pacientes-año, siendo mayor en hombres respecto a mujeres⁷⁸. Además, se encuentra presente incluso cuando los niveles de HbA1c están dentro de objetivo; aumentando de forma progresiva con el empeoramiento del control glucémico⁸².

8.5.1.2.4. Insuficiencia cardiaca

La prevalencia de insuficiencia cardiaca, tanto diastólica como sistólica en pacientes con DM-1 se sitúa en el 3,7%, encontrando diferencias entre los estudios⁸³.

Además, se observa una mayor afectación de la función diastólica en comparación con una disfunción sistólica⁸⁴.

La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se sitúa en 5,8 por 1.000 personas-año, una tasa comparable con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al ajustarla por edad. Todas ellas, además, con resultados mayores en comparación a la población no diabética⁸⁵.

La DM-1 también supone un aumento de riesgo relativo 3 veces mayor de insuficiencia cardiaca, siendo esta mayor en mujeres respecto a hombres⁸⁵, así como un mayor riesgo de ingreso hospitalario en pacientes ya diagnosticados de insuficiencia cardiaca^{78,86}.

Entre los factores de riesgo asociados a alteraciones en la estructura y función del ventrículo con la consiguiente aparición de insuficiencia cardiaca se encuentran la HbA1c media elevada y la presencia de albuminuria^{87,88}. Además, y junto a ellos, la alteración de función renal y la obesidad suponen un mayor riesgo de hospitalización^{88,89}.

8.5.2. Complicaciones agudas

Dentro de las complicaciones agudas de la DM se encuentran aquellas en las que se produce un aumento de los niveles de glucemia como la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico (HHS), dos extremos en el espectro de la descompensación diabética. Por otro lado, aquellas en las que se produce una disminución de los niveles de glucemia, como la hipoglucemia.

8.5.2.1. Cetoacidosis Diabética

La cetoacidosis diabética es una forma de emergencia hiperglucémica caracterizada por la tríada de hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica con brecha aniónica. Es el resultado de déficit relativo o absoluto de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento). El descenso de la proporción entre la insulina y glucagón produce un incremento de la gluconeogénesis y glucogenólisis, incrementando, además, el suministro al hígado de sustancias procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres y aminoácidos)⁹⁰.

La hiperglucagonemia provoca, además, una alteración en el metabolismo hepático, favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos. Éstos en el pH fisiológico se encuentran en forma de cetoácidos, neutralizados por el bicarbonato. Sin embargo, tras el consumo de este último, se produce el aumento de cuerpos cetónicos y, por consiguiente, una disminución del pH y acidosis metabólica⁹¹.

Entre los adultos, dos tercios de los episodios de CAD ocurren en personas diagnosticadas con DM-1 siendo, además, en un 25-40% de los pacientes, su presentación inicial. El otro tercio ocurre en personas con DM-2. Además, se ha estimado una incidencia mundial de 8 a 51,3 casos por 1.000 pacientes-año en personas con DM-1, más alta en varones y en edades entre los 15 y 39 años. En niños (<18 años de edad), la CAD ocurre comúnmente en el diagnóstico inicial de DM-1, con una incidencia que varía ampliamente en diferentes poblaciones.

Respecto a ingresos hospitalarios, se observó una disminución del 1,1% de la tasa anual de hospitalización por CAD en pacientes con diabetes mellitus y ajustada por edad entre los años 2000 y 2009. Sin embargo, esta tasa estimada aumentó al 6,3% entre los años 2009 y 2014, situándose entre el 19,5 a 30,2 por 1.000 personas-año). Estos cambios son extrapolables tanto a EE.UU. como a Europa.

La incidencia de CAD en España se sitúa en torno a 8,09/100.000 habitantes con una edad igual o superior a 16 años⁹². Existe una variabilidad de la misma en función de la edad y el sexo, siendo más frecuente en mujeres y niños pequeños; así como por distribución geográfica. Además, en el caso de ingresos hospitalarios, la incidencia anual se sitúa entre un 2-9% de ingresos de las personas con diabetes⁹³.

Los signos y síntomas suelen desarrollarse en un plazo de 24 horas y se basan en síntomas digestivos como dolor abdominal, náuseas y vómitos; respiratorios como disnea y respiración de Kussmaul; cardiovasculares como taquicardia e hipotensión; así como síntomas generales como la deshidratación y alteración de la consciencia^{94,95}.

Se trata, por tanto, de una complicación de la diabetes con una gran morbimortalidad. A pesar de ello, en los países desarrollados, las tasas de letalidad hospitalaria han mantenido una tendencia decreciente con el tiempo, observándose tasas de mortalidad actualmente de <1% indistintamente a los grupos de edad y sexo, siendo

de 0,4% en 2014 y 0,38% en 2018. Sin embargo, en niños la causa principal de mortalidad y morbilidad asociadas a la diabetes en todo el mundo. Todo ello supone una gran carga asistencial así como un aumento en el coste de la DM⁹⁶.

Finalmente, en Estados Unidos se ha observado que la carga de las admisiones por CAD ha aumentado en los últimos años, situándose en 6,76 billones de dólares; representando, un solo episodio de cetoacidosis diabética, aproximadamente 26.566 dólares⁹⁶. Además, en España, el coste medio anual de la cetoacidosis es de 2.730 € por paciente con diabetes mellitus⁹³.

8.5.2.2. Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico

El estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico es un síndrome caracterizado por hiperglucemia grave, hiperosmolalidad y deshidratación. Todo ello, sin acidosis ni cetonemia, o éstas suelen ser leves⁹⁰. Se produce debido a un déficit relativo de insulina y niveles elevados de hormonas de contrarregulación (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona de crecimiento), junto al aporte insuficiente de líquidos⁹⁷.

El déficit de insulina provoca un aumento de la producción hepática de glucosa a través de la glucogenólisis y gluconeogénesis, así como altera la utilización de glucosa en el músculo esquelético. Por otra parte, la hiperglucemia induce una diuresis osmótica que produce una disminución del volumen intravascular y, con ello, un empeoramiento de la deshidratación⁹⁷.

Entre los adultos, el 90% de los pacientes con HHS presentan diagnóstico de DM-2. En EE.UU. la incidencia de admisiones por HHS es menor que la de CAD, situándose en menos de un 1% de las admisiones relacionadas con la DM⁹⁰, aunque con una tendencia significativamente creciente entre los años 2009 y 2015. A pesar de ello, los datos epidemiológicos sobre esta complicación son escasos⁹⁸.

En cuanto a la sintomatología, suele desarrollarse en un periodo de días a semanas, apareciendo una deshidratación grave a causa de una diuresis osmótica y pérdida de volumen; junto a una alteración de la consciencia que puede variar desde confusión, somnolencia, letargo e incluso coma. Además, aparece poliuria, polidipsia y visión

borrosa, así con síntomas cardiovasculares tales como debilidad, ortostatismo, hipotensión, taquicardia y shock. Sin embargo, esta última aparece únicamente en menos de un tercio de los pacientes. Generalmente hay ausencia de síntomas digestivos y respiración de Kussmaul^{95,99}.

Finalmente, la mortalidad del HHS ha disminuido a lo largo de los años. A pesar de ello, puede alcanzar el 20%, en función de las comorbilidades del paciente⁹⁷.

8.5.2.3. Hipoglucemia

La hipoglucemia se define como el síndrome clínico que aparece en aquellas situaciones en las que la concentración de glucosa en sangre se encuentra en niveles disminuidos, suponiendo un daño potencial para el individuo. Engloba, por tanto, la combinación de tres aspectos: nivel bajo de glucosa en plasma, desarrollo de síntomas autonómico o neuroglucopénicos, así como la respuesta de dichos síntomas a la ingesta de hidratos de carbono¹⁰⁰.

Su aparición es debida al resultado de la interacción del exceso absoluto o relativo de insulina terapéutica junto a una respuesta fisiológica tanto de glucagón y epinefrina a pesar de la disminución de la concentración de glucosa plasmática¹⁰¹.

La hipoglucemia puede clasificarse según varios criterios. En primer lugar, la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) definieron, en una posición conjunta, los niveles de hipoglucemia pudiéndose dividirse en leves o moderadas en las que la persona es capaz de remontarla por sus medios y diferenciadas por el nivel de glucemia en <70mg/dL y <55mg/dL respectivamente; y graves o severas, si requiere la ayuda de otra persona para remontarla, con o sin pérdida de consciencia¹⁰² (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de hipoglucemia

	Criterio
Nivel 1	Glucosa <70mg/dL (3,9mmol/L) y $\geq$ 55mg/dL (3,0mmol/L)
Nivel 2	Glucosa <54mg/dL (3,0mmol/L)
Nivel 3	Evento severo que requiere asistencia de otra persona para remontarla

Adaptado de American Diabetes Association³¹

Por otro lado, la American Diabetes Association también clasificó la hipoglucemia en base a los síntomas, pudiendo ser sintomáticas o asintomáticas. Estas últimas, además, se conocen como desapercibidas o inadvertidas. Además, se incluyó como pseudohipoglucemia o hipoglucemia relativa a aquel síndrome con presencia de síntomas de hipoglucemia, pero en el que el valor de glucosa es $>70\text{mg/dL}$ ^{31,103}.

Resulta difícil establecer la epidemiología de la hipoglucemia debido a múltiples factores como la falta de registro de los episodios leves-moderados, así como a las diferencias en los estudios en base a su clasificación. Se ha estimado que en base al autoanálisis de glucemia capilar (SMBG), los pacientes con DM-1 presentan una incidencia media de hipoglucemia leve de 1,8 eventos por persona-semana¹⁰¹, junto con una incidencia auto-informada promedio de hasta 3 episodios de hipoglucemia grave por persona-año¹⁰⁴. Sin embargo, al basarnos en estudios con un sistema de monitorización continua de glucosa, estos aparecen con mayor frecuencia, apareciendo una tasa de hipoglucemia nivel 1 de 5,8 episodios por semana; así como una tasa de aparición de hipoglucemia nivel 2 de 2,4 episodio por semana¹⁰⁵. Además, se ha visto asociación al sexo femenino, edad >75 años, DM de larga duración, terapia intensiva de insulina, antecedentes de hipoglucemia severa, una mayor variabilidad de glucosa, etc.³¹

Entre los factores que influyen en la presencia de hipoglucemia, destaca el tratamiento con insulina, la edad elevada, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, así como la presencia de una HbA1c baja o una variabilidad glucémica elevada^{106,107}. Del mismo modo, la presencia de hipoglucemia leve de repetición, aumenta

significativamente el riesgo de aparición de episodios graves, debido a una reducción de la capacidad del sujeto para reconocer la hipoglucemia^{108,109}.

El síndrome se asocia a la presencia de síntomas neurogénicos, tanto mediados por el sistema adrenérgico, tales como temblores, palpitaciones, irritabilidad y ansiedad; como mediados por el sistema colinérgico, tales como sudoración, hambre y parestesias. Del mismo modo, se relaciona con síntomas neuroglucopénicos como mareos, visión borrosa, diplopía, alteración del habla, debilidad, somnolencia, convulsiones y coma^{101,110}.

El inicio de los síntomas suele ocurrir con niveles de glucosa inferiores a 70mg/dL (3,9mmol/L), valor de glucemia plasmática en ayunas considerado como normal. Sin embargo, este umbral puede cambiar a concentraciones plasmáticas más altas en pacientes con diabetes mal controlada o a lo largo del tiempo³¹.

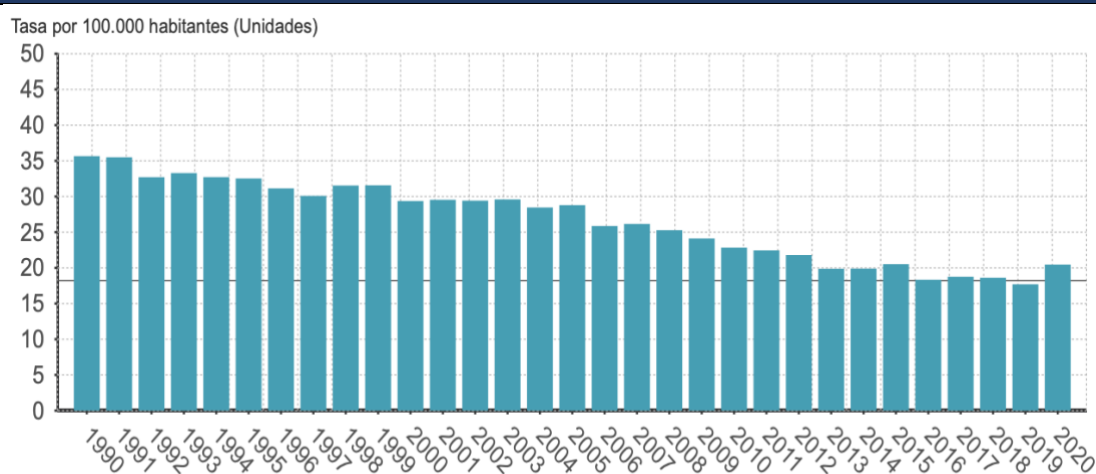
La hipoglucemia se asocia con un aumento de riesgo de repolarización cardíaca anormal e inducción de arritmias así como con la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares, actuando como un factor independiente¹¹⁰⁻¹¹². Del mismo modo, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad tanto cardiovascular como por todas las causas¹¹³⁻¹¹⁵, siendo la hipoglucemia grave un factor predictivo de mortalidad posterior^{101,113}. Todo ello, con mayor importancia en aquellos pacientes con terapia intensiva de tratamiento, teniendo un riesgo tres veces superior a las personas con terapia convencional, por lo que es importante adaptar los objetivos de HbA1c al paciente¹⁰¹.

8.6. Mortalidad

En el año 2021 aproximadamente 6,7 millones de adultos entre los 20 y 79 años fallecieron como resultado de la diabetes mellitus o sus complicaciones, lo que supone el 12,2% de muertes globales por todas las causas¹. Del mismo modo, las personas con DM-1 presentan un riesgo aumentado de mortalidad respecto a la población no diabética, con una reducción de la expectativa de vida de unos 11,1-12,9 años a los 20 años de enfermedad^{116,117}.

En España, en el año 2020 murieron a causa de la diabetes mellitus 20,46 personas por 100.000 habitantes, suponiendo un ligero repunte respecto a los años anteriores. A pesar de ello, existe una tendencia decreciente desde los años noventa, donde la tasa de mortalidad estaba situada en el 35,66 personas por 100.000 habitantes (Figura 10)¹¹⁸, a pesar incluso del aumento de incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus. Además, se ha observado una atenuación del gradiente de mayor mortalidad en el sur del país, reduciéndose las desigualdades entre provincias¹¹⁹.

Figura 10. Fallecidos por diabetes mellitus en España



Fuente: Ministerio de Sanidad de España, www.epdata.es²⁰

Respecto a las causas de mortalidad, las más frecuentes antes de los 50 años de edad son las complicaciones agudas, tales como la cetoacidosis diabética y la hipoglucemia¹²⁰. A partir de esta edad, sin embargo, las complicaciones crónicas son las predominantes; siendo la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus el infarto de miocardio, pudiendo alcanzar más del 40% de las muertes en pacientes con DM-1^{78,121,122}.

Este aumento del riesgo de mortalidad está descrito incluso a pesar de ausencia de enfermedad renal y control adecuado de la enfermedad. La diabetes mellitus supone un aumento entre 2,8-4,1 de riesgo de mortalidad por cualquier causa, así como un aumento entre 3,6-7,3 de riesgo de mortalidad cardiovascular; todo ello en comparación con población general no diabética¹¹⁷. Sin embargo, estos riesgos son todavía mayores con el aumento de los niveles de HbA1c.

En la actualidad, existe una tendencia a la baja en cuanto a la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1^{117,123}. Esta reducción, además, no se ve afectada por la edad o el sexo¹²³. A pesar de ello, y en comparación con población no diabética, tanto las tasas de mortalidad junto con la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares continúan siendo elevadas¹²⁴, especialmente en aquellos pacientes con debut diabético de inicio temprano¹²².

La DM, por tanto, es un factor de riesgo fuerte e independiente contribuyendo a una mayor mortalidad tanto por enfermedad cardiovascular como por todas las causas¹²⁵⁻¹²⁷. Por ello, el uso de una terapia intensiva es un factor clave que ha demostrado una reducción del riesgo de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, así como de muerte cardiovascular⁷⁵; un beneficio mantenido, posteriormente, durante varias décadas⁷⁷. Además, se ha asociado a una reducción modesta de la mortalidad por todas las causas³¹.

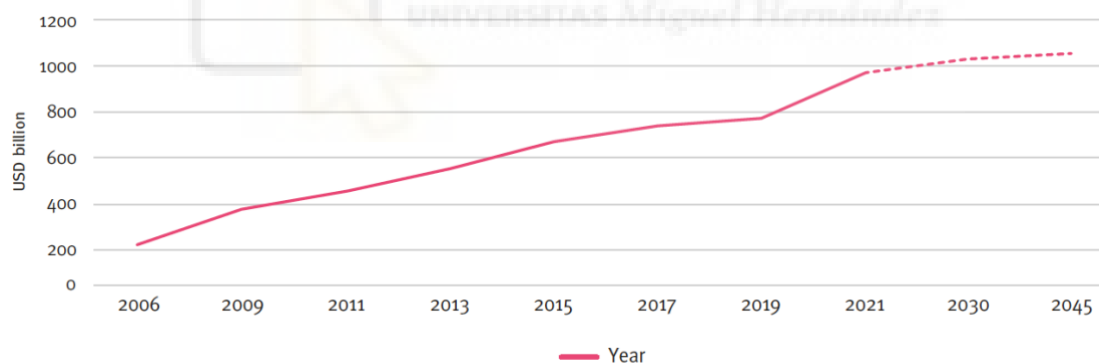
8.7. Repercusión económica

La DM representa una gran carga económica para los sistemas de salud tanto a nivel mundial como en España en particular.

8.7.1. Repercusión económica mundial

El gasto directo anual generado por la diabetes a nivel mundial ascendió a más de 966.000 millones de dólares en 2021¹. Se estima, además, que el gasto mundial destinado a la diabetes continuará en ascenso, alcanzando los 1,03 billones de dólares en 2030 y los 1,05 billones de dólares en 2045 (Figura 11)¹. Todo ello puede ser combinación de su alta prevalencia, los altos costes de tratamiento, las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la enfermedad, así como la morbilidad y mortalidad generada por la misma¹.

Figura 11. Gasto total en salud relacionado con la diabetes para adultos (20-79 años) entre los años 2006 y 2045

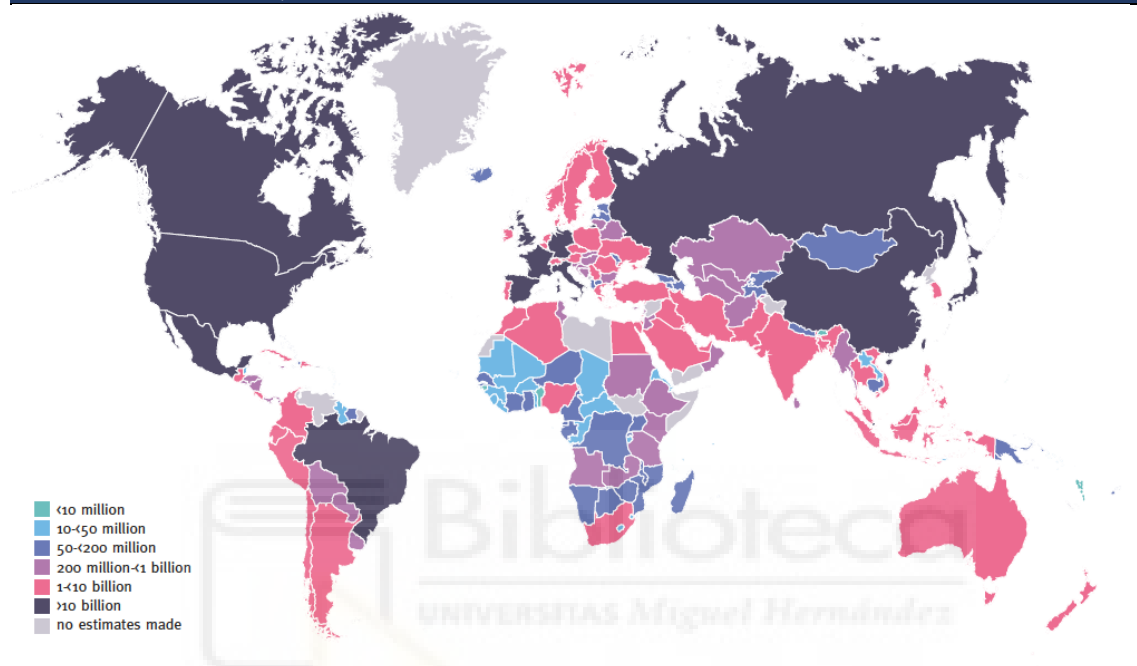


Fuente: IDF (2021), *Diabetes Atlas, 10th Edition*, international Diabetes Federation, Brussels¹

El gasto sanitario en diabetes presenta una distribución regional desigual, siendo el mayor gasto en Norteamérica con un 42,9% del gasto sanitario mundial total relacionado con la diabetes en 2021, seguido de la región del Pacífico occidental y Europa con el 25,0% y el 19,6% del gasto, respectivamente. Este hecho contrasta con las regiones de América central y del Sur, Oriente medio, África y el Sudeste asiático, donde, en conjunto, albergan al 40,8% de las personas con diabetes del mundo, pero únicamente

son responsables colectivamente del 12,5% del gasto sanitario mundial relacionado con la diabetes (Figura 12)¹.

Figura 12. Gasto sanitario total relacionado con la diabetes para adultos (20-79 años) con diabetes en 2021, en dólares



Fuente: IDF (2021), *Diabetes Atlas, 10th Edition*, international Diabetes Federation, Brussels¹

El coste total por paciente se sitúa entre los 873€ y los 15.299€^{128,129}, asociado con el mal control glucémico^{128,130,131}, con el tratamiento con insulina^{128,131-135} y con la presencia de complicaciones^{131,133-139}. Además, se observa un mayor coste absoluto con la edad^{133,140-144}, aunque no en todos los estudios^{133,144}. Respecto al sexo, existen resultados discordantes^{131,134,136,138,141,145}.

Los costes directos sanitarios suelen ser el principal partida en la mayoría de los estudios, con un peso promedio del 83%¹⁴⁶. Entre ellos, se sitúan en primer lugar las hospitalizaciones^{129,133-135,137,139,145,147,148}, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad más prolongada¹⁴⁹ o con la presencia de complicaciones^{131,133,134,137,139,149,150}, así como la medicación^{131,138,141,151-154}, incluyendo tanto fármacos para el control de la diabetes, como para sus complicaciones u otros^{128,133-135,137,141}. Seguidamente, se

encuentran las visitas médicas y de enfermería^{134,135} y, finalmente, las pruebas diagnósticas y de imagen¹³⁸, así como otros costes.

Los costes directos no sanitarios suponen entre el 2% y el 31% del coste de la diabetes¹⁴⁶. Entre ellos, se encuentran los costes de los desplazamientos al centro sanitario^{134,155}, y los cuidados personales, tanto formales^{142,148,156} como informales¹⁵⁷.

Finalmente, los costes indirectos suponen un peso promedio en el coste de la diabetes del 35%¹⁴¹. Entre las causas, se encuentra, principalmente, la mortalidad prematura^{139,142}, así como el absentismo laboral^{134,136,141,153,154,158} y el desempleo por discapacidad crónica.

8.7.2. Repercusión económica en España

En España, el gasto nacional en salud se sitúa en más de 95.600 millones de euros, lo que supone a 2001 euros por habitante, y correspondiendo con un 7,7% del Producto Interior Bruto (PIB)¹⁵⁹.

El coste total por paciente se sitúa entre los 1.108€ y los 6.268€^{136,160}, con una variación entre estudios. Éste también se encuentra asociado con el mal control glucémico^{130,161} y con la presencia de complicaciones y comorbilidades^{136,145,161}.

Los costes directos sanitarios se sitúan como el gasto principal, con un peso promedio que fluctúa desde el 58% hasta el 100%¹⁴⁶. Éste corresponde con un valor entre 687€ y 3.643€^{136,160}. Entre ellos, se sitúan en primer lugar la medicación^{151-153,160}, seguida de las hospitalizaciones y, posteriormente, las visitas médicas y de enfermería^{130,136,151-153,160}.

Finalmente, respecto a los costes indirectos y la pérdida laboral, se calcula un peso promedio entre el 12% y el 42%^{130,136,154,160}, con un rango variable en función de la causa de la pérdida laboral. Entre ellas, destaca el absentismo ocasionado por la morbilidad de la diabetes, siendo la incapacidad el principal coste^{136,153,160}.

8.8. Control Glucémico

Desde hace años, el control de glucemia y seguimiento del paciente diabético tipo 1 ha dependido de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)⁷, junto con el autoanálisis de glucemia capilar (SMBG) mediante la toma de niveles diarios de glucosa en sangre¹⁶² para orientar y ajustar el tratamiento, sobre todo insulínico. Este hecho, ha conllevado a un aumento de la frecuencia de la monitorización de estos parámetros³¹. A pesar de ello, un gran número de personas con diabetes tipo 1 se mantiene por encima de los niveles objetivo, aumentando el riesgo de complicaciones crónicas¹⁶³.

Debido a estas limitaciones, surgieron los sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM), dispositivos mínimamente invasivos que miden los niveles de glucosa intersticial y transmiten los datos a un receptor para su lectura. Estos presentan diferentes datos como el nivel de glucosa actual, los niveles y tendencia previos, así como la tendencia actual de cambio^{164,165}.

8.8.1. Hemoglobina Glicosilada

En el ser humano, la hemoglobina presenta tres variedades: Hemoglobina A, Hemoglobina A2 y Hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante, representando el 97% del total. Dentro de ella, hay varios grupos, denominados fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), cuya principal diferencia radica en la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis¹⁶⁶.

La HbA1c es la más abundante de las fracciones menores de los eritrocitos humanos. Se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de hemoglobina. Existe una relación directa entre la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glucosilación de la hemoglobina es un proceso lento, no enzimático que, además, ocurre durante los 90-120 días de vida media del eritrocito¹⁶⁷. Esto explica que la Hb1Ac represente un promedio de los niveles de glucosa en sangre de las últimas 8-12 semanas¹⁶².

No obstante, esta representación no es homogénea. Los cambios recientes en los niveles de glucemia del paciente se encuentran sobre-presentados en la hemoglobina glicosilada. Los estudios clínicos sugieren que el valor de HbA1c representa los niveles

de glucemia en los meses previos a la toma: un 50% de la cifra de glucemia del mes previo, un 25% del mes anterior y el 25% restante entre el tercer y cuarto mes previos. Sin embargo, la HbA1c no es útil en pacientes con anemia, hemoglobinopatías, déficit de hierro, enfermedad renal terminal, utilización de fármacos eritropoyéticos, o embarazadas por presentar unos valores alterados de hemoglobina¹⁶⁸. Para estos casos, se podrá utilizar la fructosamina y el 1,5-anhidroglucitol.

Los resultados de la hemoglobina glicosilada deben comunicarse y expresarse utilizando las unidades de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), en mmol/mol; junto con las que se utilizan en la actualidad de la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), en %¹⁶⁹. Además, estos resultados pueden correlacionarse con el valor medio de glucosa derivado de la hemoglobina glicosilada³¹.

La HbA1c es un marcador para el diagnóstico del paciente con diabetes mellitus, tal y como se ha descrito previamente, así como para su seguimiento posterior. Existen múltiples estudios donde se ha identificado una relación progresiva entre la glucemia y la presencia de complicaciones. Éstos reflejan que cada 1% de aumento en HbA1c se asocia con un 15% de aumento de mortalidad por todas las causas y un 25% en mortalidad por ECV. Además, se ha demostrado una asociación positiva dosis-respuesta, lo que proporciona un apoyo adicional a estos resultados^{170,171}.

La frecuencia de realización de HbA1c dependerá de la situación clínica del paciente, del plan de tratamiento y del juicio clínico del médico. En general, se considera necesario evaluar el estado glucémico con HbA1c al menos dos veces al año en aquellos pacientes que estén cumpliendo los objetivos de tratamiento; y trimestralmente en aquellos que han modificado su tratamiento recientemente o que no están cumpliendo objetivos de tratamiento³¹.

A pesar de todo ello, la HbA1c también presenta limitaciones ya que no aporta información sobre la variabilidad de la glucosa; no permitiendo conocer la variación intra-día e inter-día y, con ello, no permitiendo detectar cambios en el control diario de la misma ni ajustar el tratamiento del paciente¹⁷². Del mismo modo, no permite conocer la glucemia posprandial, ni detectar episodios de hipoglucemia ni hiperglucemia,

relacionados con complicaciones micro y macrovasculares; así como tampoco anticipar su ocurrencia¹⁷³. Todo ello, junto a la evidencia de que una alta variabilidad de la glucemia no se asocia significativamente con HbA1c elevada¹⁷⁴; demuestra las limitaciones potenciales de este único dato para ajustar el tratamiento cuando los niveles de ésta se encuentran alterados.

8.8.2. Autoanálisis de Glucemia Capilar (SMBG)

El autoanálisis de glucemia capilar (SMBG) surgió en 1964, con la aparición de la primera tira reactiva de glucosa en sangre, Dextrostix, un sistema que mediante una reacción de glucosa oxidasa y un sistema indicador de cromógeno permitía conocer el valor de glucemia. A pesar de ello, éste solo era accesible para el médico. Es por ello, que no fue hasta los años 80 cuando se extendió gracias al desarrollo del primer medidor de glucosa en sangre, conocido como Dextrometer, y que podía ser utilizado por los pacientes. A partir de entonces, el SMBG se ha convertido gradualmente en el estándar para el control de los pacientes con diabetes¹⁷⁵.

El equipo utilizado para el SMBG incluye tiras reactivas con la porción enzimática deshidratada, y un glucómetro para la lectura¹⁷⁶. El proceso se basa en la obtención de los niveles de glucemia a través de la medición de una corriente eléctrica generada por la reacción de la glucosa con los reactivos de la tira reactiva tras su rehidratación. Existen tres reacciones enzimáticas principales: glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa y hexoquinasa¹⁷⁷. Además, para el proceso es necesaria una pequeña muestra de sangre capilar (0,3-1µL) obtenida, generalmente, de la yema de alguno de los dedos¹⁷⁶.

Se trata de dispositivos que siguen la norma de la International Organization for Standardization (ISO) 15197:2015. En ella, se estipula que al menos el 95% de los resultados de la medicación de glucosa deben estar comprendidos dentro de un rango de error de $\pm 15\text{mg/dL}$ del valor de las concentraciones de glucosa en sangre $< 100\text{mg/dL}$, y dentro de $\pm 15\%$ del valor en el caso de concentraciones de glucosa $\geq 100\text{mg/dL}$. Además, y en base a la cuadrícula de análisis consensuado de errores [Consensus Error Grid (CEG)], la ISO establece que el 99% de los resultados de las medidas obtenidas deben estar dentro de las zonas A y B¹⁷⁸. A pesar de ello, existen diversos factores que pueden

alterar la lectura de glucemia tales como factores fisiológicos del paciente, condiciones ambientales extremas, interferencias con determinados fármacos, etc. (Tabla 6)¹⁷⁹

Tabla 6. Factores influyentes en la precisión de la monitorización de glucemia capilar

Humanos:

- Técnica
- Preparación de la zona de inyección

Medidor:

- Precisión
- Mantenimiento

Tiras reactivas:

- Variación entre lotes
- Almacenamiento y caducidad

Ambientales

- Altitud
- Humedad
- Temperatura

Fisiológicos:

- Hematocrito
- Presión parcial de oxígeno
- Hipertrigliceridemia
- Hiperbilirrubinemia

Fármacos:

- Paracetamol
- Vitamina C intravenosa
- Levodopa
- Manitol
- Icodextrina

Adaptado de Sly B, Taylor J.¹⁷⁹

Respecto a su uso, en las pautas publicadas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), así como en la actualización de 2024 del *Standards of Medical Care in Diabetes* de la American Diabetes Association (ADA) se establece que las personas que emplean pautas de insulina intensiva, deben comprobar sus niveles de glucosa antes de las comidas, antes de hacer ejercicio, tras tratamiento para la hipoglucemia y, ocasionalmente antes de acostarse. Éstos, además, se aumentarán a más de 10 test en ciertas circunstancias tales como en el embarazo, enfermedad y en determinados estilos de vida^{164,180,181}.

Todo ello, supone la necesidad de realizar entre 6-10 autoanálisis de glucemia capilar al día, suponiendo una dificultad para el paciente debido a la necesidad de múltiples pinchazos diarios y el dolor causado por la punción digital, lo que podría disuadirles de tomar mediciones regulares¹⁸². Del mismo modo, se encuentra limitada la visualización de niveles de glucosa en momentos en los que, normalmente, no se toman lecturas, como durante la noche¹⁸³.

Además, el SMBG se trata de una medida que refleja el valor de un único punto en el tiempo, sin indicar, además, la dirección o velocidad de los cambios de los niveles de glucosa, no presentando la evolución temporal de la glucemia; y, con ello, dificultando la predicción de cambios en el control diario de la glucosa. Asimismo, se trata un valor usuario-dependiente, ya que éste ha de tomar la decisión de tomar la medición y es susceptible a los errores que éste pueda cometer¹⁸³.

8.8.3. Sistemas de monitorización continua de glucosa

Los sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) son dispositivos mínimamente invasivos, pues no penetran en los vasos sanguíneos, que proporcionan información sobre los niveles de glucosa a nivel intersticial, permitiendo una monitorización más estrecha y frecuente con un mejor ajuste de la dosis de insulina para optimizar el control metabólico del paciente¹⁶⁴.

Existen dos tipos básicos de dispositivos de monitorización continua de la glucosa: los sistemas de monitorización continua profesional; y los sistemas de monitorización continua personal, donde se incluyen los sistemas de monitorización continua en tiempo real (rtCGM) y los sistemas de monitorización continua flash o intermitente (isCGM)¹⁶⁴ (Tabla 7). Además, pueden clasificarse en desechables o implantables. Todos ellos, serán descritos con mayor detalle posteriormente.

Tabla 7. Dispositivos de monitorización continua de glucosa

rtCGM	Sistemas de CGM que miden y muestran los niveles de glucosa de forma continua
isCGM	Sistemas CGM que miden los niveles de glucosa de forma continua de glucosa de forma continua, aunque requiere del escaneo del mismo para la obtención de los datos. Pueden poseer alarmas o no.
Profesional CGM	Sistema CGM que se coloca al usuario con diabetes mellitus en la consulta del profesional sanitario para llevarlo durante un período de tiempo. Los datos serán utilizado para evaluar patrones y tendencias de glucemia. Éstos, además, pueden ser visibles o no para la persona que lleva el dispositivo.

Adaptado de American Diabetes Association¹⁶⁴.

En la medición intersticial, para facilitar el análisis de los datos de monitorización de glucosa, se ha desarrollado un informe estandarizado, el Perfil Ambulatorio de Glucosa (*Ambulatory Glucose Profile*, AGP, en inglés) junto con una guía estandarizada de la Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) donde se establecieron las 10 variables glucométricas principales y sus objetivos de control¹⁸⁴.

▪ Perfil Ambulatorio de Glucosa

El informe AGP es un único gráfico que tiene en cuenta las variaciones de los patrones diarios de glucosa para generar una instantánea del control, variabilidad y tendencias de la misma en un periodo determinado de tiempo. Se trata, por tanto, de una herramienta útil para la toma de decisiones sobre el tratamiento y control de la enfermedad al posibilitar la visualización y análisis de una gran cantidad de datos, tanto de las medidas de exposición glucémica como de la propia calidad de los mismos (Figura 13)¹⁸⁴.

Figura 13. Informe Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP)

Informe AGP

11 de Mayo 2021 - 24 de Mayo 2021 (14 días)

LibreView

ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS GLUCOSA

11 de mayo de 2021 - 24 de mayo 2021

14 Días

El sensor de tiempo está % activo

95%

Rangos y objetivos para Diabetes tipo 1 o tipo 2

Rangos de Glucosa	Objetivos % Lecturas (Hora/Día)
Intervalo objetivo 3.9-10.0 mmol/l	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo de 3.9 mmol/l	Menor que 4% (58min)
Por debajo de 3.0 mmol/l	Menor que 1% (14min)
Por encima de 10.0 mmol/l	Menor que 25% (5h)
Por encima de 13.9 mmol/l	Menor que 5% (1h 12min)
Cada aumento del 5% del tiempo en rango (3.9-10.0 mmol/l) es clínicamente beneficioso	

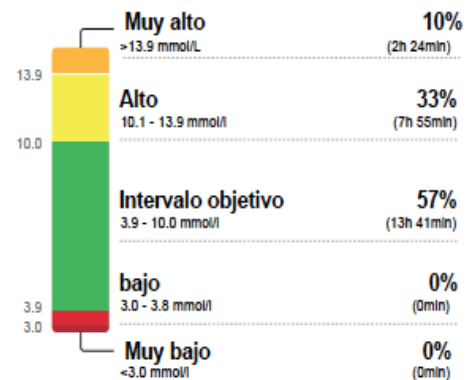
Glucosa media 9.7 mmol/l

Indicador de gestión de glucosa (GMI) 7.8% or 62 mmol/mol

Variabilidad de glucosa 38.9%

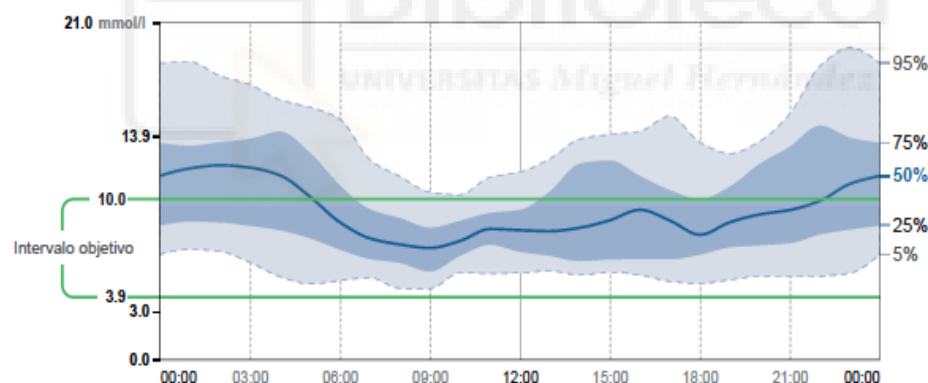
Definido como porcentaje del coeficiente de variación; objetivo ≤36%

TIEMPO EN RANGOS



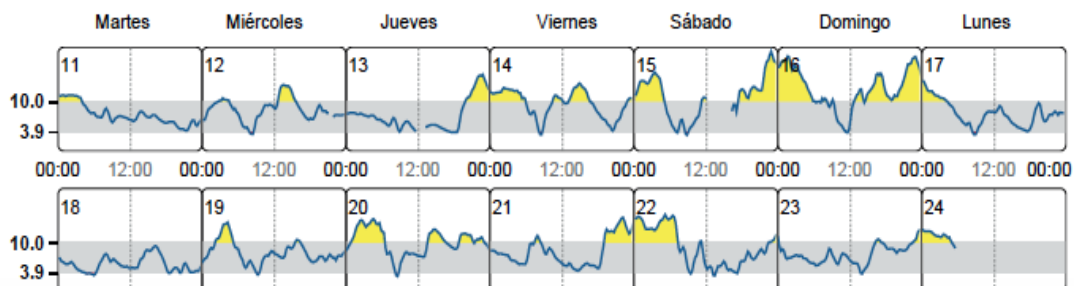
PERFIL AMBULATORIO DE GLUCOSA (AGP)

El AGP es un resumen de los valores de glucosa del periodo de informe, con mediana (50%) y otros percentiles mostrados como si ocurriesen en un solo día



PERFILES DIARIOS DE GLUCOSA

Cada perfil diario representa un periodo de medianoche a medianoche con la fecha mostrada en la esquina superior izquierda


Adaptado de Battelino et al. y Bergenstal et al.^{184,185}

8.8.3.1. Calidad de los datos captados

- **Número de días de uso del dispositivo de CGM**
- **Porcentaje de tiempo en que el dispositivo de CGM está activo**
- **Diferencia relativa de la media absoluta (Mean Absolute Relative Difference, MARD):** medida de la diferencia promedio entre la medición de un dispositivo y la medición de referencia en niveles de glucosa, independientemente de si la diferencia observada es mayor o menor que la lectura de glucosa en sangre. El valor MARD se expresa como un porcentaje y cuanto menor sea el valor porcentual, más preciso será el sistema, pues mayor será la concordancia entre el dispositivo y la medición de referencia/comparador. Por ello, a menor valor de MARD, mayor será la concordancia entre el valor obtenido de glucosa intersticial y el valor de glucosa a nivel capilar. Actualmente se recomienda que el punto de corte de MARD sea inferior al 10% para permitir el uso no adyuvante de un CGM, es decir, sin la necesidad de comprobación de los resultados con sangre capilar¹⁸⁶.
- **Análisis de cuadrícula de error (CEG):** incluye dos tipos: la cuadrícula de Error de consenso, a veces también conocido como cuadrícula de error de Parkes; y la cuadrícula de error de Clarke. Ambas cuadrículas de errores muestran la aceptabilidad clínica de los resultados del sistema de monitorización de glucosa en función de lo cerca que están de un resultado de glucosa de referencia. Las cuadrículas de error tienen zonas desde la zona A hasta la zona E. Los resultados en las zonas A y B se consideran clínicamente aceptables, mientras que los resultados fuera de las zonas A y B pueden tener un resultado clínico negativo. Cuanto mayor sea el porcentaje de resultados en las zonas A y B, más preciso clínicamente será el sistema de glucosa^{187,188}.

8.8.3.2. Medidas de exposición glucémica

- **Glucemia media:** valor promedio de los resultados de glucosa obtenidos. Es, por tanto, el resultado de la suma de todas las observaciones dividido entre el número total de datos.
- **Mediana:** Número central del conjunto de resultados de glucemia obtenidos, correspondiente al percentil 50.
- **Indicador de gestión de la glucosa (GMI):** Variable calculada a través de una fórmula validada a través de la línea de regresión gráfica entre la concentración de glucosa en el eje x, y la HbA1c en el eje y. Se calcula como:

$$\text{GMI} = 3,31 + 0,02392 \times \text{glucosa media (mg)}$$

Es utilizada como una estimación de hemoglobina glicosilada a pesar de que, al tratarse de una medida de laboratorio puede diferir, en cierto grado, con la misma, sobre todo cuando la glucosa media es baja o casi normal¹⁸⁹.

- **Tiempo en rango (TIR):** Tiempo pasado en el rango objetivo de glucosa de un individuo. Éste puede expresarse como porcentaje, como unidad de tiempo o de ambas formas conjuntamente. Generalmente se utiliza un rango entre 70-180mg/dl (3,9-10 mmol/l) aunque, ocasionalmente, también puede utilizarse uno entre 70-140mg/dl (3,9-7,8 mmol/l).

Esta variable, por sí sola, no es adecuada para describir el grado de control glucémico. Para ello, es necesario completarlo con los valores de **tiempo por encima de rango o hiperglucemia (TAR)** y el de **tiempo por debajo de rango (TBR) o hipoglucemia**.

- **Tiempo por debajo de rango (TBR) o tiempo en hipoglucemia:** Condición que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en sangre. Es una importante barrera para el control glucémico del paciente, y una de las complicaciones del tratamiento de la diabetes mellitus, sobre todo en pacientes con DM-1. La clasificación de la hipoglucemia se basa en tres niveles:

- **Nivel 1:** Niveles de glucemia 54-70 mg/dl (3.0-3.9 mmol/l) con o sin síntomas.
- **Nivel 2:** Niveles de glucemia <54 mg/dl (<3.0 mmol/l) con o sin síntomas.
- **Nivel 3:** Nivel de glucemia bajo que ocasiona un deterioro cognitivo que requiere de asistencia externa para la recuperación.

La hipoglucemia puede ser cuantificada de varias formas:

- **Número de minutos u horas** por debajo de estos niveles, así como porcentaje de tiempo del día.
- **Número de eventos de hipoglucemia:** Se considera un evento a un descenso por debajo del nivel de glucemia durante al menos 15 minutos y su final será cuando se produzca un ascenso de los niveles >70mg/dl durante al menos 15 minutos. Para considerar un segundo evento, éste deberá producirse tras 120 minutos o más desde el último.
- **Tiempo por encima de rango (TAR) o tiempo en hiperglucemia:** Condición que se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre. La clasificación de la misma se basa en dos niveles:
 - **Nivel 1:** Niveles de glucemia >180 mg/dl (>10 mmol/l)
 - **Nivel 2:** Niveles de glucemia >250 mg/dl (>13.9 mmol/l)

La hipoglucemia puede ser cuantificada de varias formas, siendo la más frecuente por **número de minutos u horas** por debajo de estos niveles, así como porcentaje de tiempo del día.

8.8.3.3. Medidas de variabilidad

Reflejan el modelo dinámico del control glucémico, permitiendo conocer la fluctuación en el mismo día (variabilidad intra-día) y entre diferentes días (inter-día). La variabilidad aparece descrita por la amplitud, frecuencia y duración de la fluctuación. Un aumento en la misma, contribuye al riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia¹⁹⁰. Para su medición se han utilizado un gran abanico de variables, destacando en la actualidad:

- **Amplitud Media de las excursiones glucémicas (MAGE):** Media aritmética de las excursiones glucémicas, es decir, de los valores situados por encima y por debajo del umbral objetivo; obtenida a partir de todas las concentraciones de glucosa en sangre dentro de un periodo de 24 horas¹⁹¹.
- **Desviación estándar (SD):** medida que refleja la dispersión de los valores de glucemia respecto a la media aritmética.
- **Coefficiente de variación (CV):** variable relativa definida como la desviación estándar de glucosa dividida entre la glucosa media, expresada como porcentaje. Los niveles estables de glucosa se definen como un $CV < 36\%$; mientras que se considerarán inestables aquellos con un CV superior a dicha cifra¹⁹².
- **Rango intercuartílico:** diferencia entre el tercer y primer cuartil del conjunto de datos de glucemia, es decir, es la diferencia entre el percentil 75 y el 25.

A pesar de estas medidas, la escala de glucosa es asimétrica, lo que supone que derivaciones hacia la hiperglucemia ocupan un rango más amplio que derivaciones hacia la hipoglucemia. Por este motivo, algunas mediciones están influenciadas, en mayor medida por la hiperglucemia y menos por la hipoglucemia¹⁹³.

Queda patente el gran número de datos obtenidos por los CGM. Por este motivo, y para facilitar el análisis de los mismos, la *Advanced Technologies and Treatments for Diabetes* (ATTD) estableció en 2019 una guía estandarizada de donde se recogieron las métricas estandarizadas de la monitorización continua de glucosa, en base al informe AGP y estableciendo 10 variables glucométricas y sus objetivos de control¹⁸⁴ (Tabla 8).

Tabla 8. Métricas estandarizadas de CGM para la atención clínica

1. Número de días de uso del dispositivo de CGM: se recomienda 14 días.
2. Porcentaje de tiempo en que el dispositivo de CGM está activo: se recomienda el 70% de los datos de 14 días.
3. Glucosa media.
4. Indicador de gestión de la glucosa (GMI).
5. Variabilidad glucémica (%CV) con objetivo $\leq 36\%$.
6. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo >250 mg/dl (>13.9 mmol/l).
7. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 181-250mg/dl (10.1-13.9 mmol/l).
8. Tiempo en rango (TIR): % de lecturas y tiempo 70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/l).
9. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 54-69 mg/dl (3.0-3.8 mmol/l).
10. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo <54 mg/dl (<3.0 mmol/l).

Adaptado de Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al¹⁸⁴.

8.9. Objetivos de control glucémico

Los niveles de glucosa son usados para monitorizar el control glucémico y ajustar el tratamiento; mientras que la hemoglobina glicosilada es un test utilizado para valorar el control glucémico a largo plazo. El control en estos parámetros supone una reducción del riesgo de complicaciones por la diabetes, así como una mejora en la calidad de vida. Debido a esto, son numerosos los estudios realizados en busca de los niveles objetivo para estas variables.

En la actualidad, el objetivo de HbA1c es <7% en adolescentes y jóvenes adultos. Sin embargo, este objetivo puede variar, pudiendo ser más estrictos y establecer un objetivo de HbA1c <6,5% en aquellos pacientes jóvenes en los que se pueda alcanzar el mismo de manera segura y sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento³¹. Del mismo modo, en adultos mayores sanos, sería posible mantener dichos objetivos, siendo menos estrictos, y estableciendo un objetivo de HbA1c <8% en aquellos pacientes que presenten historia previa de hipoglucemia severa, hipoglucemia inadvertida, comorbilidades (complicaciones micro y macrovasculares, enfermedades comórbidas extensas) o una esperanza de vida limitada; haciendo que sea difícil alcanzar el objetivo a pesar de la educación sobre el autocontrol de la diabetes, la monitorización adecuada y el tratamiento pautado^{31,194,195}.

Por otro lado, el rango objetivo de glucemia capilar preprandial para jóvenes y adultos sanos es de 70 a 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/L), así como una glucemia capilar postprandial de <180 mg/dl (10,0 mmol/L). Éste se ha de conseguir minimizando el tiempo en hipoglucemia [<70 mg/dl (3,9 mmol/L)] e hiperglucemia [>180mg/dL (10 mmol/L)] y, sobre todo, los rangos extremos con lecturas de <54mg/dl (3 mmol/L) y >250mg/DL (13,9 mmol/L).

Este hecho, concuerda con los objetivos de control establecidos por la Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) para las variables glucométricas¹⁸⁴. De forma general, se implantó como objetivo un TIR del 70% y 50%, lo que corresponden a una HbA1c de aproximadamente 7 y 8%, respectivamente¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Otros objetivos son la reducción de tiempo en <70mg/dL a <4% o < 1 hora diaria; del tiempo <54mg/dL a <1% o <15 minutos al día; del tiempo en >180mg/dL a <25% o < 6 horas diarias; así como del tiempo >250mg/dL a <5% o < 1 hora y 12 minutos al día^{184,189} (Tabla 9).

Tabla 9. Objetivos de tiempos para adultos con DM-1 y DM-2

	Adultos >25 años	Personas mayores o con alto riesgo
Variable	% lecturas (tiempo por día)	
TAR-2	<5% (<1h 12 min)	<10% (<2h 24 min)
TAR-1	<25% (<6h)	<50% (<12h)
TIR	>70% (>16h 48 min)	>50% (>12h)
TBR-1	<4% (<1h)	<1% (<15 min)
TBR-2	<1% (<15 min)	0%

DM-1: diabetes mellitus tipo 1; DM-2: diabetes mellitus tipo 2; TAR-2: tiempo por encima de rango en nivel 2; TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1; TIR: tiempo en rango; TBR-1: tiempo por debajo de rango en nivel 1; TBR-2: tiempo por debajo de rango en nivel 2

Adaptado de Friedman J, Coyne k, Aleppo G et al.¹⁸⁹

En esta guía¹⁸⁴ también se recoge que incrementos de tan solo un 5% en el tiempo en rango supone beneficios clínicos significativos para las personas con DM. Además, se establece una conexión entre el tiempo en rango y la HbA1c, de modo que un incremento del 10% del tiempo en rango se asocia con una reducción de entre un 0,5-0,8% de la HbA1c.

Finalmente, existe una correlación entre los niveles de HbA1c y los niveles séricos de glucosa¹⁹⁹ (Tabla 10); así como una correlación entre los niveles de HbA1c y el porcentaje de Tiempo en Rango (Tabla 11)^{184,198,200}.

Tabla 10. Correlación HbA1c y niveles séricos de glucosa

HbA1c%	mg/dl	mmol/L
5	97	5,4
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9

*Adaptado de American Diabetes Association.*³¹

Tabla 11. Correlación HbA1c y Tiempo en rango

TIR 70-180mg/dL (%)	HbA1c%	Rango HbA1c%
20	9,4	8,0 – 10,7
30	8,9	7,6 – 10,2
40	8,4	7,1 – 9,7
50	7,9	6,6 – 9,2
60	7,4	6,1 – 8,8
70	7,0	5,6 – 8,3
80	6,5	5,2 – 7,8
90	6,0	4,7 – 7,3

*Adaptado de Battelino et al.*¹⁸⁴

8.10. Monitorización continua de glucosa

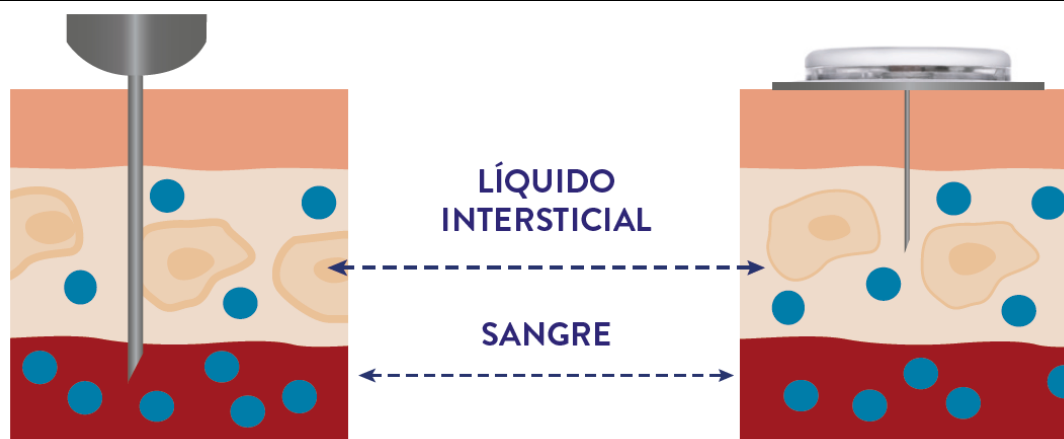
8.10.1. Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real

8.10.1.1. Descripción

En 1999, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el primer sistema de monitorización continua de glucosa. Estaba basado en un sistema ciego que el paciente debía utilizar durante tres días para, posteriormente, el médico recopilar los datos para el análisis posterior de forma retrospectiva^{175,177}.

La medición de la glucosa de estos dispositivos se basa en un análisis amperométrico mediante un sensor enzimático. Para ello, se inserta una aguja con un electrodo de trabajo de forma transcutánea, principalmente a nivel de abdomen o brazo, situándolo a nivel del líquido intersticial. Este electrodo de trabajo está cubierto con una capa interna, la capa enzimática y una capa externa limitadora de la difusión. Además, presentará otro alambre alrededor del electrodo de trabajo, representando un contraelectrodo. La reacción electroquímica con la capa enzimática conduce a la producción de una señal de corriente eléctrica. Tras un proceso de calibración, para lo que es necesario la toma de una muestra de sangre capilar a través de SMBG y cuya frecuencia varía en función del dispositivo¹⁶⁴, esta corriente eléctrica se transforma en un valor de concentración de glucosa (Figura14)^{175,201}.

Figura 14. Disposición y profundidad de dispositivos de SMBG y CGM



Adaptado de Abbott Diabetes Care²⁰².

Con estos dispositivos, por tanto, los niveles de glucemia intersticial son medidos cada 1-5 minutos y transmitidos automáticamente a un receptor para su lectura sin necesidad de escanear el sensor, mostrando los valores de glucosa de forma constante. Además, presentan alarmas que permiten avisar al paciente en el momento en que los niveles de glucemia se encuentran en valores elevados o bajos; así como algunos dispositivos presentan alarmas predictivas, alertando de la existencia de una tendencia de cambio hacia la hipoglucemia e hiperglucemia. Todas estas alarmas, junto con los rangos de glucosa objetivo son personalizables por el usuario en función de sus necesidades individuales²⁰³.

Finalmente, destacar que existe un retraso temporal tanto fisiológico como instrumental entre los niveles de glucemia intersticial respecto a los niveles en sangre, lo que puede suponer cierta inexactitud en determinadas situaciones, sobre todo en rango de glucemia bajo^{177,204}. En base a ello, los dispositivos rtCGM se pueden clasificar en uso complementario, cuando es necesaria la confirmación de un valor de glucemia con un autocontrol de glucosa en sangre en aquellos casos que se sospeche una hipoglucemia o en momentos en que los niveles de glucosa cambien rápidamente o estos sean inexactos; o de uso no complementario, cuando no es necesaria esta confirmación¹⁶⁴.

8.10.1.2. Precisión de los dispositivos

Desde la aparición de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real, son múltiples las empresas que han creado dispositivos a lo largo de estos años. Además, con el desarrollo de los mismos se ha conseguido lograr dispositivos con una precisión cada vez mayor, con valores de MARD <10% y, con ello, valores similares a los obtenidos por los sistemas de SMBG (Anexo 4). Además, han pasado a ser dispositivos de menor tamaño y mayor duración de uso, con una mayor comodidad para el paciente. Todo ello, ha permitido que estos dispositivos hayan pasado a ser dispositivos no complementarios, sin necesidad de calibración mediante SMBG (Anexo 4)¹⁶⁵.

En la actualidad, los dispositivos principales comercializados en España son FreeStyle Libre 2 y 3 (Abbott); Guardian 4, Simpler (Medtronic); Dexcom G6 y G7, Dexcom One Plus (Dexcom); y GlucomenDay (Menarini).

8.10.1.3. Eficacia de los dispositivos

Los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real han demostrado una reducción de la HbA1c^{183,205-208}. En cuanto al tiempo en hipoglucemia, se ha observado un descenso del mismo, tanto en nivel 1 como 2^{205,206,209}, más marcado en pacientes con niveles basales de HbA1c dentro de objetivo²⁰⁶; junto con una disminución de eventos hipoglucémicos graves^{183,207,209-212}, así como de hipoglucemias nocturnas²¹³. Todo ello, se produce junto a un aumento del tiempo en rango^{205,206,208,210,214}, más marcado en pacientes adultos y con niveles de HbA1c previo dentro de niveles objetivo²⁰⁶; y a una reducción del tiempo en hiperglucemia, tanto en nivel 1 como 2^{205,206,209}. Además, en cuanto al coeficiente de variación, en la mayoría de los estudios se ha relacionado con un descenso de la misma^{209,211}, aunque no en todos^{205,206}. Todos estos resultados son independientemente al tipo de tratamiento, ya sea con múltiples dosis de insulina o ICSI^{208,209,215}; mostrando, además, una relación lineal directa con el tiempo de uso del dispositivo²⁰¹.

8.10.2. Sistemas de monitorización continua de glucosa flash o intermitente

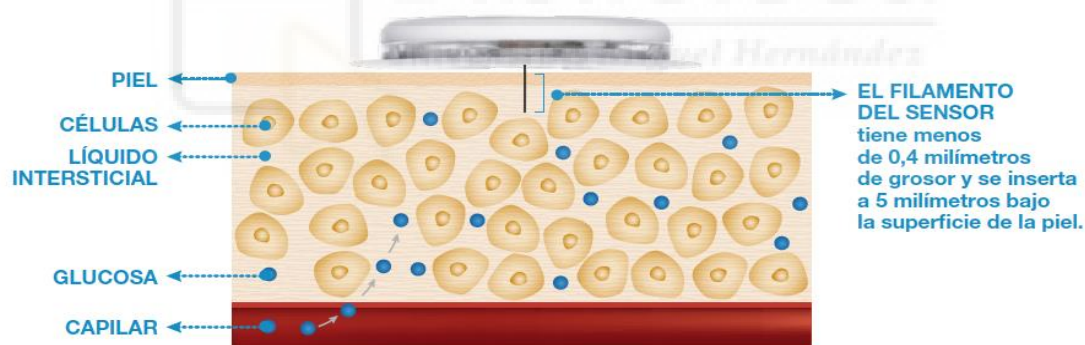
8.10.2.1. FreeStyle Libre

8.10.2.1.1. Descripción

El sensor FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care)²⁰², creado en 2014, fue el primer sistema de isCGM y se basa, igual que los rtCGM, en la medición de la glucosa contenida en el líquido intersticial a través de un sensor enzimático electroquímico insertado de forma subcutánea al paciente hasta un máximo de 14 días.

Este dispositivo se compone de un sensor, del tamaño de una moneda, con un pequeño filamento de 5mm de longitud e insertado a nivel subcutáneo en la parte superior del brazo; pudiéndose utilizar durante todas las actividades diarias (Figura 15).

Figura 15. Disposición del sensor del sistema FreeStyle



Adaptado de Abbott Diabetes Care²⁰².

Los niveles de glucemia son medidos y transmitidos automáticamente a un receptor para su lectura. Estos son medidos cada minuto y grabados cada 15 minutos. Además, este sensor no precisa calibración ni codificación por parte del usuario, evitando los potenciales errores asociados a la misma, pudiendo desembocar en errores del sistema y/o resultados inexactos.

En el caso de isCGM los valores de glucosa no se muestran de forma constante. Para su lectura, el paciente tiene un lector que ha de pasar sobre el sensor/transmisor

(Figura 16). Se trata, por tanto, de lecturas de forma no invasiva, reduciendo potencialmente la cantidad de pruebas en sangre necesarias, así como los inconvenientes de las mismas (Tabla 12).

Figura 16. Dispositivos del sistema de monitorización FreeStyle



Adaptado de Abbott Diabetes Care²⁰².

Tabla 12. Comparación entre sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real (rtCGM) y sistemas de monitorización continua de glucosa flash (isCGM)

Sistema	isCGM	rtCGM
Medida de glucosa	Intersticial	Intersticial
Calibración	Calibrado de fábrica	1-2 veces diarias con SMBG (Alguna excepción)
Pantalla de información	A demanda	Automática cada 5 minutos
Acceso a valores de glucosa	Escaneo de sensor	Pulsando botón
Flecha de tendencia	Sí	Sí
Alarma en caso de Hiperglucemia o Hipoglucemia	No FreeStyle Libre Sí FreeStyle Libre 2	Sí
Duración máxima del sensor	14 días	Varía en función del sensor
Necesidad de SMBG	Confirmación de hipoglucemia establecida o inminente; cambios rápidos de niveles; síntomas no concordante con lectura	Calibración Alerta no concordante con síntomas, no flecha de tendencia

Elaboración propia en base a especificaciones técnicas de los dispositivos

Con la lectura, el lector presenta diferentes datos: nivel de glucosa, la tendencia, así como una descripción general de los datos, descrito como un Perfil de Glucosa Ambulatoria (AGP), que permite identificar patrones de glucosa, así como los efectos que las dosis de insulina, las comidas y el ejercicio ocasionan sobre sus niveles. Además, aporta información sobre el tiempo en rango objetivo de los niveles de glucosa durante el día (Tabla 13).

Tabla 13. Descripción informes Freestyle

Medición	Descripción	Símbolo
PATRONES DIARIOS	Refleja el patrón y variabilidad glucémica para el periodo seleccionado (7, 14, 30 y 90 días), siendo necesarios al menos 5 días para que se muestre el informe.	
SUCESOS DE GLUCOSA BAJA	Registro del número de episodios de hipoglucemia medidos por el sensor para el periodo seleccionado (7, 14, 30, 90 días).	
PERIODO EN OBJETIVO	Porcentaje de tiempo en la que las lecturas de glucosa estuvieron por encima, debajo o dentro del rango objetivo para el periodo seleccionado (7, 14, 30, 90 días).	
GLUCOSA PROMEDIO	Valor medio de las lecturas de glucosa del sensor de los últimos 7, 14, 30 y 90 días, detallado en diferentes tramos horarios.	
GRÁFICO DIARIO	Imagen detallada de las lecturas de glucosa del día. Muestra además las notas introducidas por el paciente en relación a insulina y comidas. Si no ha escaneado al menos una vez cada 8 horas, aparecerán espacios en blanco.	
A1C ESTIMADA	Nivel estimado de HbA1c a partir de los datos de glucosa disponibles sobre los últimos 90 días. Solo en LibreLink	
USO DEL SENSOR	Porcentaje de datos de glucosa que se ha captado para el periodo seleccionado (7, 14, 30, 90 días).	

Adaptado de Abbott Diabetes Care²⁰².

FreeStyle Libre también aporta información sobre las tendencias de las 8 horas previas, lo que permite al paciente tener una visión retrospectiva de sus niveles de glucosa; reflejando esta tendencia de cambio, además, mediante una flecha (Tabla 14). De este modo, permite detectar eventos de hiper o hipoglucemia, consiguiendo un mejor ajuste del tratamiento tanto en el manejo diario como a largo plazo. Además, estos datos se pueden descargar, por lo que pueden compartirse con el profesional de salud. Sin embargo, será necesaria la punción digital en determinadas situaciones: cambios rápidos de los niveles de glucosa; si se presenta hipoglucemia establecida o inminente; cuando los síntomas no coinciden con las lecturas del sistema. Éste es uno de los principales inconvenientes del sistema²⁰².

Tabla 14. Tendencia de flecha de la glucosa en sistema FreeStyle

Tendencia de flecha	Descripción
	Glucosa aumentando rápidamente (> 2mg/dL por minuto)
	Glucosa aumentando (entre 1 - 2 mg/dL por minuto)
	Glucosa cambiando lentamente (<1 mg/dL por minuto)
	Glucosa disminuyendo (entre 1 - 2 mg/dL por minuto)
	Glucosa disminuyendo rápidamente (> 2 mg/dL por minuto)

Adaptado de Abbott Diabetes Care²⁰².

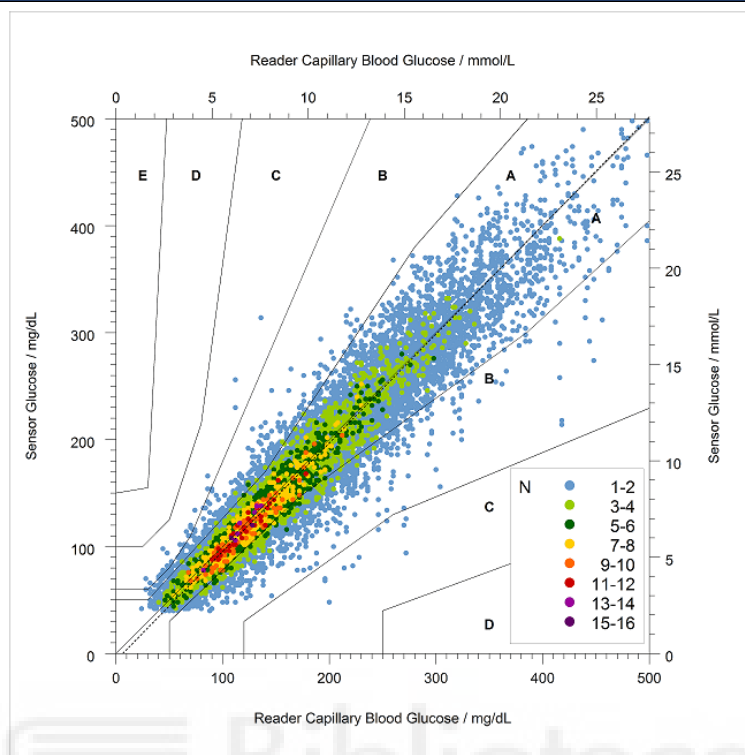
En cuanto a los inconvenientes del dispositivo, uno de ellos es que FreeStyle Libre no presenta alarmas²⁰². Además, y común a todos los sensores de isCGM, es que la información obtenida con la monitorización se encuentra limitada con el número de escaneos del sensor que los pacientes realicen. Debido a este motivo, es importante concienciar al paciente de la necesidad de controles y lecturas periódicas para obtener el mayor grado de información posible¹⁶⁴.

8.10.2.1.2. Precisión del dispositivo FreeStyle Libre

El sensor FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care), en su primera versión de 2014 presentó una exactitud demostrada con un MARD de 11,4%, en comparación con un sistema de referencia con punción digital²¹⁶. Ésta, además, se mejoró en su actualización en 2019, ofreciendo una mayor exactitud con un MARD de 9,2%²¹⁷. Del mismo modo, se comprobó clínicamente que el sistema FreeStyle Libre mantiene su exactitud, estabilidad y uniformidad hasta 14 días sin necesidad de calibrarlo mediante una punción digital.

En cuanto al análisis de cuadrícula de error, y comparando los resultados del sensor con un medidor de glucosa en sangre; en el sistema FreeStyle Libre en su versión de 2014, los porcentajes de resultados en la Zona A para la cuadrícula de error de consenso y la cuadrícula de error de Clarke fueron de 86,7% y 85,5% respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de resultados del sensor en las Zonas A y B para la cuadrícula de error de consenso fue de 99,7% y para la cuadrícula de error de Clarke del 99,0%²¹⁶. Además, con su nueva actualización en 2019 se produjo una mejora en los mismos, presentando un porcentaje de resultados en la Zona A para la cuadrícula de error de consenso de 92,8%; y un porcentaje de resultados del sensor en las Zonas A y B para la cuadrícula de error de consenso de 100%²¹⁷ (Figura 17).

Figura 17. Precisión del dispositivo FreeStyle Libre: Cuadrícula de Error



*Adaptado de Bailey et al.*²¹⁶

8.10.2.1.3. Eficacia del dispositivo FreeStyle Libre

El dispositivo FreeStyle Libre ha demostrado una disminución del coeficiente de variación^{218,219}; junto a una reducción de los eventos de hipoglucemia²¹⁸⁻²²³, más marcada en pacientes con HbA1c > 8,5%²²² y en pacientes con tratamiento con múltiples dosis de insulina²²⁰; así como el descenso del tiempo en hipoglucemia, tanto en nivel 1 como 2^{218,219,221,224,225}. En cuanto al tiempo en hiperglucemia, se ha observado una bajada en el mismo, tanto en nivel 1 como 2^{218,224}, aunque en determinados estudios se ha encontrado un aumento²²⁵ o no ha habido diferencias significativas^{219,221}. Todo ello, se produce junto a un aumento del tiempo en rango^{218,219,221}. Finalmente, en cuanto a la HbA1c, la utilización del FSL en la mayoría de los estudios se ha relacionado con un descenso de la misma^{218,220-222,225-231}, más importante en pacientes en tratamiento con múltiples dosis de insulina²²⁰, así como con mayores niveles basales de HbA1c^{222,227,230}. Sin embargo, alguno no ha encontrado relación²²³. Todos estos resultados, muestran una relación lineal directa con el número de escaneos del sensor^{227,232,233}.

8.10.2.1.4. Comparación de monitorización continua de glucosa en tiempo real (rtCGM) con monitorización continua de glucosa intermitente (isCGM)

Diferentes estudios comparan la eficacia de la monitorización continua de glucosa en tiempo real respecto a la monitorización continua de glucosa intermitente para mantener un control glucémico óptimo. En ellos, se ha observado una superioridad de rtCGM en comparación con isCGM basado en una disminución adicional del coeficiente de variación²³⁴⁻²³⁷; y un descenso añadido en el tiempo en hipoglucemia, tanto en nivel 1 como 2²³⁶⁻²³⁸, aunque en determinados estudios no ha habido diferencias significativas^{234,235}. Además, el uso de rtCGM ha conllevado una mayor reducción de las hipoglucemias nocturnas²³⁶ y las hipoglucemias graves^{235,237}. En cuanto al tiempo en hiperglucemia, se ha observado que, utilizando rtCGM, se obtenía una disminución significativa en el mismo, tanto en nivel 1 como 2 en la mayoría de los estudios^{234,236,237}, aunque no en todos²³⁵. Todo ello, se produce junto a un aumento adicional del tiempo en rango^{234,236,237}. Además, en cuanto a la HbA1c se obtuvo una reducción añadida de la misma²³⁷ respecto al uso de isCGM, consiguiendo un mayor porcentaje de pacientes con HbA1c <7%²³⁷.

Esta superioridad de rtCGM en comparación con isCGM ha sido confirmada, posteriormente, a través de un metanálisis²³⁹ donde se corrobora un aumento de tiempo en rango, junto a una reducción del tiempo por debajo de rango en nivel 1, y en el tiempo por encima de rango en nivel 1 y nivel 2; no habiendo diferencias significativas en HbA1c y el coeficiente de variación.

En estos estudios se han utilizado diferentes dispositivos de rtCGM: Dexcom G5²³⁸, Dexcom G6²³⁷, Guardian Connect Mobile^{235,236} y DIY-rtCGM²³⁴. Estos han sido comparados con el dispositivo isCGM FreeStyle Libre²³⁴⁻²³⁸, un dispositivo sin alarmas. Por dicho motivo, no se ha establecido si la mejora de los resultados con rtCGM es consecuencia de la disponibilidad de los valores en tiempo real o de las presencia de alarmas²³⁷.

8.10.2.2. FreeStyle Libre 2

8.10.2.2.1. Descripción

El sensor FreeStyle Libre 2²⁴⁰ fue creado en 2019 y supuso la nueva versión del sistema FreeStyle. Éste se basa en el mismo pretexto fisiológico y funcional que la versión previa. Sin embargo, supone una avance tecnológico respecto al mismo (Tabla 15).

Tabla 15. Dispositivos isCGM - FreeStyle

Modelo	FreeStyle Libre	FreeStyle Libre 2
Imagen		
Año aprobación FDA	2017	2019
MARD	11,4% en primera versión 9,5% tras actualización	9,5%
Tiempo de uso	14 días	
Tiempo de calentamiento	1 hora	
Necesidad de calibraciones repetidas	No	
Medición glucosa	Cada 1 minuto	
Intercambio datos inalámbricos	20 personas	
Alarmas	No	Si, con escaneos
Duración de transmisor	14 días	
Interferencias	Ácido ascórbico Ácido salicílico	
Integración con bomba	No	

Adaptado de Abbott Diabetes Care^{202,240}.

8.10.2.2.2. Precisión del dispositivo FreeStyle Libre 2

El sensor FreeStyle Libre 2® (Abbott Diabetes Care) presenta mejoras en el algoritmo de funcionamiento lo que permite a este sistema de monitorización ofrecer una mayor exactitud tanto en adultos como en menores entre 4-17 años. Según los resultados de un estudio con 32.000 lecturas de escaneos, el sistema consigue un valor de MARD

en adultos del 9,2% de media durante los 14 días de vida del sensor y de 9,7% de media en población pediátrica. Además, el sistema en esta versión mostró que el 93,2% de las lecturas estuvieron dentro del 20% o 20mg/dL para adultos y el 92,1% para población pediátrica. Finalmente para la cuadrícula de error de consenso el porcentaje de resultados en la Zona A fue de 93,2% en adultos y 92,6% en población pediátrica; mientras que el porcentaje de resultados del sensor en las Zonas A y B para dicha cuadrícula de error fue de 99,9% en adultos y 100% en población pediátrica²¹⁷ (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de exactitud de los sistemas FreeStyle			
Medida	FreeStyle Libre en 2014	FreeStyle Libre en 2019	FreeStyle Libre 2
MARD en 14 días	11,4%	9,4%	9,2%
Cuadrícula de error de consenso: Zona A	86,7%	89,1%	93,4%
Cuadrícula de error de consenso: Zonas A + B	99,7%	100%	99,9%

Adaptado de Bailey et al.²¹⁶ y Alva et al.²¹⁷

Del mismo modo, y gracias a esta exactitud, se han suprimido dos de los tres supuestos donde el paciente podría tener que realizar un análisis de glucemia capilar. En este momento, sólo sería necesario realizarse cuando los síntomas del paciente no concuerden con la lectura del sensor o si la sospecha que ésta es inexacta; reduciéndose la necesidad de autoanálisis²⁴⁰.

8.10.2.2.3. Alarmas opcionales

Otra de las novedades es que el sistema FreeStyle Libre 2 habilita la función de alarmas opcionales²⁴⁰ gracias a la comunicación Bluetooth de baja energía (BLE). Utilizando esta comunicación, el sensor transmite de forma automática datos de glucosa a la aplicación móvil o sensor cada minuto; activando la función de alarma opcional si el usuario ha habilitado esta función. Una vez se ha activado la alarma, la persona debe

escanear su sensor para conocer el nivel de glucosa. La configuración predeterminada para las alarmas es “apagado”, siendo necesaria su habilitación y la presencia del Smartphone o lector FreeStyle Libre 2 a menos de 6 metros del sensor para su funcionamiento. Además, el sistema FreeStyle Libre 2 presenta nuevos iconos en relación a las alarmas (Tabla 17).

Tabla 17. Iconos de alarmas opcionales en FreeStyle Libre 2

Definición	Símbolo
Sensor en comunicación con lector/teléfono móvil	
Sensor sin comunicación con el lector/teléfono móvil (icono que aparece tras 5 minutos sin conexión)	
Sonido y vibración opcionales de alarma activados	
Sonido opcional de alarma activado (vibración desactivada)	
Vibración opcional de alarma activada (sonido desactivado)	
Sonido y vibración opcionales de alarma no activados	

Adaptado de Abbott Diabetes Care.²⁴⁰

Las alarmas son personalizables para niveles de glucosa bajos y altos, así como para la notificación al usuario de la pérdida de señal²⁴⁰; siendo sus características principales presentadas en la tabla 18.

Tabla 18. Características de las alarmas opcionales en FreeStyle Libre 2

Alarma de glucosa baja

Descripción: Notifica al usuario cuando su glucosa está por debajo del nivel que la persona ha seleccionado¹.

Rango: 60-100 mg/dL. Si el usuario no elige un nivel de alarma, se establece como predeterminado 70mg/dL

Sonido/Vibración: Cuatro beeps de frecuencia variable + vibración (opcional)

Alarma de glucosa alta

Descripción: Notifica al usuario cuando su glucosa está por debajo del nivel que la persona ha seleccionado¹.

Rango: 120-400 mg/dL. Si el usuario no elige un nivel de alarma, se establece como predeterminado 240mg/dL

Sonido/Vibración: Tres beeps de frecuencia variable + vibración (opcional)

Alarma de pérdida de señal

Descripción: Notifica al usuario cuando las alarmas de glucosa que se han configurado no están disponibles porque el sensor no se ha comunicado con el lector durante al menos 5 minutos. Esta alarma se habilita automáticamente cuando el usuario enciende la alarma de glucosa alta o baja².

Rango: No aplica

Sonido/Vibración: Tres juegos de beeps cortos + vibración (opcional)

Adaptado de Abbott Diabetes Care.²⁴⁰

En el caso de estos supuestos, el sistema alertará al usuario a través del sonido o una vibración. Cada tipo de alarma tiene un sonido diferente, que el usuario puede configurar. En cuanto al funcionamiento, la alarma se emitirá una vez que el valor haya cruzado el objetivo marcado. Si el usuario no “descarta la alarma”, ésta aparecerá de nuevo a los 5 minutos. Una vez descartada, no volverá a sonar salvo que se atraviese de nuevo el límite prefijado. Mientras tanto, el usuario continúa utilizando su sensor FreeStyle Libre 2 con normalidad²⁴⁰.

Con ello, gracias al avance de la tecnología, en la actualidad los isCGM, permiten una monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas en tiempo real, lo que permite una ampliación de los diferentes usos y población diana indicados para su uso¹⁶⁴.

A pesar de todo ello, estas alarmas pueden llegar a producir en el usuario “fatiga por alarmas” una situación de cansancio con la mismas, con la consecuente disminución en la atención al dispositivo pudiendo llegar, incluso, a la interrupción del tratamiento. De ahí, la importancia de adaptar el perfil de las alarmas al usuario y su contexto²⁴¹⁻²⁴⁴.

8.10.2.2.4. Eficacia del dispositivo FreeStyle Libre 2

El dispositivo FreeStyle Libre 2 ha demostrado un descenso del tiempo en hipoglucemia, tanto en nivel 1 como 2^{245,246}, más marcada en pacientes con tratamiento con múltiples dosis de insulina²⁴⁷; así como del tiempo en hiperglucemia, tanto en nivel 1 como 2^{245,246}. Todo ello, junto a un aumento del tiempo en rango^{245,246} y una reducción del coeficiente de variación^{245,246}. Además, respecto a la HbA1c, la utilización del FSL2 se ha relacionado con un descenso de la misma^{245,246}, más marcada en pacientes en pacientes jóvenes²⁴⁷ y con tratamiento con múltiples dosis de insulina²⁴⁷; y permitiendo un mayor porcentaje de sujetos con niveles en rango objetivo²⁴⁶. Todos estos resultados, muestran una relación lineal directa con el número de escaneos del sensor²⁴⁵.

8.10.2.3. Plataformas de gestión de datos

Existen diferentes tipos de software disponibles para el sistema FreeStyle Libre® que permite obtener informes de los patrones de glucosa, así como de acciones recomendadas en función de los valores de la misma. Esta información se sincroniza en una nube virtual con acceso web de forma automática para su posterior descarga y análisis, tanto por el paciente como por el profesional sanitario, si el usuario ha aceptado.

8.10.2.3.1. Freestyle LibreLink

LibreLink²⁴⁸ es una aplicación móvil autorizada que permite monitorizar la glucosa a través del Smartphone, cargando automáticamente en la nube cuando se conecta a internet²⁴⁹. Permite obtener los mismos informes que los obtenidos a través del propio lector. Se trata de una aplicación gratuita, disponible tanto para Android (Google Play) como para iOS (Apple Store). Incluye la capacidad de texto a voz para lecturas de glucosa; así como la posibilidad de registros de insulina. Además, con FreeStyle Libre 2 se incluye la opción de disponer de alarmas opcionales para aquellas personas que las necesiten. Sin embargo, las alarmas solo se reciben en el dispositivo con el que se activa el sensor.

8.10.2.3.2. LibreView

LibreView²⁵⁰ es una plataforma online de gestión de datos del sistema FreeStyle Libre que permite acceder a la información de la glucosa de los pacientes desde cualquier dispositivo con conexión a Internet. Para ello, la carga de los datos a la nube se realiza de forma automática con la aplicación FreeStyle LibreLink o a través del lector de FreeStyle Libre o un medidor de glucosa. La aplicación genera informes de forma automática y mediante un modelo estandarizado, contando con varios niveles de análisis, los cuales oscilan de una visión más general a otra más detallada (Tabla 19).

Tabla 19. Niveles de análisis del informe AGP

1. Informe AGP
2. Instantánea: Resumen de datos del paciente en el periodo seleccionado, ofreciendo información sobre: ▪ Glucosa promedio ▪ Tiempo en rango objetivo, tiempo por encima de rango y tiempo por debajo de rango ▪ Eventos de glucosa baja y duración promedio ▪ Uso del sensor: porcentaje de tiempo activo y lecturas promedio ▪ Datos sobre insulina y Carbohidratos (si los registra el usuario)
3. Patrón diario de glucosa: Muestra la glucosa a lo largo de un día “tipo” basándose en los resultados de todos los días del periodo seleccionado
4. Registro diario: Muestra los datos de glucosa, insulina y carbohidratos en un día concreto del periodo seleccionado
5. Resumen semanal: Muestra los datos de glucosa, insulina, carbohidratos y eventos de glucosa baja en una semana concreta del periodo seleccionado
6. Resumen mensual: Muestra los datos de glucosa promedio, lecturas y eventos de glucosa baja en un mes concreto del periodo seleccionado
7. Patrones hora-comida: Muestra los datos de glucosa, insulina y carbohidratos correspondientes a las comidas principales del periodo seleccionado en base a las notas de alimentos
8. Detalles del dispositivo: Muestra detalles del dispositivo y lector, configuración de intervalo objetivo y alarmas, así como tipo de insulina
<i>Elaboración propia en base a datos de plataforma LibreView</i>

LibreView permite, además, el acceso de los profesionales sanitarios a los datos de sus pacientes, mejorando el contacto entre médico-paciente, favoreciendo un tratamiento personalizado y mejorando la adherencia del paciente al tratamiento. Para dicho análisis, además, se han establecido una serie de pasos (Tabla 20)²⁴⁹.

Tabla 20. Algoritmo de evaluación del informe AGP en plataforma LibreView

Paso 1: Evaluación de suficiencia de datos

Los estudios han demostrado que 14 días consecutivos con $\geq 70\%$ de datos se correlaciona satisfactoriamente con 3 meses de datos glucémicos

Paso 2: Evaluar indicador de gestión de glucosa (GMI)

Información sobre la exposición general de glucosa durante el periodo de evaluación de 14 días. Se podría comparar con la HbA1c pero no son idénticas.

Paso 3: Identificación de rango de glucosa objetivo y evaluación del tiempo en los diferentes rangos

Se establecen los objetivos y requisitos de tiempo en función de la situación del paciente. Estas métricas y objetivos se observarán, posteriormente, en la parte superior del Informe AGP, dentro del apartado Instantánea.

Paso 4: Evaluación del AGP y los patrones de hiperglucemia e hipoglucemia

En pacientes que no alcanzan sus objetivos de TIR y/o TBR, permite identificar patrones y tendencias en el control diario de glucosa, identificando el momento de aparición y su gravedad. En caso de TIR y TBR en objetivo, se puede pasar del Paso 3 al Paso 5.

Paso 5: Evaluación de variabilidad de glucosa intradía e interdía

Valoración de las fluctuaciones de glucosa mediante el coeficiente de variación, considerado normal 36.

Paso 6: Valoración de perfiles de glucosa diario

Revisión de las impresiones diarias de glucosa, permitiendo abordar la variabilidad y poder realizar cambios en los parámetros de tratamiento

Adaptado de Di Molfetta et al²⁴⁹

8.10.2.3.3. LibreLinkUp

LibreLinkUp²⁴⁸ es una aplicación móvil autorizada que permite compartir las lecturas e informes de glucosa obtenidas a través de FreeStyle Libre Link mediante el Smartphone. Disponible tanto para sistemas Android como iOS. Permite, por tanto, que otras personas obtengan los mismos informes que los obtenidos por el propio paciente a través del lector/smartphone. Para ello, la aplicación LibreLinkUp permite establecer conexiones con un máximo de veinte usuarios de FreeStyle LibreLink. Del mismo modo, cada usuario de FreeStyle LibreLink puede enviar sus datos de glucosa a un máximo de veinte usuarios de LibreLinkUp.

8.10.2.4. Monitorización Flash en España

Los sistemas de monitorización continua de glucosa han sido incorporados recientemente a la cartera común de prestaciones del Sistema Nacional de Salud a partir del año 2017. Desde entonces, se prescriben y financian en algunas comunidades autónomas, pero con gran variabilidad de criterio, incluso entre centros sanitarios de un mismo sistema de salud regional. Para evitar esta inequidad las comunidades autónomas han ido elaborando una regulación para esta prestación. La Comunidad Valenciana fue la primera en hacerlo, el 2 de mayo de 2017, para lo cual asumió los criterios de priorización de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Con ello, el sistema de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo flash) podrá ser indicado en el Sistema Nacional de Salud por los endocrinólogos y endocrinólogos pediátricos, como alternativa a las tiras reactivas de glucemia, tanto para pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 con edad mayor a 4 años y hasta los 18 años. Sin embargo, la indicación para niños (de 4 a 12 años) estaba limitada a aquellos que estén supervisados por un cuidador mayor de edad. Los beneficios, principalmente, se obtenían en personas con terapia con infusión subcutánea continua de insulina.

Posteriormente, en diciembre de 2017, igualmente, la Comunidad Valenciana fue de nuevo pionera al iniciar la financiación de un isCGM, en este caso junto con otras Comunidades Autónomas como Castilla-La Mancha y País Vasco y limitada a uso en menores de 18 años. Con la conciencia de los posibles beneficios en salud y el impacto social y familiar positivo, pero con la limitación de la evidencia científica en este grupo de pacientes, en noviembre de 2018, el Ministerio de Sanidad incluyó esta prestación en la cartera común de prestaciones para menores de 18 años.

Seguidamente, el 26 de abril de 2019²⁵¹, el Ministerio de Sanidad incluyó en la cartera común de prestaciones el isCGM para adultos con estas condiciones:

- **Indicación:** El sistema de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo flash) podrá ser indicado en el Sistema Nacional de Salud por los endocrinólogos, como alternativa a las tiras reactivas de glucemia para pacientes adultos (de 18 años o más) diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 que realicen terapia intensiva con insulina (múltiples dosis diarias o con bomba de insulina), y requieran realizar al

menos seis punciones digitales al día para la auto-monitorización de la glucosa en sangre.

- **Instrucción estandarizada:** Previo al uso del dispositivo, los usuarios habrán recibido una instrucción estandarizada que incluya:
 - Procedimiento de implantación y retirada del sensor.
 - Obtención e interpretación de los datos (valores numéricos y tendencias) para la toma de decisiones.
 - Recomendaciones de uso.
 - Limitaciones de la información aportada por el dispositivo.
 - Situaciones en las que debe realizarse la medición de glucemia capilar.
 - Información sobre el programa de descarga y la aplicación móvil para la gestión de datos y la monitorización remota de los mismos por cuidadores y profesionales sanitarios.
 - Información sobre cómo puede contactar con la empresa a efectos de comunicar defectos técnicos del sensor o lector que tengan implicaciones de cara a la garantía y sustitución de los dispositivos y qué material tiene que conservar para estas comprobaciones.

- **Criterios de retirada del dispositivo:** No se continuará indicando el sistema de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo flash) por parte del endocrinólogo cuando se produzca alguna de estas circunstancias:
 - El paciente no utiliza el sistema al menos el 70% del tiempo.
 - La tasa de ocurrencia de hipoglucemias graves y/u otras complicaciones graves superen la tasa del año previo al inicio del uso del dispositivo.
 - Se produzcan reacciones cutáneas asociadas al adhesivo del sensor u otros efectos adversos causados por el dispositivo.
 - El paciente sigue utilizando un número de tiras de glucemia capilar similar al que venía usando antes de facilitarle el sensor.
 - A solicitud del paciente.

El 19 de junio de 2019²⁵² se aprobó en la Comunidad Valenciana la financiación para la monitorización flash de glucosa en adultos con diabetes mellitus tipo 1 con los criterios de priorización acordados en el seno de la comisión de prestaciones de la cartera común del Sistema Nacional de Salud pero, además, aportando un acuerdo con la empresa titular del isCGM, pionero en Europa para el uso de la plataforma tecnológica al adecuarse a la normativa del RGPD y al esquema de seguridad nacional en materia de información digital.

Seguidamente, el 7 de abril de 2022²⁵³, el Ministerio de Sanidad aprobó, junto a los preceptos previos, la financiación para la monitorización flash de glucosa en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 que realicen terapia intensiva con insulina (múltiples dosis diarias o con bomba de insulina), y requieran realizar al menos seis punciones digitales al día para la auto-monitorización de la glucosa en sangre. Además, para esta indicación se mantenía la necesidad de una instrucción estandarizada y los criterios de retirada acordados en la comisión de prestaciones de la cartera común del 26 de abril de 2019.

Finalmente, el 27 de junio de 2023²⁵⁴ se aprobó en la Comunidad Valenciana la financiación para la monitorización flash de glucosa en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con los criterios de priorización acordados en el seno de la comisión de prestaciones de la cartera común del Sistema Nacional de Salud.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

9. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS PRINCIPALES

Hipótesis de investigación

Los pacientes con un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas en tiempo real (Sensor FreeStyle Libre 2) reducen el tiempo en hipoglucemia tanto de nivel 1 como de nivel 2 respecto a la monitorización continua de glucosa intermitente sin alarmas (Sensor FreeStyle Libre).

Objetivos principales

9.1. Objetivo primario

Analizar el efecto del Sensor FreeStyle Libre 2 en comparación al sensor FreeStyle Libre para la reducción del tiempo en hipoglucemia tanto en nivel 1 como en nivel 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana, España.

9.2. Objetivos secundarios

- Analizar el efecto del Sensor FreeStyle Libre 2 en comparación al sensor FreeStyle Libre para el resto de variables glucométricas principales del AGP Report.
- Cuantificar la diferencia de HbA1c tras la administración del dispositivo FreeStyle Libre 2 en comparación al sensor FreeStyle Libre.





MATERIAL Y MÉTODOS

10. MATERIALES Y MÉTODOS

10.1. Diseño

Estudio observacional descriptivo longitudinal de seguimiento de una cohorte. Se trata de un estudio descriptivo y longitudinal que sigue a un grupo de sujetos que tienen ciertas características en común con el objetivo de evaluar la evolución de una enfermedad; conociendo el cambio que se produce en el paciente que ha recibido un tratamiento o intervención dentro del proceso de práctica clínica habitual²⁵⁵.

10.2. Ámbito de uso

El estudio se realizó entre el 1 de diciembre de 2020 y el 30 de noviembre de 2021 en la consulta de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Juan de Alicante de la Comunidad Valenciana, España.

10.3. Población de estudio

Pacientes con DM-1 con uso del isCGM atendidos en el Departamento de salud Alicante Sant Joan d'Alacant.

10.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de >18 años de edad que hayan sido diagnosticados de DM-1 según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con el código E10, incluyendo todas las subcategorías contenidas en el mismo.
- Pacientes portadores del isCGM FreeStyle Libre durante, al menos, 6 meses.
- Reúna los requisitos para la aplicación del isCGM de FreeStyle Libre 2. Estos son:
 - Requerimiento de terapia intensiva con insulina (múltiples inyecciones diarias o bomba de insulina).
 - Requerimiento de, al menos, seis punciones digitales al día para la auto-monitorización de la glucosa en sangre.

- Han recibido una instrucción estandarizada donde se incluya: procedimiento de implantación y retirada del sensor; obtención de los datos e interpretación de los mismos para la toma de decisiones, limitaciones de la información aportada por el dispositivo, situaciones en las que es necesaria la medición de glucemia capilar, información sobre el programa de descarga y aplicación móvil, así como información sobre la empresa a efectos de comunicar defectos técnicos.
- Acudir a la consulta de Endocrinología del Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant.
- Aceptar y firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

10.3.2. Criterios de exclusión:

- Alergia o contraindicación al uso de los dispositivos médicos
- Falta de disposición para participar o para adherirse a las condiciones de uso del dispositivo.
- Pacientes que hayan usado previamente (durante los últimos 12 meses antes del inicio del estudio) o estén utilizando actualmente el dispositivo de monitorización flash FreeStyle Libre 2 sin haber utilizado previamente el FreeStyle Libre.
- Pacientes que estén utilizando algún otro dispositivo de monitorización continua de glucosa diferente a FreeStyle Libre.
- Pacientes en fase de remisión de la enfermedad.
- Pacientes embarazadas o en planificación de gestación, debido a que los rangos objetivo en éstas es diferente al resto de la población.
- Carencia de las habilidades necesarias para realizar un uso adecuado de la tecnología a criterio del equipo terapeuta.
- Pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos o uso durante más de dos semanas en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Pacientes con expectativa de vida menor de un año.
- Paciente con cáncer en tratamiento activo.

10.4. Cálculo del tamaño muestral

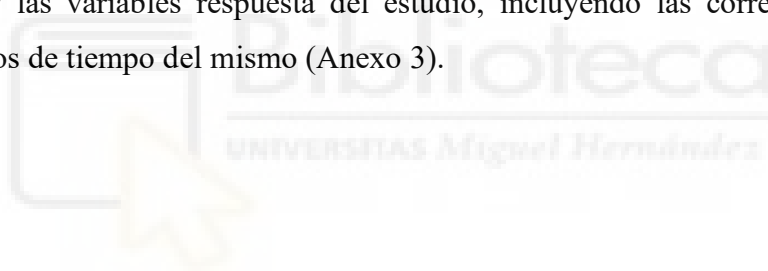
Al inicio del estudio, 138 personas tratadas en nuestro hospital por diabetes tipo 1 utilizaban el FSL y estaban en proceso de cambiar al FSL2 debido a que pasaban mucho tiempo por debajo de rango, independientemente del nivel de HbA1c. Seleccionamos a todas las personas que cumplían nuestros criterios de elegibilidad al inicio del estudio.

10.5. Tipo de muestreo

Se incluyó a todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión al inicio del estudio, por lo que se trata de una muestra exhaustiva y no se aplicó técnicas de muestreo.

10.6. Variables

En el Cuaderno de recogida de datos (CRD) quedan reflejadas las variables explicativas y las variables respuesta del estudio, incluyendo las correspondientes a ambos periodos de tiempo del mismo (Anexo 3).



10.6.1. Variables explicativas

Se exponen las variables explicativas utilizadas del estudio en la tabla 21.

Tabla 21. Variables explicativas del estudio		
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre, Mujer
Renta Anual	Cualitativa	<18.000€; 18.000-99.999€, >100.000€
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Cuantitativa discreta	Metros
IMC	Cualitativa	Bajo peso-normopeso, Sobrepeso, Obesidad
Años de evolución de la DM	Cuantitativa discreta	Años
Alteración cociente albúmina-creatinina	Cualitativa dicotómica	Si, No
Retinopatía	Cualitativa dicotómica	Si, No
Neuropatía	Cualitativa dicotómica	Si, No
Pie diabético	Cualitativa dicotómica	Si, No
Cardiopatía	Cualitativa dicotómica	Si, No
Accidente cerebrovascular	Cualitativa dicotómica	Si, No
Arteripatía periférica	Cualitativa dicotómica	Si, No
Ingreso por hiperglucemia previo a uso de cualquier dispositivo isCGM	Cualitativa dicotómica	Si, No
Ingreso por hipoglucemia previo a uso de cualquier dispositivo isCGM	Cualitativa dicotómica	Si, No
Tiempo de uso de FSL anterior a T0	Cuantitativa discreta	Meses
Tipo de dispositivo (T0 y T1)	Cualitativa dicotómica	Lector, Smartphone
Tipo de tratamiento (T0 y T1)	Cualitativa	Premezcla, Bolo-basal fijo, Bolo-basal flexible, Terapia de infusión subcutánea continua de insulina
Dosis insulina basal diaria (T0 y T1)	Cuantitativa discreta	Unidades internacionales (IU)

10.6.2. Variables respuesta

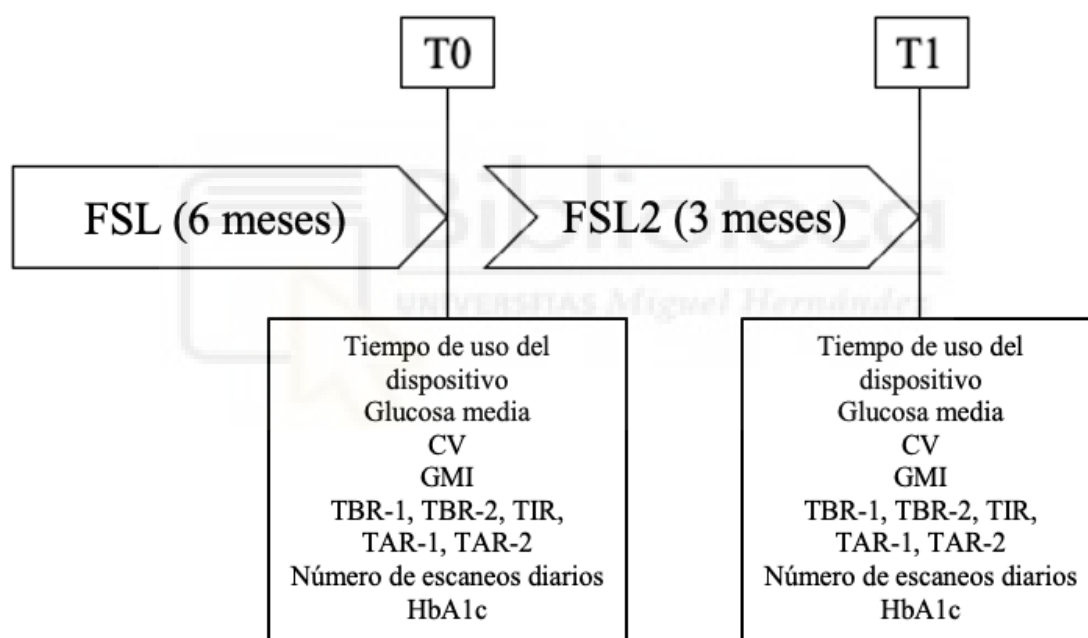
Se exponen las variables respuesta utilizadas del estudio en la tabla 22.

Tabla 22. Variables respuesta del estudio		
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Tiempo en que el dispositivo de FreeStyle Libre/FreeStyle Libre 2 está activo	Cuantitativa continua	Porcentaje
Media de número de escaneos diarios	Cuantitativa discreta	Numérica
Glucosa media	Cuantitativa discreta	mg/dL
Indicador de gestión de la glucosa	Cuantitativa continua	Numérica
Coefficiente de variación	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo por encima de rango o hiperglucemia en nivel 2 (TAR-2)	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo por encima de rango o hiperglucemia en nivel 1 (TAR-1)	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo en rango (TIR)	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo por debajo de rango o hipoglucemia en nivel 1 (TBR-1)	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo por debajo de rango o hipoglucemia en nivel 2 (TBR-2)	Cuantitativa continua	Porcentaje
HbA1c	Cuantitativa continua	Porcentaje
Participantes con TIR>70%	Cuantitativa discreta	Numérica
Participantes con TBR-1<4%	Cuantitativa discreta	Numérica
Participantes con TBR-2<1%	Cuantitativa discreta	Numérica
Participantes con TIR>70% y TBR-1<4%	Cuantitativa discreta	Numérica

10.7. Características del seguimiento

Se midieron las variables en un punto temporal inicial (T0), después de que el participante hubiera estado utilizando el FSL durante al menos seis meses, y de nuevo tres meses después de que el participante hubiera cambiado al FSL2 (T1), como se muestra en la figura 18. Se analizaron las variables para la población total y en el subgrupo de participantes con tratamiento de bolo basal fijo.

Figura 18. Línea temporal del estudio



CV: coeficiente de variación; GMI: indicador de gestión de glucosa; FSL: FreeStyle Libre; FSL2: FreeStyle Libre 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1; TAR-2: tiempo por encima de rango en nivel 2; TBR-1: tiempo por debajo de rango en nivel 1; TBR-2: tiempo por debajo de rango en nivel 2; TIR: tiempo en rango.

Las variables respuesta primarias fueron el tiempo por debajo de 70 mg/dl (<3,9 mmol/L, tiempo por debajo de rango en nivel 1, TBR-1) y el tiempo por debajo de 54 mg/dl (<3,0 mmol/L, tiempo por debajo de rango en nivel 2, TBR-2), medidos como porcentajes del tiempo total. Las variables respuesta secundarias fueron el tiempo

transcurrido entre 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/L, tiempo en rango, TIR), el tiempo por encima de 180 mg/dl ($>10,0$ mmol/L, tiempo por encima de rango en nivel 1, TAR-1) y el tiempo por encima de 250 mg/dl ($>13,9$ mmol/L, tiempo por encima de rango en nivel 2, TAR-2), todos ellos medidos como porcentajes del tiempo total; y el indicador de gestión de la glucosa (GMI), la HbA1c y la CV, todos ellos medidos como porcentajes.

Se recogieron estas variables a través de la plataforma LibreView versión 3.10²⁵⁰, que Abbott Diabetes Care creó junto con los dispositivos para la descarga y gestión de los datos que miden. Se registraron los valores medios de los últimos 14 días de uso, según las recomendaciones de la ATTD de 2019¹⁸⁴. De acuerdo con la práctica clínica habitual, cuando los participantes empezaron a usar el FSL y cuando cambiaron al FSL2, una enfermera les enseñó a usar el dispositivo, activó las alarmas y las ajustó a un límite mínimo de 70 mg/dl (para el FSL2), y les explicó cómo usar las alarmas, cómo interpretar los datos y cómo reaccionar ante ellos.

Las variables explicativas fueron sexo, edad, índice de masa corporal, renta anual, presencia de alteración en el cociente albúmina-creatinina, cardiopatía, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, retinopatía, neuropatía y pie diabético, duración de la diabetes (años) y tiempo de uso de FSL anterior a T0 (meses). Se obtuvieron estas variables de las historias clínicas y se registraron los valores en el momento más próximo al inicio del FSL2. También se estableció si los participantes habían sido ingresados en el hospital por hiperglucemia o hipoglucemia antes de empezar a utilizar cualquier dispositivo isCGM. Además, para cada punto temporal (T0 y T1), se recogió de los historiales médicos el tipo de tratamiento y la dosis total de insulina basal en unidades internacionales (UI). Por último, se obtuvo el tipo de dispositivo utilizado para escanear el sensor y el número medio de escaneos diarios de la plataforma LibreView versión 3.10 (Abbott Diabetes Care).

10.8. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo calculando frecuencias para las variables cualitativas; y valores mínimo, máximo y medio con la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Para evaluar los cambios en los tratamientos y las dosis de T0 a T1, se calculó el coeficiente de concordancia kappa para las variables cualitativas y el coeficiente de correlación intraclase (ICC) para las variables cuantitativas.

La distribución normal en las variables cuantitativas se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que las variables no mostraban normalidad, los cambios de T0 a T1 se evaluaron mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras apareadas, mostrando el valor medio (desviación estándar) y las medianas (rango intercuartílico). Las diferencias porcentuales entre T0 y T1 se evaluaron mediante la prueba de McNemar para variables dicotómicas. Para determinar qué factores estaban asociados a los cambios en las variables de respuesta, se calcularon las variables delta como la diferencia de valores entre T1 y T0, y se ajustaron modelos lineales con el sexo, la edad, el IMC, la renta anual, el tiempo con diabetes y la HbA1c basal. Se comprobó la homocedasticidad y la normalidad mediante gráficos de residuos. Para estos análisis, se utilizó SPSS v.28 y R v.4.0.2.

10.9. Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de ética de la investigación y medicamentos de Elda (CEIM) con código PI2020/37, solicitando la exención de consentimiento informado al trabajar con historias clínicas (Anexo 1). También se presentó a la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández, obteniendo el Índice de Responsabilidad en Investigación Universitaria de la Universidad Miguel Hernández de Elche con código 221127195041 (Referencia DMC.AGP.01.22) (Anexo 2).

El estudio cumple las salvaguardas éticas de la Declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores; así como la legislación española y europea sobre la investigación clínica y la protección de datos. Además, todos los datos recogidos para este estudio han sido tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos de carácter personal.





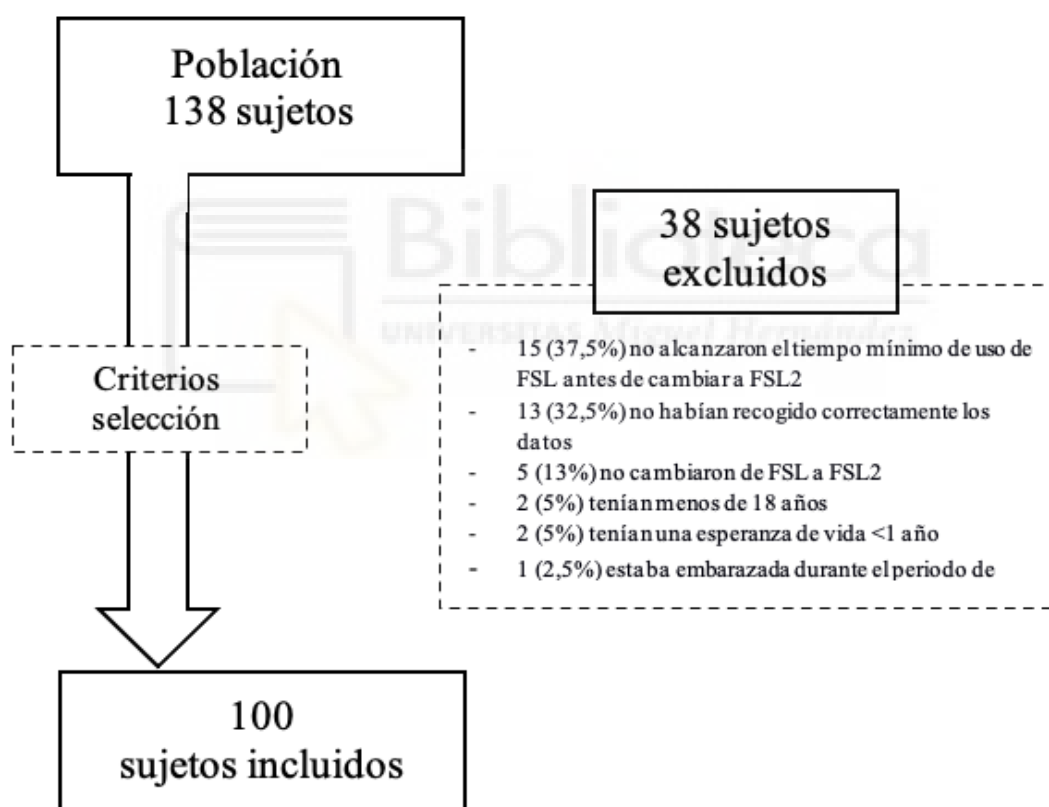


RESULTADOS

11. RESULTADOS

A 1 de diciembre de 2020, 138 personas tratadas en la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Juan de Alicante utilizaban el FSL y tenían previsto cambiar al FSL2. De estas personas, 100 cumplían nuestros criterios de elegibilidad y se incluyeron en el estudio, excepto para la HbA1c, cuyos valores estaban disponibles para 85 participantes. Los motivos de exclusión se muestran en la figura 19.

Figura 19. Población de estudio



La edad media de la población era de $43,8 \pm 13,8$ años, y el 60% de los participantes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de $20,6 \pm 13,6$ años. En la tabla 23 se muestran otras características de la muestra.

Tabla 23. Características de la población (n = 100)

Variables explicativas	Medición*
Sexo	
Hombre	60 (60%)
Mujer	40 (40%)
Edad en años, media (SD)	43.8 (13.8)
IMC	
Bajo peso/Normopeso	52 (52%)
Sobrepeso	32 (32%)
Obesidad	16 (16%)
Renta anual	
< 18.000 euros	11 (11%)
18.000–99.999 euros	52 (52%)
≥ 100.000 euros	37 (37%)
Años de evolución de DM, media (SD)	20.6 (13.6)
Complicaciones microvasculares	
Alteración cociente albúmina-creatinina	1 (1%)
Retinopatía	29 (29%)
Neuropatía	8 (8%)
Pie diabético	2 (2%)
Complicaciones macrovasculares	
Cardiopatía	8 (8%)
Accidente cerebrovascular	1 (1%)
Arteriopatía periférica	2 (2%)
Ingreso por hiperglucemia previo a uso de isCGM	
No	67 (67%)
Si	33 (33%)
Ingreso por hiperglucemia previo a uso de isCGM	
No	99 (99%)
Si	1 (1%)
Tipo de dispositivo (igual en T0 y T1)	
Lector	4 (4%)
Smartphone	96 (96%)
Tiempo de uso FSL previo T0 en meses, media (Rango)	124.6 (59-232)
Tipo de tratamiento en T0	
Premezcla	2 (2%)
Bolo-basal fijo	71 (71%)
Bolo-basal flexible	22 (22%)
Terapia ICSI	5 (5%)
Tipo de tratamiento en T1	
Premezcla	2 (2%)
Bolo-basal fijo	72 (72%)
Bolo-basal flexible	21 (21%)
Terapia ICSI	5 (5%)
Porcentaje de cambio TIR > 5%	58 (58%)
Porcentaje de cambio TIR > 10%	48 (48%)

*Las medidas se expresan en número de participantes y porcentaje, salvo que se especifique lo contrario

IMC: índice de masa corporal; isCGM: monitorización continua de glucosa escaneada intermitente; ICSI: infusión subcutánea continua de insulina; SD: desviación estándar; T0: después de uso de FreeStyle Libre al menos seis meses; T1: después de tres meses de uso de FreeStyle Libre 2.

Se encontró una alta concordancia entre T1 y T0 en cuanto al tipo de tratamiento (κ 0,932; $p < 0,001$) y la dosis total de insulina basal (ICC 0,939; IC del 95%: 0,912 a 0,958), lo que muestra que no hubo cambios significativos en estas variables de T0 a T1. Sin embargo, la concordancia entre el número de exploraciones en T1 y T0 fue baja (ICC 0,313; IC del 95%: 0,161 a 0,449), lo que sugiere un cambio significativo. El análisis completo se muestra en las tablas 25 y 26.

Tabla 25. Cambio en el tipo de tratamiento con FreeStyle Libre (T0) y FreeStyle Libre 2 (T1)

	Premezcla		Bolo basal fijo		Bolo basal ratios		Terapia ISCI		Kappa p-valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Premezcla	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,932
Bolo basal fijo	0	0,0%	70	98,6%	1	1,4%	0	0,0%	< 0,001
Bolo basal ratios	0	0,0%	2	9,1%	20	90,9%	0	0,0%	
Terapia ISCI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	100,0%	

Tabla 26. Cambio en dosis total insulina basal y número de escaneos con FreeStyle Libre (T0) y FreeStyle Libre 2 (T1)

	n	Media	DE	CCI	CI 95%
Dosis total insulina basal T0	100	27,9	15,2	0,939	(0,912-0,958)
Dosis total insulina basal T1	100	27,1	16,8		
Media escaneos T0	100	11,4	7,2	0,313	(0,161-0,449)
Media escaneos T1	100	14,5	12,6		

Se analizaron los resultados del tratamiento en T0 y T1, como se muestra en la tabla 24. Se observó una reducción del TBR de T0 a T1: del 4,3% al 3,6% ($p=0,020$) para el TBR-1; y del 1,5% al 0,6% ($p < 0,001$) para el TRB-2. También se observó un aumento del TIR, del 61,1% al 65,7% ($p < 0,001$); una disminución del TAR-1, del 24,3% al 22,2% ($p=0,002$); una reducción del CV, del 36,5% al 34,8% ($p=0,004$); y una disminución de la glucosa media, de 159mg/dl a 156mg/dl ($p=0,047$); y del GMI, del 7,1% al 7,0% ($p=0,044$). Además, hubo un aumento de T0 a T1 en el número de pacientes con

TIR > 70%, de 29% a 43% ($p=0,009$); y en el de pacientes con TBR-1 < 4%, de 48% a 60% ($p=0,043$). El tiempo de uso del dispositivo aumentó del 91,4% al 94,1% ($p=0,012$) y el número de escaneos aumentó de 11,4 a 14,5 ($p=0,041$).

Tabla 24. Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP) y Hemoglobina glicosilada (HbA1c) con FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) (n=100)

	Punto de tiempo T0		Punto de tiempo T1		p-valor ¹
	Media (SD)	Mediana (IQR)	Media (SD)	Mediana (IQR)	
Número de escaneos	11.4 (7.2)	10 (6-15)	14.5 (12.6)	12 (7-18)	0.041
Dosis insulina basal total	27.9 (15.2)	24 (17-36)	27.1 (16.8)	22 (16-36)	0.009
Tiempo de uso del dispositivo (%)	91.4 (10.3)	96 (84-100)	94.1 (8.6)	99 (91-100)	0.012
Glucosa media (mg/dL)	159.0 (27.6)	153 (142-170)	156.0 (27.5)	150 (138-171)	0.047
GMI (%)	7.1 (0.7)	7 (6-8)	7.0 (0.7)	7 (6-8)	0.044
CV (%)	36.5 (7.3)	35 (31-41)	34.8 (7.5)	33 (30-38)	0.004
TAR-2 (%)	8.9 (10.7)	6 (3-11)	7.9 (10.0)	4 (2-11)	0.072
TAR-1 (%)	24.3 (8.9)	22 (18-29)	22.2 (10.0)	22 (16-28)	0.002
TIR (%)	61.1 (15.2)	64 (51-72)	65.7 (16.1)	67 (56-79)	<0.001
TBR-1 (%)	4.3 (3.8)	4 (1-6)	3.6 (4.0)	3 (1-5)	0.020
TBR-2 (%)	1.5 (2.6)	0 (0-2)	0.6 (1.6)	0 (0-1)	<0.001
HbA1c (%)*	7.4 (0.8)	7 (6-8)	7.3 (0.7)	7 (6-8)	0.053

Número de pacientes con cambio en el Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP) con FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) (n=100)

	n (%)	n (%)	p-value ²
TIR > 70%	29 (29%)	43 (43%)	0.009
TBR-1 < 4%	48 (48%)	60 (60%)	0.043
TBR-2 < 1%	7 (7%)	14 (14%)	0.118
TIR > 70% y TBR-1 < 4%	18 (18%)	27 (27%)	0.108

*Basado en mediciones de 85 participantes

¹ Prueba Wilcoxon para muestras pareadas

² Test McNemar

IQR: rango intercuartílico; CV: coeficiente de variación; GMI: indicador de gestión de glucosa; SD: desviación estándar; TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1; TAR-2: tiempo por encima de rango en nivel 2; TBR-1: tiempo por debajo de rango en nivel 1; TBR-2: tiempo por debajo de rango en nivel 2; TIR: tiempo en rango.

Sin embargo, no mostraron cambio significativos en las variables TAR-2 y HbA1c; así como tampoco hubo cambios significativos en el número de pacientes con TBR-2 < 1%, y en el de número de pacientes con TIR > 70% y TBR-1 < 4%. También se observó

un cambio en TIR>5% en 58 (58%) participantes y un cambio en TIR>10% en 48 (48%) participantes, como se muestra en la tabla 24.

Posteriormente, se evaluaron los factores asociados a los cambios en las variables respuesta de T0 a T1 mediante modelos lineales multivariantes con las variables explicativas, tal y como se muestra en la tabla 27. Se encontró una asociación significativa con un coeficiente de 1,42 entre la HbA1c basal y la CV, de forma que las personas con menor HbA1c basal presentaron mayores reducciones de la CV, aunque esta tendencia dejó de ser significativa a partir de un nivel de HbA1c de aproximadamente el 8% (Figura 20). También se observó una asociación significativa entre la edad y la diferencia de TAR-1 con un coeficiente de 0,11, lo que indica que por cada año adicional de edad se producía una reducción media del 0,11%. Esta asociación fue significativa a partir de los 40 años aproximadamente (Figura 21). La tercera asociación significativa fue entre la edad y la TIR, con un coeficiente de 0,23, lo que indica que por cada año adicional de edad, se produjo un aumento medio del 0,23% en la TIR. Esta asociación fue significativa a partir de los 38 años de edad (Figura 22). No hubo factores asociados para las restantes métricas CGM. Las asociaciones de los modelos lineales son débiles, con R² entre el 3% y el 8%.

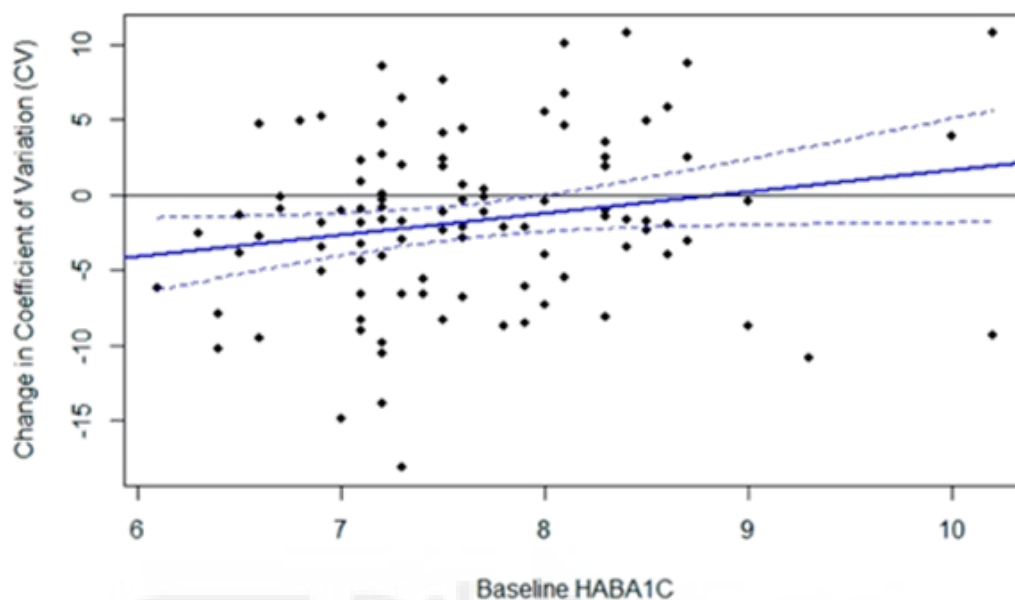
Tabla 27. Factores asociados con cambio en las variables respuesta*

	Variable respuesta		
	CV	TAR-1	TIR
Edad	NS	-0.11	0.23
HbA1c basal	1.42	NS	NS
Intercepción	-12.56	2.82	-5.44
R²	0.03	0.03	0.08

*No hubo asociaciones significativas para las variables respuesta tiempo de uso del dispositivo, tiempo por debajo de rango en nivel 1 y 2, hemoglobina glicosilada; ni para las variables explicativas sexo, índice de masa corporal, renta anual o años de evolución de DM

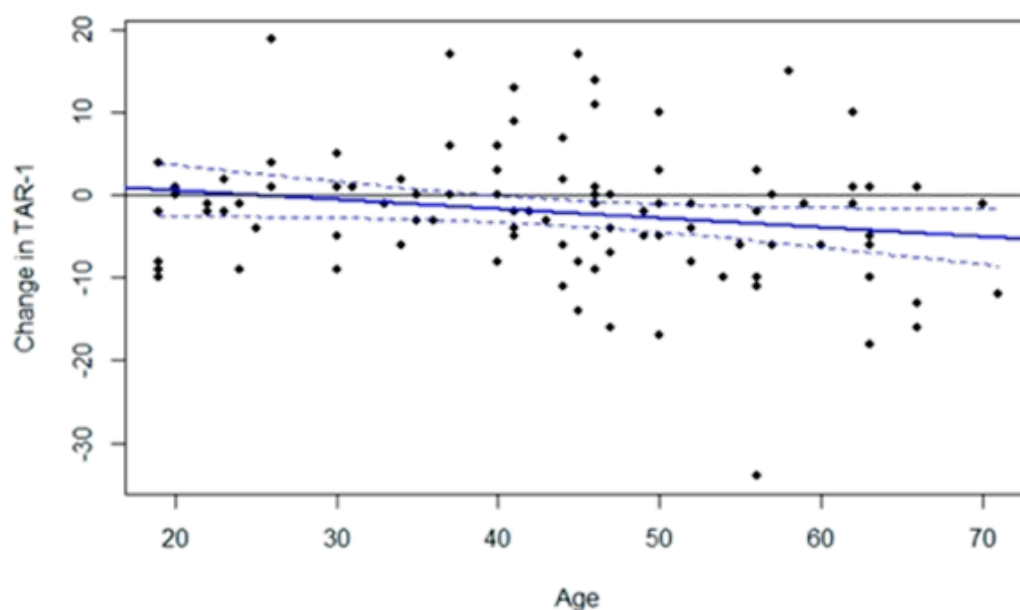
CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glicosilada; NS: no significativo en el modelo multivariable; TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1; TIR: tiempo en rango.

Figura 20. Asociación entre la hemoglobina glicosilada basal y el coeficiente de variación



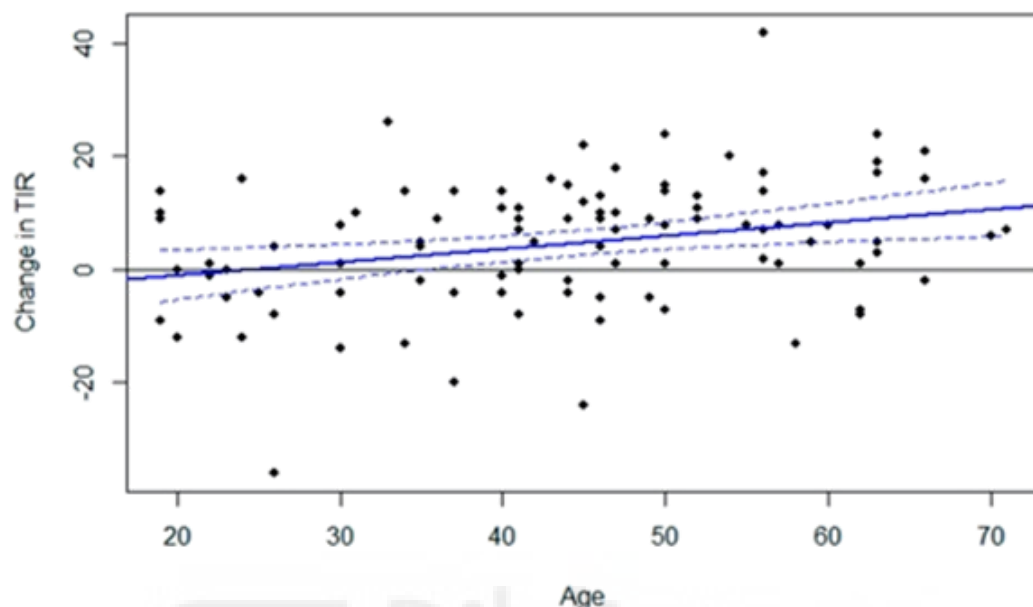
CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glicosilada

Figura 21. Asociación entre la edad y tiempo por encima de rango en nivel 1



TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1

Figura 22. Asociación entre la edad y tiempo en rango



TIR: tiempo en rango

Por último, se evaluaron los resultados del tratamiento en T0 y T1 en el subgrupo de tratamiento con bolo basal fijo, como se muestra en la tabla 28. Se observó una reducción del TBR-2 del 1,4% al 0,5% ($p < 0,001$). También se observó un aumento del TIR, del 61,8% al 67,0% ($p < 0,001$); una disminución del TAR-1, del 24,1% al 21,7% ($p = 0,002$); una reducción de la glucosa media, de 158,4mg/dl a 154,1mg/dl ($p = 0,009$); y una disminución del GMI, del 7,1% al 7,0% ($p = 0,006$). Sin embargo, el TBR-1, el TAR-2, la CV, la HbA1c, el número de escaneos, el tiempo de uso del dispositivo y la dosis total de insulina basal no mostraron cambios significativos.

Tabla 28. Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) con FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) en subgrupo de pacientes con tratamiento bolo-basal fijo (n=70).

	Punto de tiempo T0		Punto de tiempo T1		p-value ¹
	Media (SD)	Mediana (IQR)	Media (SD)	Mediana (IQR)	
Número de escaneos	11.2 (6.9)	9 (6-15)	14.6 (13.7)	12 (7-18)	0.162
Dosis insulina basal total (IU)	27.2 (15.5)	23 (17-34)	26.3 (17.1)	21 (14-35)	0.048
Tiempo de uso del dispositivo (%)	91.7 (10.4)	97 (84-100)	93.8 (8.7)	98 (91-100)	0.099
Glucosa media (mg/dL)	158.4 (27.1)	152 (142-170)	154.1 (26.1)	149 (137-171)	0.009
GMI (%)	7.1 (0.6)	7 (6-8)	7.0 (0.6)	7 (6-8)	0.006
CV (%)	36.1 (7.2)	35 (31-40)	34.4 (7.6)	33 (30-37)	0.028
TAR-2 (%)	8.5 (10.8)	5 (2-9)	7.2 (8.8)	4 (1-9)	0.046
TAR-1 (%)	24.1 (8.5)	22 (17-29)	21.7 (10.5)	22 (15-28)	0.002
TIR (%)	61.8 (15.1)	65 (51-74)	67.0 (15.8)	68 (57-80)	<0.001
TBR-1 (%)	4.2 (3.7)	4 (1-6)	3.7 (4.0)	3 (1-4)	0.180
TBR-2 (%)	1.4 (2.5)	0 (0-2)	0.5 (1.3)	0 (0-1)	<0.001
HbA1c (%)*	7.4 (0.7)	7 (6-8)	7.2 (0.7)	7 (6-8)	0.026

*Basado en mediciones de 59 participantes

¹ Prueba Wilcoxon para muestras pareadas. p-valor significativo < 0.025 (ajuste Bonferroni)

IQR: rango intercuartílico; IU: unidades internacionales; CV: coeficiente de variación; GMI: indicador de gestión de glucosa; SD: desviación estándar; TAR-1: tiempo por encima de rango en nivel 1; TAR-2: tiempo por encima de rango en nivel 2; TBR-1: tiempo por debajo de rango en nivel 1; TBR-2: tiempo por debajo de rango en nivel 2; TIR: tiempo en rango.



DISCUSIÓN

12. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio de investigación mostraron que el uso de un sistema isCGM con alarmas en comparación con un sistema isCGM sin alarmas redujo significativamente el TBR-1 y el TBR-2 en personas con diabetes mellitus tipo 1. Asimismo, se observó un aumento significativo del TIR, obteniéndose, además, un cambio en TIR>5% en el 58% de los participantes, y un cambio en TIR>10% en el 48% de ellos. Todo ello, ha permitido que con el uso de isCGM con alarmas se produzca un aumento en el porcentaje de pacientes con TIR>70% y en el de TBR-1 <4% de forma significativa.

En el caso del resto de variables glucométricas, el uso de un sistema isCGM con alarmas en comparación con uno sin alarmas se asoció significativamente con una reducción del TAR-1, el CV, la glucosa media y el GMI. Por ello, tanto con estos datos junto con los previos, se puede establecer que el FSL2 ayudó a los usuarios a controlar mejor sus niveles de glucosa utilizando las métricas recomendadas por la ATTD¹⁸⁴. Sin embargo, no se obtuvo un cambio significativo en el TAR-2, ni en el valor de HbA1c.

Por otro lado, en nuestro estudio no hubo cambios significativos en el tipo de tratamiento ni en la dosis de insulina basal de T0 a T1, por lo que éstos no actuaron como factores de confusión de los resultados. Este hecho, junto con la similitud de los mismos a otros estudios previos²⁵⁶⁻²⁵⁸, pensamos que estos resultados podrían ser válidos y representativos de la práctica clínica real.

Características demográficas

Las características demográficas de los participantes de nuestro estudio son semejantes a otros estudios. Se observa una predominancia en cuanto al sexo masculino con un 60% de los sujetos de la muestra, similar a la población en estudio de Oriot et al.²⁵⁸ en el que el 57,5% de los sujetos eran varones, y ligeramente superior al obtenido en el estudio de Stimson et al.²⁵⁶, con una diferencia más estrecha, y correspondiendo a varones el 51% de la muestra. Contrariamente a nuestros resultados, se observa en el estudio de Boscari et al.²⁵⁷ una predominancia femenina, suponiendo el 55,5% de la muestra.

Esta distribución, además, es concordante con los resultados de prevalencia en estudios realizados en España donde, a partir de los 15 años de edad, se observa, un predominio de diabetes mellitus tipo 1 en varones^{22,28,29}, no observada en rangos de edad menores^{27,30}. Este hecho, puede ser debido a un aumento de la incidencia en varones a partir de esta edad²⁷⁻²⁹.

Del mismo modo, respecto a la edad media nuestra población tiene 43,8 años, muy semejante al promedio obtenido en el estudio de Stimson et al.²⁵⁶ con una media de 43 años. Sin embargo, se trata de una población más joven al compararla con la presente en el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ con una media de edad de 58,2 años; y más envejecida al compararla con la de Boscari et al.²⁵⁷ con una media de 33,7 años.

Características clínicas

En cuanto a las características clínicas, concretamente el IMC, en nuestro estudio predominan los pacientes con bajo peso o normopeso, correspondiente a un 52% de los sujetos seguidos, posteriormente, de los pacientes con sobrepeso con un 32%. En el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ la distribución era similar, con una prevalencia mayor de pacientes con bajo peso o normopeso con un 41,7%, aunque ligeramente más obesos con un 29% de los sujetos respecto a sobrepeso con un 28% de los mismos. En cuanto al resto de estudios, y aunque no se distribuye por categorías, en el estudio de Boscari et al.²⁵⁷ se establece un promedio de IMC de 24,6, lo que supondría normopeso; mientras que en Stimson et al.²⁵⁶ la media se sitúa en 27,5, siendo, por tanto, pacientes con sobrepeso, y suponiendo un aumento de esta variable en comparación al resto de estudios.

El sobrepeso-obesidad en España presenta una prevalencia elevada, situándose en el 53% de la población²⁵⁹. Éste, además, se ha establecido como un factor de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, presentándose en la mayoría de pacientes que presentan esta enfermedad¹⁴. Sin embargo, y en base a nuestros resultados, concordantes con otros estudios como Gómez-Peralta et al.²⁶⁰ se ha observado la existencia de un aumento de la prevalencia de sobrepeso y/o obesidad también en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Existen múltiples causas para la explicación de este hecho, como la ganancia de peso por el tratamiento con insulina o el hiperinsulinismo generado por el propio tratamiento, entre otros²⁶¹. Es por ello, que a la hora de abordar a estos pacientes

se han establecido propuestas de terapias asociadas a la insulina encaminadas a la reducción de peso²⁶².

Respecto al tiempo de evolución de la diabetes mellitus, nuestra población tiene una media de 20,6 años. Se trata, por tanto, de un tiempo de evolución inferior al compararlo al obtenido por Boscari et al.²⁵⁷ con una media de 21,6 años; al de Stimson et al. con un valor medio de 22 años; así como de Oriot et al.²⁵⁸ con un promedio de 25 años. Del mismo modo, también observamos en nuestros resultados niveles más bajos de HbA1c con FSL: 7,4% (57mmol/mol), en comparación con el 8,1% (65mmol/mol) de Oriot et al.²⁵⁸, el 7,7% (60mmol/mol) de Boscari et al.²⁵⁷, y el 7,6% (60mmol/mol) de Stimson et al.²⁵⁶ Estas diferencias podrían explicarse por el tipo de población de cada estudio ya que Oriot et al.²⁵⁸ seleccionó sujetos con un evento de hipoglucemia grave, miedo a la hipoglucemia y/o falta de percepción de la misma. Este hecho, podría conllevar un tratamiento insulínico menos intensivo para evitar estos eventos y, con ello, que la HbA1c basal fuese superior. Sin embargo, en el resto de estudios incluyendo el nuestro^{256,257}, no se utilizaron unos criterios tan restrictivos.

Las complicaciones microvasculares en los participantes de nuestro estudio son menos frecuentes respecto a otros estudios. Se observa una presencia de retinopatía del 29%, similar a la obtenida en la población en el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ aunque ligeramente inferior la establecida en los estudios de prevalencia donde la establecen en el 35% entre los pacientes con diabetes entre los 20 y 79 años^{39,40}. En cuanto a la neuropatía, en nuestro estudio se ha obtenido una prevalencia del 8%, muy inferior a la obtenida en el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ con un 36,1%, y también a los estudios de prevalencia que la sitúan alrededor del 30%⁵³. Finalmente, la nefropatía diabética se ha presentado en el 1% de nuestros pacientes, representando en el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ el 26,9%, situándose dentro del rango de los estudios de prevalencia, donde oscila entre el 20-40%^{48,49}.

Al analizar estos resultados, existen múltiples causas que podrían justificar estas diferencias. En primer lugar, la retinopatía es una complicación que suele desarrollarse con un menor tiempo de evolución de la enfermedad al compararla con la nefropatía y la retinopatía^{33,40,53}. Este hecho, junto a la condición de que en nuestro estudio se ha considerado la nefropatía con una alteración en la albuminuria, sin valor del filtrado

glomerular, podría explicar nuestra baja prevalencia de complicaciones respecto a otros estudios. Por otro lado, respecto a las diferencias con la población de Oriot et al.²⁵⁸ éstas podrían deberse a la menor edad media de nuestra población junto con un menor tiempo de evolución de la diabetes.

Del mismo modo, las complicaciones macrovasculares en los participantes de nuestro estudio también son menos frecuentes en comparación a otros estudios, estando presentes en un 11% de la población, siendo la causa principal la cardiopatía con un 8%, seguida de la arteriopatía periférica con un 2% y el accidente cerebrovascular con un 1%. Estos datos difieren con los obtenidos por Oriot et al.²⁵⁸ donde la prevalencia de complicaciones macrovasculares se sitúa en el 25,9%. Estas discrepancias, al igual que en el caso de las complicaciones microvasculares, podría deberse a la menor edad media de nuestra población junto con un menor tiempo de evolución de la diabetes; así como a la menor HbA1c basal en nuestros pacientes, pues se ha determinado que cada 1% de aumento de la HbA1c, supone un aumento del riesgo adicional de enfermedad cardiovascular⁷³. A pesar de ello, sería interesante, analizar otros factores de riesgo como la hipertensión arterial o el tabaquismo, que también podrían ser determinantes en la aparición de estas diferencias.

Tratamiento

En cuanto al tipo de tratamiento, en nuestro estudio predominan los pacientes con múltiples dosis de insulina con un 95% de los sujetos, mientras que la terapia ICSI representa únicamente el 5%. En el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ la distribución era similar, con una prevalencia de múltiples dosis de insulina con 90,7%, aunque ligeramente más sujetos con terapia ICSI con un 9,3% de los mismos. Respecto a los estudios de Stimson et al.²⁵⁶ y Boscari et al.²⁵⁷, aunque la terapia de múltiples dosis de insulina continúa siendo el tratamiento principal, con una proporción de 72,2% y 68,4%, respectivamente, la terapia ICSI adquiere un mayor valor alcanzando el 27,8% en el caso de Stimson et al.²⁵⁶ y 31,6% en el caso de Boscari et al.²⁵⁷

Por otro lado, respecto a la dosis de insulina basal, en nuestro estudio se observó una media de 27,9UI por paciente/día (0,37UI/kg/día) durante el uso de FreeStyle Libre, reduciéndose, de forma significativa, durante el uso de FreeStyle Libre 2 hasta una media

de 27,1UI (0,36UI/kg/día) por paciente/día. Estos datos, suponen un ligero aumento respecto a los obtenidos por Boscari et al.²⁵⁷ donde describen una media de insulina basal durante el uso de FreeStyle Libre de 0,32 UI/Kg/día. Sin embargo, no se describe la dosis de insulina administrada por los pacientes en los otros dos estudios^{256,258}.

Asimismo realizamos un estudio de concordancia entre T1 y T0 en cuanto al tipo de tratamiento (kappa 0,932; $p < 0,001$) y la dosis total de insulina basal (ICC 0,939; IC del 95%: 0,912 a 0,958). Se obtuvo una alta concordancia en ambos casos, lo que muestra que no hubo cambios significativos en estas variables de T0 a T1.

Uso de alarmas

En nuestro estudio, el uso de un sistema isCGM con alarmas se asoció con un aumento significativo en el número de escaneos diarios, pasando de un promedio de 11,4 a 14,5; resultando coherente con el presentado en otros estudios previos. En el caso Boscari et al.²⁵⁷ ésta es similar a la nuestra, obteniéndose un cambio promedio desde 9,6 a 13,4 escaneos al día. No obstante, la magnitud del cambio resulta diferente en los otros estudios, siendo éste menor: de 7,7 hasta 8,7 en el caso de Oriot et al.²⁵⁸ y de 8,3 hasta 9,0 en el caso de Stimson et al.²⁵⁶

En nuestro caso, además, realizamos un estudio de concordancia entre el número de exploraciones en T1 y T0 obteniendo un resultado bajo (ICC 0,313; IC del 95%: 0,161 a 0,449), lo que sugiere un cambio significativo.

Este aumento en la frecuencia de exploración puede ayudar a mejorar el control de glucosa, tal y como se ha probado en estudios sobre eficacia tanto de FSL^{227,232,233,263} como de FSL2²⁴⁵. Además, se ha observado una asociación directa significativa entre el número de escaneos diarios y el TIR, así como una asociación inversa significativa entre el número de escaneos y TAR, TBR, GMI y HbA1c^{256,258}. Todo ello, sin empeorar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento de la diabetes^{257,264}.

Existen múltiples explicaciones para este mayor número de escaneos diarios. En primer lugar, sería una consecuencia previsible de las alarmas. El propio sensor FSL2 y sus alarmas de alerta de hiperglucemia o hipoglucemia, advertiría al paciente de la

necesidad de escaneo para la confirmación de un valor de alerta. Por otro lado, estas alarmas podrían conseguir que los usuarios sean más conscientes de la fluctuación diaria de sus niveles de glucosa, generando un cambio en su comportamiento, pasando de realizar controles únicamente para el ajuste del tratamiento y evitar hipoglucemias a ser una parte más proactiva en el control de su enfermedad, escaneando con mayor frecuencia incluso cuando se encuentran en rango glucémico²⁵⁸. Finalmente, otro motivo sería la necesidad de escaneo ante la presencia de alarmas por pérdida de señal²⁵⁸. Sin embargo, este último sería menos probable, ya que este inconveniente supondría una disminución de satisfacción del paciente con el tratamiento.

Eficacia del sistema sistemas de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas en comparación con un sistema sin alarmas

Nuestros resultados han demostrado una reducción significativa de TBR-1 y TBR-2, lo que supone un menor tiempo donde el paciente se encuentra en hipoglucemia. Este hecho, tal y como se ha observado en estudios previo, podría conllevar una reducción de la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares¹¹⁰⁻¹¹², así como una disminución del riesgo de mortalidad tanto cardiovascular como por todas las causas¹¹³⁻¹¹⁵.

Del mismo modo, en nuestro estudio hemos obtenido un aumento significativo del TIR, lo que podría asociarse con beneficios clínicamente significativos para adultos con diabetes, demostrado previamente en varios estudios^{184,200,265}. Todo ello, además, se ha obtenido con una reducción de TAR-1, suponiendo una disminución del tiempo que el paciente permanece en hiperglucemia, situación que ha sido ampliamente descrita como un factor para el desarrollo complicaciones de la diabetes tanto agudas como crónicas, así como de morbi-mortalidad³¹⁻³⁴; pudiendo conllevar, por tanto, a una disminución de las mismas.

Todos estos resultados son coherentes con los cambios observados por Boscari et al.²⁵⁷ y Oriot et al.²⁵⁸ Sin embargo, existen diferencias en la magnitud del cambio: en comparación con los dos estudios anteriores, encontramos una menor reducción en TBR-1 y TBR-2, una mayor reducción en TAR-1 y un mayor aumento en TIR. Esto podría deberse a diferencias en las poblaciones: Boscari et al. incluyeron a personas con un

mayor riesgo y gravedad de hipoglucemia e hiperglucemia, mientras que los participantes en Oriot et al. tenían un mayor riesgo de hipoglucemia. Este hecho podría suponer, además, que en este último estudio, no se animara a los participantes a utilizar la alarma de hiperglucemia, lo que podría explicar la menor reducción del TAR-1 en comparación con nuestro estudio.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por Stimson et al.²⁵⁶, se observa una concordancia entre ambos, mostrando que FreeStyle Libre 2 se asocia con una reducción en TBR, la cual, además, se mantendría hasta los 12 meses de seguimiento. A pesar de ello, es difícil la comparación entre los resultados puesto que, en el estudio anterior, el TBR se encuentra como un valor agrupado, mientras que en nuestros datos se presenta subdividido en TBR-1 y TBR-2. Respecto al resto de variables glucométricas, existen diferencias. En el estudio de Stimson et al.²⁵⁶ se observa un aumento en TAR-2 y, más marcado, en TAR-1; junto con un aumento en la glucosa media. Además, no existe una diferencia significativa en el TIR. Con ello, se obtiene un aumento de la GMI. Todos estos resultados siguen una tendencia diferente a los obtenidos en nuestro estudio donde la reducción en TBR va asociada a una reducción en TAR-1 y TAR-2, así como a un aumento en TIR y una reducción de glucosa media y GMI. En cuanto a estas variables, nuestros datos estarían en concordancia con otros estudios de rtCGM²⁶⁶, donde se observan la misma tendencia en dichas variables. Es por ello, que sería interesante el análisis de nuestra población tras un periodo de un año de seguimiento para conocer su evolución con el tiempo y si ésta cambia con él.

En el estudio de Stimson et al.²⁵⁶ se observó una asociación significativa entre el número de exploraciones diarias con la mejora en TIR y en TAR. Este hecho podría ser una causa plausible de la diferencia entre los resultados de su estudio y el nuestro en dichos valores, puesto que, en nuestra población se ha alcanzado una media de 5,5 escaneos diarios más en comparación a la suya, permitiendo una mejora a pesar incluso de que, nuestra población, haya partido de un mayor control glucémico, con un mayor TIR y menor TAR basal. Otra posible causa es la “fatiga por alarmas”, generando una disminución de la atención del paciente pudiendo, finalmente, no responder a las mismas o finalizar el tratamiento; pudiendo reducir la eficacia del dispositivo con el tiempo^{241–244}.

Por otro lado, en base a nuestros resultados, no encontramos diferencias significativas en la HbA1c tras el cambio a un isCGM con alarmas. Este hecho, contrasta con los resultados obtenidos en el tiempo en hipoglucemia, la glucosa media o el GMI, donde se han alcanzado reducciones significativas. Debido a ello, la HbA1c podría considerarse una medida parcial de la exposición glucémica ya que no indica la duración ni la gravedad de la hipoglucemia, que otros estudios publicados han considerado indicadores de la eficacia del tratamiento^{31,266}. Es por ello, que sería necesario desarrollar mejores enfoques para el tratamiento clínico de la diabetes que incluyan patrones de exposición glucémica basados en medidas distintas de la HbA1c. A pesar de todo, en nuestro estudio la HbA1c muestra una tendencia en descenso, por lo que la ausencia de significación estadística podría deberse al menor tamaño de la muestra para la HbA1c.

Nuestros resultados en relación a la HbA1c son diferentes con los obtenidos en el estudio de Oriot et al.²⁵⁸ donde se obtiene una reducción significativa de la HbA1c a pesar incluso de no existir una diferencia significativa en la glucosa media y el GMI. Sin embargo, muestra una tendencia de ascenso en estos valores. Por otro lado, en el caso de los otros dos estudios, Stimson et al.²⁵⁶ muestra un aumento significativo en la glucosa media y el GMI; mientras que Boscari et al.²⁵⁷ no detectó una diferencia significativa en los niveles de glucosa media ni de GMI. Además, en ambos estudios, no analizan el cambio en la HbA1c tras el cambio del sistema isCGM al sistema con alarmas.

Respecto al CV, observamos una reducción media significativa tras el cambio a FSL2, similar a la reducción comunicada en Oriot et al.²⁵⁸ y ligeramente inferior a la reducción comunicada por Boscari et al.²⁵⁷. En el caso de Stimson et al.²⁵⁶ no se encontró una diferencia significativa en este parámetro. Además, en nuestro estudio, el CV con FSL fue ligeramente inferior en comparación a los otros estudios^{256–258}, lo que indica una menor variabilidad glucémica. Según estos resultados, los sistemas isCGM ayudan a los usuarios a mejorar los objetivos de control glucémico, incluidas las personas con diabetes tipo 1 que cumplen los objetivos TAR y TBR.

Comparación de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real con los sistemas de monitorización continua de glucosa intermitente

Por otra parte, los estudios publicados han demostrado que los rtCGM, en comparación con los isCGM, resultan en un 7,8% más de TIR, un 6,8% menos de TAR-1, un 6,1% menos de TAR-2, un 2,3% menos de TBR-1 y un 1,5% menos de TBR-2^{236,237,267,268}. Estos resultados se traducen en una reducción de las complicaciones crónicas, un mayor control glucémico y una reducción de la frecuencia y duración de los episodios hipoglucémicos, como se muestra en el estudio de Malahi et al.²⁶⁹ A pesar de ello, estos estudios se han realizado comparando un dispositivo rtCGM con un dispositivo isCGM sin alarmas, por lo que no es posible establecer si las mejoras obtenidas se deben a la conexión en tiempo real, a la función de alarmas de rtCGM o ambas²³⁷.

Basándonos en la evidencia y en los resultados del presente estudio, podemos concluir que la adición de alarmas en los sistemas isCGM podría mejorar los resultados del control glucémico, hecho que podría disminuir la diferencia de eficacia los dispositivos isCGM respecto a rtCGM. Es por ello, que sería de interés la realización de un estudio donde se comparara la eficacia de un dispositivo rtCGM con un dispositivo isCGM con alarmas para responder a esta cuestión, dando respuesta a si la mejora se debe al uso de alarmas o a la disponibilidad de valores en tiempo real^{237,267}.

Evaluación del coste

Los rtCGM han demostrado ser más costo-efectivos que los SMBG y generar un menor gasto sanitario²⁷⁰⁻²⁷². Por otro lado, algunos estudios han encontrado que los dispositivos isCGM son una opción más económica^{270,273,274}. Por este motivo, los sistemas isCGM pueden ser una opción a tener en cuenta a la hora de racionalizar el uso de dispositivos como primera elección en función de su coste y objetivos, aumentando las indicaciones de isCGM, por ejemplo, en personas con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina.

Análisis multivariante

En nuestro estudio, analizamos los factores asociados al cambio en las variables respuesta de T0 a T1 mediante modelos lineales multivariantes con las variables explicativas. En primer lugar, se encontró una asociación significativa entre el coeficiente de variación y la HbA1c basal. Este hecho permitiría establecer que, incluso, aquellos pacientes con buen control glucémico medido con la HbA1c pero que presentan un coeficiente de variación alterado, podrían beneficiarse del uso de un sistema isCGM con alarmas, reduciendo, de este modo, las fluctuaciones de glucemia que éstos pudieran presentar. Sin embargo, y en base a nuestros resultados, esta tendencia dejó de ser significativa a partir de un nivel de HbA1c de aproximadamente el 8%. Este hecho, podría deberse a que, en nuestra población, estos sujetos presentaban un mal control, encontrándose mayoritariamente en rango de hiperglucemia, y no presentando importantes fluctuaciones en sus niveles de glucemia. Para confirmarlo, sería interesante realizar un análisis de este grupo para conocer si existen diferencias significativas en el tiempo dedicado a cada tiempo glucémico en comparación con los sujetos con HbA1c menor a 8%.

Por otro lado, encontramos una asociación inversa significativa entre la edad y el cambio en el TAR-1, con una mejora añadida por cada año adicional a partir de los 40 años. En la actualidad, en aquellos pacientes mayores y/o con fragilidad, las pautas de para el control glucémico sugieren que se han de buscar unos objetivos de HbA1c más altos, suponiendo un control glucémico menos estricto ^{31,194,195}. Este hecho podría conllevar a un aumento del tiempo en hiperglucemia. De ahí, la importancia de poder utilizar los dispositivos isCGM para un mayor control de este tiempo.

Del mismo modo, se encontró una asociación directa significativa entre la edad y el cambio en el TIR, con un aumento añadido por cada año adicional a partir de los 38 años. Este es un hecho importante, puesto que ha sido demostrado que un incremento del 10% del tiempo en rango se asocia con una reducción de entre un 0,5-0,8% de la HbA1c; así como incrementos de tan solo un 5% en el tiempo en rango ya supone beneficios clínicos significativos para las personas con DM¹⁸⁴.

Las asociaciones encontradas entre la edad tanto con TIR como con TAR-1 demuestran que las nuevas tecnologías para el control de la glucemia son eficaces en las personas mayores, confirmando la mejora de las variables glucémicas comunicada para esta población en estudios anteriores^{210,265}. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una asociación entre la edad y el TBR. Es por ello, que sería importante la realización de un estudio posterior donde se analizara la influencia de la edad con este tiempo, puesto que la hipoglucemia es particularmente común en personas mayores con diabetes.

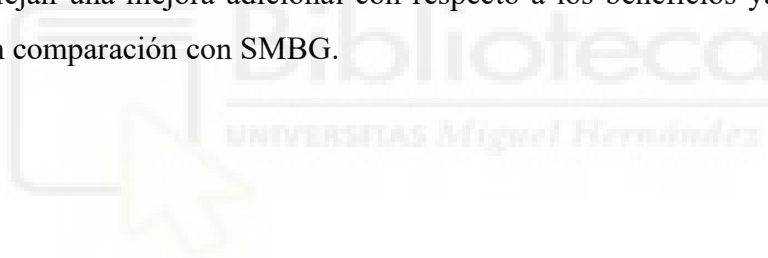
Análisis subgrupo tratamiento con bolo basal fijo

Los resultados en el análisis del subgrupo de tratamiento bolo-basal fijo mostraron que el uso de un sistema isCGM con alarmas en comparación con un sistema isCGM sin alarmas redujo significativamente el TBR-2 en personas con diabetes mellitus tipo 1. Además, se observó un aumento significativo del TIR, junto con una reducción significativa del TAR-1, TAR-2 y la glucosa media. Asimismo, conllevó a una reducción significativa del CV y del GMI. Sin embargo, y al contrario que éste grupo, en el análisis del subgrupo bolo-basal fijo se obtuvo una reducción significativa de la HbA1c, mientras que no se obtuvo un cambio significativo en el TBR-1.

Nuestros resultados son coherentes con los cambios observados en el análisis del grupo al completo. Se observa un cambio en TBR-2, CV y GMI con una magnitud análoga entre ambos. Además, en el caso de las variables TIR, TAR-1, TAR-2, glucosa media, estos cambios se producen en una magnitud superior en el subgrupo de tratamiento bolo-basal fijo. Sin embargo, existe diferencias entre ambos análisis, encontrando en el análisis del subgrupo bolo-basal fijo una reducción significativa de la HbA1c, así como una reducción, aunque inferior, en el TBR-1, motivo por el que, en este caso, no es estadísticamente significativo.

Fortalezas del estudio

Este estudio proporcionó datos sobre las ventajas de utilizar alarmas en los dispositivos isCGM comparando el FSL2 con el FSL, mientras que la mayoría de los estudios publicados sobre CGM han evaluado dispositivos rtCGM con alarmas frente a dispositivos isCGM sin alarmas^{236,237,267,268}. Tras nuestros resultados, sería útil realizar un estudio que comparara rtCGM con isCGM con alarmas. Por otro lado, los estudios anteriores han analizado poblaciones específicas: Boscari et al.²⁵⁷ incluyeron a personas que pasaban más tiempo en hipoglucemia o hiperglucemia y que, por tanto, no cumplían sus objetivos, y Oriot et al.²⁵⁸ estudiaron a personas que habían sufrido un episodio hipoglucémico grave, o que tenían miedo o desconocían la hipoglucemia. En cambio, nuestro estudio puede considerarse una evaluación de la vida real. Por último, a diferencia de los estudios anteriores, utilizamos el FSL, sin alarmas, como valores de referencia en lugar de la monitorización de la glucemia capilar^{225,228,246,275,276}. Por lo tanto, nuestros resultados reflejan una mejora adicional con respecto a los beneficios ya demostrados para el FSL en comparación con SMBG.



Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el hecho de que se realice en un único centro, lo que puede estar sujeto a un sesgo de selección. Sin embargo, las características clínicas, así como los resultados obtenidos son similares a otros estudios previo, por lo que creemos que son representativos de la práctica clínica diaria. En segundo lugar, el tamaño de la muestra, ya que no se realizó ningún cálculo a priori debido a la limitada población de 138 participantes. Se trató de una muestra exhaustiva para intentar cubrir toda la población, llegando finalmente a 100 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Sin embargo, este hecho podría limitar la generalización de nuestros resultados. En tercer lugar, medimos las variables de respuesta después de sólo tres meses; un nuevo análisis tras un seguimiento más prolongado probablemente proporcionaría evidencia sobre si nuestros resultados son mantenidos en el tiempo. En cuarto lugar, y aunque no existen diferencias en las características basales al ser un estudio antes-después, se observó una diferencia significativa en el número de escaneos diarios entre ambos tiempos, pudiendo ser la causa de la diferencias en las variables glucométricas analizadas. En quinto lugar, nuestro análisis no tuvo en cuenta cómo utilizaban los participantes las alarmas, ya que no controlamos el nivel de aviso de la alarma (más bajo o más alto), que podría haber variado en la población del estudio. Sin embargo, y aunque existen guías^{256,277} que han mencionado específicamente la relación entre la configuración de la alarma y el control de la glucosa, no existen recomendaciones o directrices específicas sobre el límite inferior de glucosa en el uso de alarmas en hipoglucemias. Una futura línea de estudio podría centrarse en los valores óptimos de configuración de las alarmas. Finalmente, se realizó un análisis multivariante para disminuir el sesgo por los factores de confusión medidos. A pesar de ello, no se puede descartar la presencia de algún otro factor de confusión o variable no cuantificados en el estudio.





CONCLUSIONES

13. CONCLUSIONES

1. El uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) reduce, de forma significativa, la proporción de tiempo por debajo del rango en nivel 1 y en nivel 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
2. El uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) se asocia a un aumento significativo en la proporción de tiempo en rango y a una disminución significativa en la proporción de tiempo por encima del rango en nivel 1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
3. El uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) se asocia a un aumento significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de TIR y de tiempo por debajo del rango en nivel 1.
4. El uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) se asocia a una reducción significativa en el coeficiente de variación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
5. El uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) se asocia a una reducción significativa en la glucosa media y en el indicador de gestión de glucosa medio en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
6. No se detecta una diferencia significativa en los niveles medios de hemoglobina glicosilada entre el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa intermitente con alarmas (FreeStyle 2) en comparación al sistema sin alarmas (FreeStyle) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
3. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jul 12;16(7):349–62.
4. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Dec;168:115734.
5. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):122–9.
6. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov 18;15(11):635–50.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S20–42.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014 Jan;383(9911):69–82.
9. Sosenko JM, Krischer JP, Palmer JP, Mahon J, Cowie C, Greenbaum CJ, et al. A Risk Score for Type 1 Diabetes Derived From Autoantibody-Positive Participants in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care*. 2008 Mar 1;31(3):528–33.
10. Kahn SE, Cooper ME, del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9922):1068–83.
11. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
12. World Health Organization. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: www.who.int
13. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005 Apr;365(9467):1333–46.
14. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type

- 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S145–57.
15. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2020 Nov 16;132(8):676–86.
16. Reinehr T. -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006 Jun 1;91(6):473–7.
17. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Mar;87(3):293–301.
18. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
19. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020 Mar;17(Suppl 1):198–209.
20. Ministerio de Sanidad. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos [Internet]. 2022. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>
21. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):203–11.
22. Secretaría General de Salud Digital I e I del SNSSG de IS. Encuesta Europea de Salud en España [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 2]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EESE20_20_inf_evol_princip_result2.pdf
23. Harding JL, Wander PL, Zhang X, Li X, Karuranga S, Chen H, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):994–1006.
24. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Oct 17;24(10):1455–65.
25. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109083.
26. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2765.
27. 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 (Engl Ed)*. 2014 Sep;81(3):189.e1-189.e12.

28. Goñi Iriarte MJ, Brugos Larumbe A, Guillén Grima F, Sainz de los Terreros Errea A, Chueca Guendulain MJ, Forga Llenas L. Incidence of type 1 diabetes in Navarra, 2009–2020. Evidence of a stabilization. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed). 2023 Feb;70(2):80–7.
29. Rodríguez Escobedo R, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre EL. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Asturias (Spain) between 2011 and 2020. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed). 2023 Mar;70(3):189–95.
30. Ortiz-Marrón H, del Pino Valero V, Esteban-Vasallo M, Zorrilla Torras B, Ordobás Gavín M. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (0-14 años) en la Comunidad de Madrid, 1997-2016. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Oct;95(4):253–9.
31. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S111–25.
32. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Das SR, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S179–218.
33. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S219–30.
34. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S231–43.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997 Nov;46(11):1829–39.
36. Al-Kateb H, Mirea L, Xie X, Sun L, Liu M, Chen H, et al. Multiple Variants in Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFA) Are Risk Factors for Time to Severe Retinopathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2007 Aug 1;56(8):2161–8.
37. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov 21;65(11):1867–82.
38. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13.
39. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 May 17;44(4):260–77.
40. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar 1;35(3):556–64.

41. Willis JR, Doan Q V., Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Sep 1;135(9):926.
42. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9(2):e144–60.
43. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clinical Medicine.* 2022 Mar;22(2):112–6.
44. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):431–55.
45. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075–90.
46. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2017 Apr 1;312(4):F716–31.
47. Pérez-Morales RE, del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron.* 2019;143(1):12–6.
48. de Boer IH. Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014 Jan 1;37(1):24–30.
49. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000–2015. *Diabetes Care.* 2021 Jan 1;44(1):89–97.
50. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA.* 2016 Aug 9;316(6):602.
51. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamedi A, Hadid NH, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Jan 4;10:204201881982689.
52. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019 Oct 22;39(05):560–9.
53. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2023 Mar;12(2):390–8.
54. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical

- presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol.* 2022 Oct;21(10):922–36.
55. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):41.
 56. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan 1;40(1):136–54.
 57. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
 58. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The Effect of Long-Term Intensified Insulin Treatment on the Development of Microvascular Complications of Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1993 Jul 29;329(5):304–9.
 59. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 Feb 14;2016(6).
 60. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology.* 1995 Apr;102(4):647–61.
 61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of Ophthalmology.* 1998 Jul 1;116(7):874.
 62. Wang P. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes*1. *The Lancet.* 1993 May;341(8856):1306–9.
 63. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2000 Feb 10;342(6):381–9.
 64. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995 Jun;47(6):1703–20.
 65. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159.
 66. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ElisabethR, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *The Lancet.* 1986 Dec;328(8519):1300–4.

67. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(1):31–8.
68. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015 Jun 24;5(6):e006559.
69. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002 May 15;287(19):2563–9.
70. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged Effect of Intensive Therapy on the Risk of Retinopathy Complications in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Dec 8;126(12):1707.
71. Cai X, Li J, Cai W, Chen C, Ma J, Xie Z, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021 Apr;35(4):107833.
72. Pesantez M, Ebekozién O, Vendrame F. Type 1 Diabetes and Cardiovascular Health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024 Mar;53(1):151–63.
73. Miller RG, Anderson SJ, Costacou T, Sekikawa A, Orchard TJ. Hemoglobin A1c Level and Cardiovascular Disease Incidence in Persons With Type 1 Diabetes: An Application of Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Data in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Am J Epidemiol*. 2018 Jul 1;187(7):1520–9.
74. Nathan DM, Cleary P, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
75. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May 1;39(5):686–93.
76. Manrique-Acevedo C, Hirsch IB, Eckel RH. Prevention of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Apr 4;390(13):1207–17.
77. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Advances and Contributions. *Diabetes*. 2013 Dec 1;62(12):3976–86.
78. Chalakovska T, Yotov Y, Tzotchev K, Galcheva S, Balev B, Bocheva Y, et al. Type 1 Diabetes Mellitus - Risk Factor for Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Curr Diabetes Rev*. 2020 Dec 4;17(1):37–54.
79. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Kosiborod M, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with

- matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Oct;5(10):799–807.
80. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2169–78.
81. Harjutsalo V, Pongrac Barlovic D, Groop PH. Long-term population-based trends in the incidence of cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes from Finland: a retrospective, nationwide, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Sep;9(9):575–85.
82. Ståhl CH, Lind M, Svensson A -M., Gudbjörnsdottir S, Mårtensson A, Rosengren A. Glycaemic control and excess risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with type 1 diabetes: a cohort study of 33 453 patients. *J Intern Med.* 2017 Mar 7;281(3):261–72.
83. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, Rostoff P, Pietrucha A, Latacz P, et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol.* 2013 Aug 30;50(4):597–606.
84. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia.* 2014 Apr 22;57(4):672–80.
85. Haji M, Erqou S, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Type 1 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Aug;202:110805.
86. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018 Dec 11;138(24):2774–86.
87. Turkbey EB, Backlund JYC, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PA, et al. Myocardial Structure, Function, and Scar in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2011 Oct 18;124(16):1737–46.
88. Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM, Kosiborod M, Clements M, Rawshani A, et al. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Nov;3(11):876–85.
89. Vestberg D, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, Lind M. Relationship Between Overweight and Obesity With Hospitalization for Heart Failure in 20,985 Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Sep 1;36(9):2857–61.
90. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul 1;32(7):1335–43.

91. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jan 1;24(1):131–53.
92. Zugasti-Murillo A, Jiménez-Millán AI, Bacarizo-Aparicio P, Ortiz-Alonso J. Características de los episodios de cetoacidosis diabética en adultos evaluados en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante el año 2002. *Endocrinología y Nutrición*. 2005 Dec;52(10):544–6.
93. Garca Rodríguez MJ, Antol Royo AC, González Marroo C, Garca Mingo A. Complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2008 Oct;10(18):1177–83.
94. Alfaro Martínez JJ, Quílez Toboso RP, Martínez Motos AB, Gonzalvo Díaz C. Complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012 Oct;11(18):1061–7.
95. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Medical Clinics of North America*. 2017 May;101(3):587–606.
96. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 14;6(1):40.
97. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014 Nov 1;37(11):3124–31.
98. Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, Gregg EW, Albright AL, Imperatore G. Trends in Emergency Department Visits and Inpatient Admissions for Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes in the U.S., 2006–2015. *Diabetes Care*. 2020 May 1;43(5):1057–64.
99. Lovegrove SS, Dubbs SB. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Emerg Med Clin North Am*. 2023 Nov;41(4):687–96.
100. Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S104–8.
101. Muneer M. Hypoglycaemia. In: *Diabetes: from Research to Clinical Practice Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham; 2020. p. 43–69.
102. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):155–7.
103. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M.

- and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):1622–30.
104. Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, Reichert SM, Belle Brown J, Black JE, et al. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Apr 24;6(1):e000503.
 105. Henriksen MM, Andersen HU, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. Hypoglycemic Exposure and Risk of Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2329–35.
 106. Philis-Tsimikas A, Lane W, Pedersen-Bjergaard U, Wysham C, Bardtrum L, Harring S, et al. The relationship between HbA1c and hypoglycaemia in patients with diabetes treated with insulin degludec versus insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Obes Metab*. 2020 May 24;22(5):779–87.
 107. Caballero-Corchuelo J, Guerrero-Pérez F, García-Sancho de la Jordana P, Pérez-Maraver M. Análisis de las características de los pacientes con diabetes mellitus que consultan por hipoglucemia en el servicio de urgencias de un hospital terciario. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019 Jan;66(1):19–25.
 108. Sreenan S, Andersen M, Thorsted BL, Wolden ML, Evans M. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2014 Dec 15;5(2):447–58.
 109. Heller SR, Hachmann-Nielsen E, Kvist K. 11-LB: Nonsevere Hypoglycemia Predicts Increased Risk of Subsequent Severe Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2019 Jun 1;68(Supplement_1).
 110. Kaur J, Seaquist ER. Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: risks and practical prevention strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Mar 31;19(3):177–86.
 111. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, de Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):385–96.
 112. Fahrman ER, Adkins L, Driscoll HK. Modification of the Association Between Severe Hypoglycemia and Ischemic Heart Disease by Surrogates of Vascular Damage Severity in Type 1 Diabetes During ~30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2021 Sep 1;44(9):2132–9.
 113. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 7;363(15):1410–8.
 114. Yeh JS, Sung SH, Huang HM, Yang HL, You LK, Chuang SY, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2016 Jun 25;53(3):377–92.

115. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013 Aug 22;347(jul29 3):f4533–f4533.
116. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):37.
117. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 13;376(15):1407–18.
118. Ministerio de Sanidad. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos [Internet]. [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>
119. Orozco-Beltrán D, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF. Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Jun;70(6):433–43.
120. Wasag DR, Gregory JW, Dayan C, Harvey JN. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Arch Dis Child*. 2018 Jan;103(1):44–8.
121. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. All-Cause Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1;33(12):2573–9.
122. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet*. 2018 Aug;392(10146):477–86.
123. Ruiz PLD, Chen L, Morton JI, Salim A, Carstensen B, Gregg EW, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia*. 2022 Jun 22;65(6):964–72.
124. Hallström S, Wijkman MO, Ludvigsson J, Ekman P, Pfeffer MA, Wedel H, et al. Risk factors, mortality trends, and cardiovascular diseases in people with Type 1 diabetes and controls in Sweden: An observational cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022 Oct;21:100469.
125. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1979 May 11;241(19):2035–8.
126. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb 1;16(2):434–44.
127. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010 Jun;375(9733):2215–22.

128. Garattini L, Chiaffarino F, Cornago D, Coscelli C, Parazzini F. Direct medical costs unequivocally related to diabetes in Italian specialized centers. *The European Journal of Health Economics*. 2004 Feb 1;5(1):15–21.
129. Stegbauer C, Falivena C, Moreno A, Hentschel A, Rosenmöller M, Heise T, et al. Costs and its drivers for diabetes mellitus type 2 patients in France and Germany: a systematic review of economic studies. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 16;20(1):1043.
130. Mata Cases M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostes DM2. Suplemento extraordinario Diabetes Práctica Jornadas de actualización terapéutica Diabetes tipo 2. 2013;6:29–32.
131. Ansari-Moghaddam A, Setoodehzadeh F, Khammarnia M, Adineh HA. Economic cost of diabetes in the Eastern Mediterranean region countries: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Sep;14(5):1101–8.
132. Sittig DT, Friedel H, Wasem J. Prevalence and treatment costs of type 2 diabetes in Germany and the effects of social and demographical differences. *The European Journal of Health Economics*. 2015 Apr 12;16(3):305–11.
133. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, et al. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012 Aug;22(8):684–90.
134. Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany—the CoDiM Study. *Diabetologia*. 2006 Jul 11;49(7):1498–504.
135. Schmitt-Koopmann I. Direct medical costs of type 2 diabetes and its complications in Switzerland. *The European Journal of Public Health*. 2004 Mar 1;14(1):3–9.
136. Ballesta M, Carral F, Oliveira G, Girón JA, Aguilar M. Economic cost associated with type II diabetes in Spanish patients. *The European Journal of Health Economics*. 2006 Dec;7(4):270–5.
137. Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Dec 9;11(6):709–19.
138. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP, et al. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006 May;20(3):163–9.
139. Dawson KG, Gomes D, Gerstein H, Blanchard JF, Kahler KH. The Economic Cost of Diabetes in Canada, 1998. *Diabetes Care*. 2002 Aug 1;25(8):1303–7.
140. Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, Quick WW, Yang WG, Fogli J. The Economic Burden Of Diabetes. *Health Aff*. 2010 Feb;29(2):297–303.
141. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(1):26–43.
142. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008 Mar 1;31(3):596–615.

143. Trogon JG, Hylands T. Nationally Representative Medical Costs of Diabetes by Time Since Diagnosis. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2307–11.
144. Wiréhn A -B., Andersson A, Östgren CJ, Carstensen J. Age-specific direct healthcare costs attributable to diabetes in a Swedish population: a register-based analysis. *Diabetic Medicine*. 2008 Jun 28;25(6):732–7.
145. Nuño-Solinís R, Alonso-Morán E, Arteagoitia Axpe JM, Ezkurra Loiola P, Orueta JF, Gaztambide S. Costes sanitarios de la población con diabetes mellitus tipo 2 en el País Vasco (España). *Endocrinología y Nutrición*. 2016 Dec;63(10):543–50.
146. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. Madrid; 2015.
147. Charbonnel B, Simon D, Dallongeville J, Bureau I, Dejager S, Levy-Bachelot L, et al. Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes in France: An Insurance Claims Database Analysis. *Pharmacoecon Open*. 2018 Jun 7;2(2):209–19.
148. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):1033–46.
149. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, Thorand B, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open*. 2016 Nov 21;6(11):e012527.
150. Kähm K, Laxy M, Schneider U, Rogowski WH, Lhachimi SK, Holle R. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care*. 2018 May 1;41(5):971–8.
151. Oliva-Moreno J, Lobo F, Molina Baena B, Monereo S. Estudio de los costes directos sanitarios de los pacientes con diabetes mellitus en España. Universidad Carlos III, Departamento de Economía, Documentos de Trabajo de Economía . 2004;
152. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Avances en Diabetología*. 2013 Nov;29(6):182–9.
153. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16(6):511–20.
154. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno J, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9(1):17.
155. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Schwartz D, Guilhaud J, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000? *Diabetes Metab*. 2003 Nov;29(5):497–504.
156. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar 1;26(3):917–32.
157. Puig-Junoy J, Casado Marin D, Tur Prats A. Diabetes y dependencia: coste actual para los sistemas sanitario y social. Vol. 49. Presupuesto y gasto público ; 2007. 107–123 p.

158. Norlund A, Apelqvist J, Bitzén P -O., Nyberg P, Scherstén B. Cost of illness of adult diabetes mellitus underestimated if comorbidity is not considered. *J Intern Med.* 2001 Jul 20;250(1):57–65.
159. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023 [Internet]. INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2024. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf
160. López Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque González B. Los costes socioeconómicos de la diabetes mellitus. *Aten Primaria.* 2002;29(3):145–50.
161. Mata-Cases M, Rodríguez-Sánchez B, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Franch-Nadal J, et al. The Association Between Poor Glycemic Control and Health Care Costs in People With Diabetes: A Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2020 Apr 1;43(4):751–8.
162. Escribano-Serrano J, Michán-Doña A. Glucohemoglobina A1c, del 7 al 53. *Diabetes Practica.* 2013;4(4):145–92.
163. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *Journal of Clinical Investigation.* 2021 Apr 15;131(8).
164. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S126–44.
165. Almurashi AM, Rodriguez E, Garg SK. Emerging Diabetes Technologies: Continuous Glucose Monitors/Artificial Pancreases. *J Indian Inst Sci.* 2023 Jan 28;103(1):205–30.
166. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio. Medicina & Laboratorio.* 2010;16:211–41.
167. López-Tinoco C, Vergara-Chozas J, Aguilar-Diosdado M. Parámetros analíticos en el paciente con diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición.* 2006 Jun;53(6):418–26.
168. Escribano-Serrano J, García-Domínguez L, Díaz-Pintado MT. Glucohemoglobina HbA1c. Primera parte: conocerla. *SEMERGEN - Medicina de Familia.* 2010 Feb;36(2):82–8.
169. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of Hemoglobin A1c Measurement and Goals for Improvement: From Chaos to Order for Improving Diabetes Care. *Clin Chem.* 2011 Feb 1;57(2):205–14.
170. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405–12.

171. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):421.
172. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Apr;12(4):288–98.
173. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al. Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes: Results From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3411–9.
174. Tang X, Li S, Wang Y, Wang M, Yin Q, Mu P, et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clinica Chimica Acta.* 2016 Oct;461:146–50.
175. Mihai D, Stefan D, Stegaru D, Bernea G, Vacaroiu I, Papacoea T, et al. Continuous glucose monitoring devices: A brief presentation (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Dec 28;23(2):174.
176. Mathew TK, Zubair M, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. 2024.
177. Mian Z, Hermayer KL, Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci.* 2019 Nov;358(5):332–9.
178. Ampudia-Blasco FJ. Criterios objetivos de fiabilidad e idoneidad para los sistemas de autocontrol de la glucemia capilar. *Diabetes Practica.* 2018;09(02):68–72.
179. Sly B, Taylor J. Blood glucose monitoring devices: current considerations. *Aust Prescr.* 2023 Oct 24;46(3):54–9.
180. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. 2015.
181. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes /type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. 2015.
182. Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 Apr 6;5(1):e000342.
183. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022 Apr 9;65(4):604–19.
184. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
185. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther.* 2013 Mar;15(3):198–211.

186. Bailey TS, Alva S. Landscape of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Integrated CGM: Accuracy Considerations. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Sep 1;23(S3):S-5-S-11.
187. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care.* 2000 Aug 1;23(8):1143–8.
188. Klonoff DC, Lias C, Vigersky R, Clarke W, Parkes JL, Sacks DB, et al. The Surveillance Error Grid. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 Jul 13;8(4):658–72.
189. Friedman JG, Coyne K, Aleppo G, Szmilowicz ED. Beyond A1C: exploring continuous glucose monitoring metrics in managing diabetes. *Endocr Connect.* 2023 Apr 18;12(7).
190. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Therapy.* 2019 Jun 29;10(3):853–63.
191. Yu X, Lin L, Shen J, Chen Z, Jian J, Li B, et al. Calculating the Mean Amplitude of Glycemic Excursions from Continuous Glucose Data Using an Open-Code Programmable Algorithm Based on the Integer Nonlinear Method. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018:1–9.
192. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyńska A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jul 1;40(7):832–8.
193. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol.* 2019 Jul 29;13(4):627–35.
194. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia—Time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes.* 2017 Apr;11(2):105–6.
195. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul 29;21(7):1668–79.
196. Brett McQueen R, Perez-Nieves M, Todd Alonso G, Fan L, Hankosky ER, Shah VN, et al. Association between continuous glucose monitoring metrics and clinical outcomes in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Jun;212:111690.
197. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019 Jul 13;13(4):614–26.
198. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):81–5.
199. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care.* 2008 Aug 1;31(8):1473–8.

200. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020 Feb 7;63(2):242–52.
201. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*. 2019;43(4):383.
202. Abbott Diabetes Care. FreeStyle Libre. Sistema flash de monitorización de glucosa. Manual de usuario [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 2]. Available from: https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2021/q1/ART40988-104_rev-A-Web.pdf
203. Reddy M, Oliver N. The role of real-time continuous glucose monitoring in diabetes management and how it should link to integrated personalized diabetes management. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Mar 5;26(S1):46–56.
204. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations. *Diabetologia*. 2017 Dec 25;60(12):2319–28.
205. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2020 May 1;43(5):1146–56.
206. Elbalshy M, Haszard J, Smith H, Kuroko S, Galland B, Oliver N, et al. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2022 Aug 25;39(8).
207. Wang Y, Zou C, Na H, Zeng W, Li X. Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Bold Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jun 18;2022:1–9.
208. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2021 Apr 13;58(4):401–10.
209. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2397.
210. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2388.
211. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Apr;391(10128):1367–77.
212. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults

- With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):379.
213. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):371.
214. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2397.
215. William J, McCluskey J, Gleeson N. RT-CGM in conjunction with CSII vs MDI in optimizing glycaemic control in T1DM: Systemic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022 Mar 4;5(2).
216. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Nov;17(11):787–94.
217. Alva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jan 19;16(1):70–7.
218. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Nov;388(10057):2254–63.
219. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018 Mar 23;61(3):539–50.
220. al Hayek AA, Robert AA, al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017 Jan 1;10:117955141774695.
221. Castellana M, Parisi C, di Molfetta S, di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun 1;8(1):e001092.
222. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Barnes D, Narendran P, Saunders S, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care*. 2020 Sep 1;43(9):2153–60.
223. Nathanson D, Svensson AM, Miftaraj M, Franzén S, Bolinder J, Eeg-Olofsson K. Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a nationwide,

- longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia*. 2021 Jul 27;64(7):1595–603.
224. Jangam S, Dunn T, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Flash glucose monitoring improves glycemia in higher risk patients: a longitudinal, observational study under real-life settings. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Mar 25;7(1):e000611.
225. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, et al. Quality of Life and Glucose Control After 1 Year of Nationwide Reimbursement of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults Living With Type 1 Diabetes (FUTURE): A Prospective Observational Real-World Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Feb 1;43(2):389–97.
226. Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Rozas P, Delgado M, Aguirre M, et al. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Dec;65(10):556–63.
227. Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard AC, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018 Jul;1(3):e00023.
228. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Therapy*. 2020 Jan 31;11(1):83–95.
229. Fokkert M, van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Dec 9;7(1):e000809.
230. Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, Ritchie SA, McKnight JA, Dover AR, et al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Aug 9;62(8):1349–56.
231. Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Ismail H, Levrat-Guillen F. Sustainable HbA1c Decrease at 12 Months for Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using the FreeStyle Libre System: A Study within the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes*. 2020 Jun 1;69(Supplement_1).
232. Al-Harbi MY, Albunyan A, Alnahari A, Kao K, Brandner L, El Jammal M, et al. Frequency of flash glucose monitoring and glucose metrics: real-world observational data from Saudi Arabia. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Dec 3;14(1):66.
233. Riveline J, Wojtusciszyn A, Guerci B, Alves C, Kao K, Xu Y, et al. Real world hypoglycaemia related to glucose variability and Flash glucose scan frequency assessed from global FreeStyle Libre data. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Nov 7;24(11):2102–7.
234. Elbalshy MM, Styles S, Haszard JJ, Galland BC, Crocket H, Jefferies C, et al. The effect of do-it-yourself real-time continuous glucose monitoring on psychological

- and glycemic variables in children with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Pediatr Diabetes*. 2022 Jun 13;23(4):480–8.
235. Messaaoui A, Tenoutasse S, Hajsellova L, Crenier L. Comparison Between Continuous Versus Flash Glucose Monitoring in Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes: An 8-Week Prospective Randomized Trial. *Diabetes Therapy*. 2022 Sep 23;13(9):1671–81.
236. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, Grunberger G, Horová E, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Nov 1;43(11):2744–50.
237. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10291):2275–83.
238. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic Medicine*. 2018 Apr 29;35(4):483–90.
239. Zhou Y, Sardana D, Kuroko S, Haszard JJ, de Block MI, Weng J, et al. Comparing the glycaemic outcomes between real-time continuous glucose monitoring (rt-CGM) and intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) among adults and children with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2024 Mar 10;41(3).
240. Abbott Diabetes Care. FreeStyle Libre 2. Sistema flash de monitorización de glucosa. Manual de usuario [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 28]. Available from: https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2024/q2/ART49288-005_rev-A-web.pdf
241. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. 2017 Feb 1;40(2):181–7.
242. 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 Oct 1;37(10):2702–9.
243. McQueen RB, Ellis SL, Maahs DM, Anderson HD, Nair K V., Campbell JD. Frequency of Continuous Glucose Monitoring use and Change in Hemoglobin A1C for Adults With Type 1 Diabetes in a Clinical Practice Setting. *Endocrine Practice*. 2014 Oct;20(10):1007–15.
244. Miller E, Midyett LK. Just Because You Can, Doesn't Mean You Should ... Now. A Practical Approach to Counseling Persons with Diabetes on Use of Optional CGM Alarms. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Sep 1;23(S3):S-66-S-71.
245. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Effectiveness of the freestyle libre 2 flash glucose monitoring system on diabetes-self-management practices and

- glycemic parameters among patients with type 1 diabetes using insulin pump. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021 Sep;15(5):102265.
246. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, et al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022 Oct 20;387(16):1477–87.
247. Leelarathna L, Sutton CJ, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: A subgroup analysis from the FLASH-UK study. *Diabetic Medicine*. 2024 Mar 5;41(3).
248. Abbott Diabetes Care. FreeStyle LibreLink. Manual de usuario [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 2]. Available from: https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2024/q2/ART47659-102_rev-A.pdf
249. Di Molfetta S, Rossi A, Assaloni R, Cherubini V, Consoli A, Di Bartolo P, et al. A guide for the use of LibreView digital diabetes platform in clinical practice: Expert paper of the Italian Working Group on Diabetes and Technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 May;187:109867.
250. Abbott. LibreView [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 2]. Available from: <https://pat.libreview.io/articles/qsg/>
251. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Acuerdo de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación [Internet]. Apr 26, 2019. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/docs/Resolucionglucosadultos.pdf>
252. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y Dirección General de Asistencia Sanitaria. Instrucción sobre sistema de monitorización de glucosa mediante sensores tipo flash [Internet]. Spain; Nov 30, 2020. Available from: https://www.san.gva.es/documents/d/farmacia-i-productes-sanitaris/20201127_dgas_dgfps_instruccion-mfg_firmado
253. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Acuerdo de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación [Internet]. Apr 7, 2022. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/docs/Resoluc_DG_DM2_DEF.pdf
254. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y Dirección General de Asistencia Sanitaria. Instrucción sobre sistema de monitorización de glucosa mediante sensores tipo flash [Internet]. Spain; Jun 27, 2023. Available from: https://www.san.gva.es/documents/d/farmacia-i-productes-sanitaris/instruccion_8_2023_medidores-glucosa-diabetes_cas_firmado
255. Argimon Pallás J, Jimenez Villa J. 4. Clasificación de los tipos de estudio. In: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4th Ed. Elsevier; 2013. p. 29–32.

256. Stimson RH, Dover AR, Strachan MWJ, Wright RJ, Forbes S, Gibb FW. Changes in continuous glucose monitoring metrics and predictors of improvement 12 months after conversion from Freestyle Libre to Freestyle Libre 2. *Diabetic Medicine*. 2023 Nov 14;40(11).
257. Boscari F, Ferretto S, Cavallin F, Fadini GP, Avogaro A, Bruttomesso D. Effectiveness of adding alarms to flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes under routine care. *Acta Diabetol*. 2022 Jul 13;59(7):921–8.
258. Oriot P, Hermans MP. Intermittent-scanned continuous glucose monitoring with low glucose alarms decreases hypoglycemia incidence in middle-aged adults with type 1 diabetes in real-life setting. *J Diabetes Complications*. 2023 Feb;37(2):108385.
259. AESAN. Ministerio de Sanidad C y B Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 25]. Available from: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf
260. Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A. Características clínicas y manejo de la diabetes tipo 1 en España. Estudio SED1. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021 Nov;68(9):642–53.
261. Group TDC and CTR. Influence of Intensive Diabetes Treatment on Body Weight and Composition of Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001 Oct 1;24(10):1711–21.
262. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Sep;4(9):766–80.
263. Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar 19;8(1):e001052.
264. Mateu-Salat M, Moreno-Fernández J, Mangas N, Genua I, Martínez MJ, López A, et al. Evaluación de la utilidad y satisfacción con la guía de uso del sistema flash de monitorización de glucosa (FreeStyle Libre®) en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022 May;69(5):316–21.
265. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019 Mar 1;42(3):400–5.
266. Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann AJ, Aleppo G, Ang L, et al. Benefit of Continuous Glucose Monitoring in Reducing Hypoglycemia Is Sustained Through 12 Months of Use Among Older Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Jun 1;24(6):424–34.
267. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, et al. Effect of switching from intermittently scanned to real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: 24-month results from the randomised ALERTT1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Feb;11(2):96–108.

268. Roussel R, Riveline JP, Vicaud E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care*. 2021 Jun 1;44(6):1368–76.
269. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e570–81.
270. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jun 1;41(6):1227–34.
271. Jiao Y, Lin R, Hua X, Churilov L, Gaca MJ, James S, et al. A systematic review: Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022 Nov 16;5(6).
272. Emamipour S, van Dijk PR, Bilo HJG, Edens MA, van der Galiën O, Postma MJ, et al. Personalizing the Use of a Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring (isCGM) Device in Individuals With Type 1 Diabetes: A Cost-Effectiveness Perspective in the Netherlands (FLARE-NL 9). *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jul 9;193229682211098.
273. Gil-Ibáñez MT, Aispuru GR. Análisis de coste-efectividad de control glucémico con FreeStyle Libre® en pacientes diabéticos tipo 1 en atención primaria de salud de Burgos. *Enferm Clin*. 2020 Mar;30(2):82–8.
274. Rotondi MA, Wong O, Riddell M, Perkins B. Population-Level Impact and Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Technologies for Adults With Type 1 Diabetes in Canada: A Modeling Study. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2012–9.
275. Gordon I, Rutherford C, Makarounas-Kirchmann K, Kirchmann M. Meta-analysis of average change in laboratory-measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the 14 day Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jun;164:108158.
276. Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies. *Diabetes Therapy*. 2022 Jun 27;13(6):1175–85.
277. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Feb 15;108(3):529–62.



AGRADECIMIENTOS

15. AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es hoy una realidad gracias al apoyo de varias personas e instituciones a las que quiero mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, al doctor José Antonio Quesada Rico, por su labor como director cuyo conocimiento y apoyo ha sido fundamental para la realización de esta tesis. Gracias por tu empatía y paciencia infinita.

A la doctora Concepción Carratalá Munuera, co-directora de tesis, que ha sido un pilar fundamental para la elaboración de este trabajo y su publicación científica.

Al doctor Francisco José Pomares Rico, co-director de tesis, por su gran experiencia pero, sobre todo, por su confianza en mí, siendo un impulso para seguir adelante incluso en momentos de duda.

A la Universidad Miguel Hernández y, en concreto, al departamento de Medicina Clínica por brindarme la oportunidad de crecer académica y profesionalmente.

A mis amigos, tanto los de toda la vida como aquellos que he ido conociendo durante el camino. Gracias por haberme facilitado el camino y motivarme, muchas veces incluso sin saberlo.

A mis abuelos Carmen, Juan, Armando y María, porque han sido un modelo de esfuerzo y sacrificio para los suyos, siendo un ejemplo para todos los que hemos venido después.

A mis padres, Juan y Conchi, porque desde pequeño me han inculcado el valor de la constancia y la importancia de luchar por lo que se quiere. Gracias a vosotros he conseguido ser la persona que soy hoy en día.

A mi hermano Iván, del que siempre he querido ser su ejemplo y, en muchas ocasiones, lo ha acabado siendo él para mí.

Y finalmente a Nico, el mejor compañero que podría haber encontrado. Gracias por ser, estar y porque nos amoldemos tan bien.





ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1. Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital Universitario de Elda



Departamento de Elda

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600-Elda. <http://www.elda.san.gva.es>
Tfno: 96 698 9019 Fax: 96 697 5148. email: ceic_helda@gva.es

Comité de Valoración Institucional del Hospital General Universitario de Elda
Institutional Review Board of Elda General University Hospital

Fecha Date	09/11/2021
---------------	------------

Número Protocolo Estudio Clínico Clinical Study Protocol Number	PI2020/37b
--	------------

Investigador Principal Principal Investigator	D. Aarón Gutiérrez Pastor	Departamento Department	Residente de MFyC del Centro de Salud de Mutxamel.
--	---------------------------	----------------------------	--

Título del Proyecto Project Title	EFECTO DE LA MIGRACIÓN DEL USO DE LA MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA A LA MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA CON ALARMAS EN TIEMPO REAL SOBRE LA HIPOGLUCEMIA EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. EFFECT OF SWITCH FROM THE USE OF FLASH GLUCOSE MONITORING TO FLASH GLUCOSE MONITORING WITH REAL-TIME ALARMS ON HYPOGLYCEMIA IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.
--------------------------------------	--

CERTIFICA /CERTIFIES

Que el estudio arriba indicado, habiendo completado satisfactoriamente todos los requerimientos impuestos por las autoridades de este País, incluyendo los de la Declaración de Helsinki (AMM, 2008) y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea,

That the above study, having successfully completed all the requirements imposed by the authorities of this Country, including those of the Declaration of Helsinki (WMA, 2008) and Norms of Good Clinical Practice of the European Union,

fue APROBADO por este CEIm
was APPROVED by this IRB

en (fecha) on (date)	09/11/2021
-------------------------	------------

y efectivo hasta (fecha) and effective until (date)	No aplicable. Not applicable.
--	----------------------------------



Anexo 2. Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 27/03/2023

Director/a	Jose Antonio Quesada Rico
Codirectores/as	Maria Concepcion Carratala Munuera
Estudiante	Aaron Gutierrez Pastor
Programa de doctorado	Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Título de la tesis doctoral	Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Código provisional	230325135841
Código de Investigación Responsable (COIR)	ADH.SPU.JQR.AGP.23
Caducidad	8 años*

***Importante:** La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Efecto de la migración del uso de la monitorización flash de glucosa a la monitorización flash de glucosa con alarmas en tiempo real sobre la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 1** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Página 1 de 2



Vicerrectorado de Investigación

Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de tesis autorizadas por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/>



Anexo 3. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

Código paciente:

Fecha:

1. Criterios de inclusión: ☐ Si / ☐ No

2. Criterios de exclusión: ☐ Si / ☐ No

Variables Sociodemográficas:

3. Edad: ____ años

4. Sexo: ☐ Hombre / ☐ Mujer

5. Nivel socioeconómico: ☐ Pensionista o activo con renta <18000€ anual /

☐ Pensionista o activo con renta 18000-99999€ anual / ☐ Pensionista o activo con
renta >100.000€ anual

Variables antropométricas

6. Peso: _____ kg

7. Talla: _____ m

8. IMC: _____ kg/m²

Variables clínicas:

9. Años de evolución de la DM-1: _____ años

10. Alteración cociente albúmina-creatinina: ☐ Si / ☐ No

11. Retinopatía: ☐ Si / ☐ No

12. Neuropatía: ☐ Si / ☐ No

13. Pie diabético: ☐ Si / ☐ No

14. Cardiopatía: ☐ Si / ☐ No

15. Accidente cerebrovascular: ☐ Si / ☐ No

16. Arteriopatía periférica: ☐ Si / ☐ No

17. Ingreso por hiperglucemia previo uso de cualquier dispositivo isCGM: ☐ Si / ☐ No

18. Ingreso por hipoglucemia previo uso de cualquier dispositivo isCGM: ☐ Si / ☐ No

Variables correspondientes al uso del dispositivo FreeStyle Libre (T0)

Tratamiento:

19. Tipo de dispositivo: ☐ Lector / ☐ Smartphone
20. Tiempo de uso de FSL anterior a T0: _____ meses

Tratamiento:

21. Tipo de tratamiento: ☐ Premezcla / ☐ Bolo-basal fijo / ☐ Bolo-basal flexible
/ ☐ Terapia de infusión subcutánea continua de insulina
22. Dosis de insulina basal diaria: _____ UI

Métricas estandarizadas del Perfil Ambulatorio de Glucosa

23. Porcentaje de tiempo en que el dispositivo de CGM está activo: _____ %
24. Glucosa media: _____ mg/dL
25. Indicador de gestión de la glucosa (GMI) : _____ %
26. Variabilidad glucémica (%CV): _____ %
27. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo >250mg/dL: _____ %
28. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 181-250mg/dL: _____ %
29. Tiempo en rango (TIR): % de lecturas y tiempo 70-180 mg/dL: _____ %
30. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 54-69mg/dL: _____ %
31. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo <54 mg/dL: _____ %
32. HbA1c: _____ %

Otras variables de control glucémico:

33. TIR >70%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

34. TBR-1 <4%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

35. TBR-2 <1%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

36. TIR >70% y TBR-1 <4%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

Otras variables de uso del dispositivo:

37. Media del número de escaneos diarios: _____

38. Retirada del dispositivo: ☐ Si (1) / ☐ No (2)



Variables correspondientes al uso del dispositivo FreeStyle Libre 2 (T1)

Tratamiento:

39. Tipo de dispositivo: ☐ Lector / ☐ Smartphone

40. Tiempo de uso de FSL anterior a T0: _____ meses

Tratamiento:

41. Tipo de tratamiento: ☐ Premezcla / ☐ Bolo-basal fijo / ☐ Bolo-basal flexible
/ ☐ Terapia de infusión subcutánea continua de insulina

42. Dosis de insulina basal diaria: _____ UI

Métricas estandarizadas del Perfil Ambulatorio de Glucosa

43. Porcentaje de tiempo en que el dispositivo de CGM está activo: _____ %

44. Glucosa media: _____ mg/dL

45. Indicador de gestión de la glucosa (GMI) : _____ %

46. Variabilidad glucémica (%CV): _____ %

47. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo >250mg/dL: _____ %

48. Tiempo por encima de rango (TAR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 181-250mg/dL: _____ %

49. Tiempo en rango (TIR): % de lecturas y tiempo 70-180 mg/dL: _____ %

50. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 1: % de lecturas y tiempo 54-69 mg/dL: _____ %

51. Tiempo por debajo de rango (TBR) en nivel 2: % de lecturas y tiempo <54 mg/dL: _____ %

52. HbA1c: _____ %

Otras variables de control glucémico:

53. TIR >70%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

54. TBR-1 <4%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

55. TBR-2 <1%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

56. TIR >70% y TBR-1 <4%: ☐ Si (1) / ☐ No (2)

Otras variables de uso del dispositivo:

57. Media del número de escaneos diarios: _____

58. Retirada del dispositivo: ☐ Si (1) / ☐ No (2)





Anexo 4. Dispositivos rtCGM – Medtronic, Dexcom y FreeStyle

Dispositivos rtCGM - Medtronic						
Modelo	Guardian Real Time	iPro 2	Enlite	Guardian 3	Guardian 4	Simplera
Imagen						
Año aprobación FDA	2005	2011	2016	2018	2023	2024
MARD	17.2%	13,6% en adulto 15% en pediátrico	18,3%	8,7-9,1% brazo 9,6-10,5% abdomen	10,6%	10,2%
Tiempo de uso	3 días	6 días	6 días	7 días		
Tiempo de calentamiento	1 horas	1 hora	2 horas			
Necesidad de calibraciones repetidas	Cada 12 horas	3-4 veces al día	1er día cada 6 horas Después, cada 12 horas	Cada 12 horas	No (una vez el primer día)	No
Medición glucosa	Cada 5 minutos					
Intercambio datos inalámbricos	No	No	No	5 personas		Si
Alarmas	No	No	No	Si		
Duración de transmisor	12 meses					
Interferencias	Paracetamol	Paracetamol	No	Paracetamol	Desconocido	Hidroxiurea Paracetamol
Integración con bomba	No	No	Veo, MiniMed 530G,630G y 670G	MiniMed 670G y 770G	MiniMed780G	Si

Adaptado de Almurashi et al.¹⁶⁵

Dispositivos rtCGM - Dexcom							
Modelo	Dexcom SEVEN PLUS	Dexcom G4	Dexcom G5	Dexcom G6	Dexcom G6 Plus	Dexcom G7	Dexcom OnePlus
Imagen							
Año aprobación FDA	2007	2012	2015	2019	2019	2022	2024
MARD	16%	13%	9%	9%	9%	8,1% brazo 9,1% abdomen	8,7%
Tiempo de uso	7 días			10 días		10,5 días	
Tiempo de calentamiento	2 horas					27 minutos	30 minutos
Necesidad de calibraciones repetidas	Cada 6 horas			No			
Medición glucosa	Cada 5 minutos						
Intercambio datos inalámbricos	No	5 personas		10 personas	No	10 personas	
Alarmas	Si						
Duración de transmisor	6 meses		3 meses		1 mes	10 días	
Interferencias	Paracetamol	Paracetamol Hidroxiurea		Hidroxiurea	Ácido ascórbico Ácido salicílico	Desconocido	
Integración con bomba	No	Tandem		Tandem Omniopod 5	No	Desconocido	

Adaptado de Almurashi et al.¹⁶⁵

*Adaptado de Almurashi et al.*¹⁶⁵

Dispositivos rtCGM - FreeStyle				
Modelo	FreeStyle Libre Pro	FreeStyle Libre	FreeStyle Libre 2	FreeStyle Libre 3
Imagen				
Año aprobación FDA	2016	2017	2019	2022
MARD	12,3%	11,4% en primera versión 9,5% tras actualización	9,5%	7,9%
Tiempo de uso	14 días			
Tiempo de calentamiento	1 hora			
Necesidad de calibraciones repetidas	No			
Medición glucosa	Cada 15 minutos	Cada 1 minuto		
Intercambio datos inalámbricos	No	20 personas		
Alarmas	No	No	Si, con escaneos	Si
Duración de transmisor	14 días			
Interferencias	Hidroxiurea	Ácido ascórbico Ácido salicílico		
Integración con bomba	No			Desconocido

Adaptado de Almurashi et al.¹⁶⁵

Dispositivos rtCGM - Menarini	
Modelo	GlucoMen Day CGM
Imagen	
Año aprobación FDA	-
MARD	9,6%
Tiempo de uso	14 días
Tiempo de calentamiento	55 minutos
Necesidad de calibraciones repetidas	Primer día 2 calibraciones Posteriormente, cada 24 horas
Medición glucosa	Cada 1 minuto
Intercambio datos inalámbricos	Si
Alarmas	Si
Duración de transmisor	14 días
Interferencias	Hidroxiurea
Integración con bomba	No
<i>Adaptado de Almurashi et al.</i> ¹⁶⁵	

Anexo 5. Dispositivo FreeStyle Libre y FreeStyle Libre 2

Dispositivo FreeStyle Libre



Dispositivo FreeStyle Libre 2





Anexo 6. Publicación científica





Effect of switch from flash glucose monitoring to flash glucose monitoring with real-time alarms on hypoglycaemia in people with type 1 diabetes mellitus

A. Gutiérrez-Pastor^a, JA Quesada^{b,c}, MM Soler-Martínez^d, C. Carratalá Munuera^{b,c,*}, FJ Pomares-Gómez^d

^a Department of Health of San Juan de Alicante, Provincial-Pla Hospital, Spain

^b Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Elche, Spain

^c Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS), Spain

^d Department of Health of San Juan de Alicante, Endocrinology and Nutrition, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Glycaemic control
Real-world evidence
Type 1 diabetes
Continuous glucose monitoring

ABSTRACT

We aimed to evaluate the utility of the FreeStyle Libre 2 device for reducing time below range level 1 and level 2 compared with the FreeStyle Libre device (without alarms) in people with type 1 diabetes mellitus. We conducted longitudinal observational follow-up study of a cohort of 100 people with type 1 diabetes mellitus who had switched from FreeStyle Libre to FreeStyle Libre 2 as part of routine clinical practice. Three months after switching to FreeStyle Libre 2, compared with results with FreeStyle Libre, there were a significant improvements in time below range level 1 ($p = 0.02$) and level 2 ($p < 0.001$), time in range ($p < 0.001$), time above range level 1 ($p = 0.002$), glucose management indicator ($p = 0.04$) and mean glucose ($p = 0.04$) during follow-up. Furthermore there was a significant direct association between age and change in TIR with a coefficient of 0.23, and a significant inverse association between age and change in TAR-1 with a coefficient of 0.11. Switching to a flash glucose monitoring system with alarms improves time below range, time in range and coefficient of variation in people with type 1 diabetes mellitus.

1. Introduction

Blood glucose control in people with diabetes has classically depended on periodic glycated haemoglobin (HbA1c) measurement[1] and daily self-monitoring of blood glucose (SMBG)[2]. Despite these measures, many people with type 1 diabetes remain above target blood glucose levels[3,4], increasing their risk of chronic complications[5,6].

In response to these limitations, medical device companies developed continuous glucose monitoring (CGM) systems, which present various data such as current glucose levels, previous levels and trends, and predictions of future glucose values based in algorithms[7]. Furthermore, to facilitate analysis of the data obtained through CGM, ambulatory glucose profile (AGP) have been developed and the Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) Congress established the 10 main blood glucose variables and their control targets [8].

There are currently three CGM system modalities: real-time CGM (RT-CGM), intermittently scanned CGM (isCGM), and closed CGM[7]. The medical device company Abbott Diabetes Care (Witney, UK) developed the isCGM system FreeStyle Libre (FSL) in 2014[9]. Studies have shown that this device, compared with SMBG, reduces glycaemic variability[10], time in hypoglycaemia[10–14], and gold score time in hyperglycaemia[12], while increasing time in the target glucose range [10,11,13]. The FSL also reduces HbA1c by 0.1–0.5% (1–5 mmol/mol) more than SMBG[11,15–17]. All these variables show a direct linear relationship with monitor use in terms of number of daily scans of the sensor[18–20].

However, the FSL does not include alarms, which may reduce its effectiveness in relation to RT-CGM systems, as demonstrated in the CORRIDA trial[21,22] and the ALERTT1 trial[23,24]. These trials found that RT-CGM devices improved CGM metrics compared with the FSL. For this reason, in 2019, Abbott Diabetes Care developed a new version,

* Correspondence to: Department of Clinical Medicine., CAMPUS SANT JOAN D'ALACANT), Miguel Hernández University of Elche, Ctra. Alicante-Valencia N 332, 03550, Spain.

E-mail address: Maria.carratala@umh.es (C. Carratalá Munuera).

<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2024.04.003>

Received 12 January 2024; Received in revised form 10 April 2024; Accepted 10 April 2024

Available online 26 April 2024

1751-9918/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of Primary Care Diabetes Europe. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the FreeStyle Libre 2 (FSL2)[9], with optional alarms that alert users when their glucose levels are above or below a pre-set target range, or when the signal is lost. Research has found that this system, compared with SMBG, increases the time in range (TIR)[14] and reduces the coefficient of variation (CV), the time below range (TBR; both level 1 and level 2), the time above range (TAR; both in level 1 and 2) and HbA1c [14,25].

A review of the literature returned limited information on any potential additional benefits of isCGM with real-time alarms in people who had previously used isCGM without alarms[26,27]. This study aimed to evaluate the effect of the FSL2 compared with the FSL on time below range (level 1 and level 2) in people with type 1 diabetes mellitus in the Valencian Community, Spain.

2. Material and methods

2.1. Study design

We conducted a longitudinal observational follow-up study of a single cohort[28] between 1 December 2020 and 30 November 2021 in the Endocrinology and Nutrition Clinic of San Juan de Alicante University Hospital in the Valencian Community, Spain.

2.2. Study population

We included people aged over 18 years; with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus (International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) code E10); who had used the FSL for at least six months; and who after that, switch to the FSL2.

We excluded people who, during the study, were using any other continuous glucose monitoring device; present diabetes remission; were pregnant; were using systemic corticosteroids; had active treatment for cancer or had a life expectancy of less than one year.

At the beginning of the study, we estimated that 138 people treated in our hospital for type 1 diabetes were using the FSL and were in the process of switching to the FSL2 because of they spent a long time below range regardless of the HbA1c level. We selected all people who met our eligibility criteria at the start of the study.

2.3. Study protocol and measures

We measured the variables at an initial time point (T0), after the participant had been using the FSL for at least six months, then again three months after the participant had switched to the FSL2 (T1), as shown in Appendix 1. We analysed the variables for the total population and in the subgroup of participants with fixed basal bolus treatment.

Our primary response variables were time below 70 mg/dl (<3.9 mmol/L, time below range level 1, TBR-1) and time below 54 mg/dl (<3.0 mmol/L, time below range level 2, TBR-2), measured as percentages of total time. Our secondary response variables were time spent between 70 and 180 mg/dl (3.9–10.0 mmol/L, time in range, TIR), time over 180 mg/dl (>10.0 mmol/L, time above range level 1, TAR-1), and time over 250 mg/dl (>13.9 mmol/L, time above range level 2, TAR-2), all measured as percentages of total time; and glucose management indicator (GMI), HbA1c, and CV, all measured as percentages.

We collected these variables through the platform LibreView version 3.10[29], which Abbott Diabetes Care created together with the devices for downloading and managing the data they measure. We recorded the mean values over the past 14 days of use, as per the 2019 ATTD recommendations[8]. In accordance with usual clinical practice, when participants started using the FSL and when they switched to the FSL2, a nurse showed them how to use the device, enabled alarms and set them to a minimum limit of 70 mg/dl (for the FSL2), and explained how to use the alarms, how to interpret the data and react to it.

The explanatory variables were sex, age, body mass index, annual income, presence of alteration in albumin-creatinine ratio, cardiopathy,

stroke, peripheral arteriopathy, retinopathy, neuropathy and diabetic foot, duration of diabetes (years) and time of use FSL previous T0 (months). We obtained these variables from medical records and values were recorded at the time closest to initiation of FSL2. We also established whether participants had been admitted to hospital for hyperglycaemia or hypoglycaemia before they started using any isCGM device. Additionally, for each time point (T0 and T1), we collected the type of treatment and the total basal insulin dose in international units (IU) from medical records. Finally we obtained the type of device used to scan the sensor and the mean number of daily scans from the platform LibreView version 3.10 (Abbott Diabetes Care).

2.4. Statistical analysis

We performed a descriptive analysis by calculating frequencies for the qualitative variables; and minimum, maximum, and mean values with the standard deviation (SD) for the quantitative variables. To evaluate the changes in treatments and doses from T0 to T1, we calculated the kappa concordance coefficient for the qualitative variables and the intraclass correlation coefficient (ICC) for the quantitative variables.

The normal distribution in the quantitative variables has been verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Because the variables did not show normality, the changes from T0 to T1 were evaluated using the non-parametric Wilcoxon test for paired samples, showing the mean value (standard deviation) and medians (interquartile range). Percentage differences between T0 and T1 were evaluated by the McNemar test for dichotomous variables. To determine which factors were associated with changes in response variables, Delta variables have been calculated as the difference in values between T1 and T0, and we fitted linear models with sex, age, BMI, income, time with diabetes, and baseline HbA1c. We tested homoscedasticity and normality using residual plots. For these analyses, we used SPSS v.28 and R v.4.0.2.

2.5. Ethical considerations

Elda Drug Research Ethics Committee (CEIm) approved our study (code PI2020/37). Informed consent of participants was not required, as we obtained data from medical records. We also presented our protocol to the Responsible Research Office of Miguel Hernández University and obtained the University Research Responsibility Index of Miguel Hernández University of Elche, with code 221127195041 (Reference DMC.AGP.01.22). In addition, our study complied with the ethical safeguards of the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments, and with Spanish and European data protection laws.

3. Results

On 1 December 2020, 138 people treated in the Endocrinology and Nutrition Clinic of San Juan de Alicante University Hospital were using the FSL and were scheduled to switch to the FSL2. Of these people, 100 met our eligibility criteria and were included in the study, except for HbA1c, which values were available for 85 participants. Reasons for exclusion are shown in Appendix 2.

The mean age of the population was 43.8 ± 13.8 years, and 60% of participants were men. The mean duration of diabetes was 20.6 ± 13.6 years. Additional characteristics of the sample are shown in Table 1.

We analysed the treatment outcomes at T0 and T1, as shown in Table 2. There was a reduction in TBR from T0 to T1: from 4.3% to 3.6% ($p=0.020$) for TBR-1; from 1.5% to 0.6% ($p<0.001$) for TBR-2. We also observed an increase in TIR, from 61.1% to 65.7% ($p<0.001$); a decrease in TAR-1, from 24.3% to 22.2% ($p=0.002$); a reduction in CV, from 36.5% to 34.8% ($p=0.004$); and a decrease in mean glucose, from 159 mg/dl to 156 mg/dl ($p=0.047$); and in GMI, from 7.1% to 7.0% ($p=0.044$). In addition, there were an increase from T0 to T1 in TIR>70%, from 29% to 43% ($p=0.009$); and TBR-1 <4%, from 48% to 60% ($p=0.043$). The time spend using the device increased from 91.4%

Table 1
Participant characteristics (n = 100).

Explanatory variable	Measure*
Sex	
Men	60 (60%)
Women	40 (40%)
Age in years, mean (SD)	43.8 (13.8)
BMI	
Underweight/normal weight	52 (52%)
Overweight	32 (32%)
Obesity	16 (16%)
Annual income	
< EUR 18000	11 (11%)
EUR 18000–99999	52 (52%)
≥ EUR 100000	37 (37%)
Years with diabetes, mean (SD)	20.6 (13.6)
Microvascular complications	
Alteration in albumin-creatinine ratio	1 (1%)
Retinopathy	29 (29%)
Neuropathy	8 (8%)
Diabetic foot	2 (2%)
Macrovascular complications	
Cardiopathy	8 (8%)
Stroke	1 (1%)
Peripheral arteriopathy	2 (2%)
Previous admission for hyperglycaemia	
No	67 (67%)
Yes	33 (33%)
Previous admission for hypoglycaemia	
No	99 (99%)
Yes	1 (1%)
Type of device (the same in T0 and T1)	
Lector	4 (4%)
Smartphone	96 (96%)
Time of use FSL previous T0 in months, mean (Range)	124.6 (59–232)
Type of treatment at T0	
Premixed	2 (2%)
Fixed basal bolus	71 (71%)
Flexible basal bolus	22 (22%)
CSII therapy	5 (5%)
Type of treatment at T1	
Premixed	2 (2%)
Fixed basal bolus	72 (72%)
Flexible basal bolus	21 (21%)
CSII therapy	5 (5%)
Percent change TIR > 5%	58 (58%)
Percent change TIR > 10%	48 (48%)

BMI: body mass index; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; HbA1c: glycated haemoglobin; SD: standard deviation; T0: after at least six months using FreeStyle Libre; T1: after three months using FreeStyle Libre 2.

* The measures are expressed as number of participants and percentage, unless otherwise specified

to 94.1% ($p=0.012$) and the number of scans increased from 11.4 to 14.5 ($p=0.041$). However, TAR-2, HbA1c, TBR-2 <1%, and TIR >70% and TBR-1 <4% showed no significant changes. We also observed a change in TIR >5% in 58 (58%) participants and a change in TIR >10% in 48 (48%) participants, as shown in Table 1.

We found high concordance between T1 and T0 in terms of treatment type ($\kappa=0.932$, $p<0.001$) and total basal insulin dose (ICC 0.939, 95% CI 0.912–0.958), which shows there were no significant changes in these variables from T0 to T1. However, concordance between the number of scans at T1 and T0 was low (ICC 0.313, 95% CI 0.161–0.449), suggesting a significant change.

Afterwards, we evaluated the factors associated with changes in response variables from T0 to T1 using multivariate linear models with the explanatory variables, as shown in Table 3. We found a significant association with a coefficient of 1.42 between baseline HbA1c and CV, such that people with lower baseline HbA1c had greater reductions in CV, though this trend became non-significant from an HbA1c level of approximately 8% (Fig. 1A). We also observed a significant association between age and the difference in TAR-1 with a coefficient of 0.11, indicating that for every additional year in age, there was a mean

reduction of 0.11%. This association was significant from around 40 years of age (Fig. 1B). The third significant association was between age and TIR, with a coefficient of 0.23, indicating that for every additional year in age, there was a mean increase of 0.23% in TIR. This association was significant from around 38 years of age (Fig. 1C). There were no associated factors for the remaining CGM metrics. The associations of the linear models are weak, with R^2 between 3% and 8%.

Lastly, we evaluated the treatment outcomes at T0 and T1 in the fixed basal bolus treatment subgroup, as shown in Table 4. There was a reduction in TBR-2, from 1.4% to 0.5% ($p<0.001$). We also observed an increase in TIR, from 61.8% to 67.0% ($p<0.001$); a decrease in TAR-1, from 24.1% to 21.7% ($p=0.002$); a reduction in mean glucose, from 158.4md/dl to 154.1 mg/Dl ($p=0.009$); and a decrease in GMI, from 7.1% to 7.0% ($p=0.006$). However, TBR-1, TAR-2, CV, HbA1c, number of scans, time using the device and total basal insulin dose showed no significant changes.

4. Discussion

Our results show that the use of an isCGM system with alarms compared with an isCGM system without alarms significantly reduced TBR-1 and TBR-2 in people with type 1 diabetes mellitus. We also observed an increase in TIR, and a reduction in TAR-1, CV, mean glucose and GMI. Moreover, percent patients with TIR >70% and TBR-1 <4% increased with isCGM with alarms. Therefore, the FSL2 helped users to better control their glucose levels using the metrics recommended by the ATTD[8]. Furthermore, there were no significant changes in the type of treatment or in the basal insulin dose from T0 to T1, so these did not act as confounders of the results.

Our results are consistent with the changes observed in Boscari et al. [27] and Oriot et al. [26]. However, there are differences in the magnitude of change: compared to the two previous studies, we found a smaller reduction in TBR-1 and TBR-2, a greater reduction in TAR-1, and a greater increase in TIR. This could be due to differences in the populations: Boscari et al. included people with a higher risk and severity of hypoglycaemia and hyperglycaemia, while the participants in Oriot et al. had a higher risk of hypoglycaemia. In addition, participants in the latter study were not encouraged to use the hyperglycaemia alarm, which could explain the lower reduction in TAR-1 compared with our study. In contrast to the two previous studies, we found no significant differences in HbA1c despite the reductions in hypoglycaemia time, mean glucose or IMT obtained in our study. This fact may be due to the smaller sample size for HbA1c.

Therefore, HbA1c can be considered a partial measure of glycaemic exposure because it does not indicate the duration or severity of hypoglycaemia, which other published studies have considered indicators of treatment efficacy [30,31]. There is a need to develop better approaches for the clinical treatment of diabetes that include glycaemic exposure patterns based on measures other than HbA1c.

We observed a significant mean reduction in CV after the switch to FSL2, similar to the reduction reported in Oriot et al. [26], and slightly smaller than the reduction reported in Boscari et al. [27]. The CV with FSL was slightly lower in our study than in the two previous studies, indicating lower glycaemic variability. We also observed lower levels of HbA1c with FSL: 7.4% (57 mmol/mol), compared with 8.1% (65 mmol/mol) in Oriot et al. and 7.7% (60 mmol/mol) in Boscari et al. According to these results, isCGM systems help users to improve glycaemic control targets, including people with type 1 diabetes who meet TAR and TBR targets.

On the other hand, published studies have shown that RT-CGM, compared with isCGM, results in 7.8% more TIR, 6.8% less TAR-1, 6.1% less TAR-2, 2.3% less TBR-1, and 1.5% less TBR-2 [21–24]. These results translate to a reduction in chronic complications, improved glycaemic control, and reduced frequency and duration of hypoglycaemic episodes, as shown in the study by Malahi et al. [32]. In addition, evidence from other studies shows that CGM devices are more

Table 2
Ambulatory glucose profile (AGP) and glycated haemoglobin (HbA1c) with FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) (n=100).

	Time point T0		Time point T1		p-value ^a
	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	
Number of scans	11.4 (7.2)	10 (6–15)	14.5 (12.6)	12 (7–18)	0.041
Total Basal insulin dose (IU)	27.9 (15.2)	24 (17–36)	27.1 (16.8)	22 (16–36)	0.009
Time using the device (%)	91.4 (10.3)	96 (84–100)	94.1 (8.6)	99 (91–100)	0.012
Mean glucose (mg/dL)	159.0 (27.6)	153 (142–170)	156.0 (27.5)	150 (138–171)	0.047
GMI (%)	7.1 (0.7)	7 (6–8)	7.0 (0.7)	7 (6–8)	0.044
CV (%)	36.5 (7.3)	35 (31–41)	34.8 (7.5)	33 (30–38)	0.004
TAR-2 (%)	8.9 (10.7)	6 (3–11)	7.9 (10.0)	4 (2–11)	0.072
TAR-1 (%)	24.3 (8.9)	22 (18–29)	22.2 (10.0)	22 (16–28)	0.002
TIR (%)	61.1 (15.2)	64 (51–72)	65.7 (16.1)	67 (56–79)	<0.001
TBR-1 (%)	4.3 (3.8)	4 (1–6)	3.6 (4.0)	3 (1–5)	0.020
TBR-2 (%)	1.5 (2.6)	0 (0–2)	0.6 (1.6)	0 (0–1)	<0.001
HbA1c (%) ^a	7.4 (0.8)	7 (6–8)	7.3 (0.7)	7 (6–8)	0.053
		n (%)		n (%)	p-value ^b
TIR > 70%		29 (29%)		43 (43%)	0.009
TBR-1 < 4%		48 (48%)		60 (60%)	0.043
TBR-2 < 1%		7 (7%)		14 (14%)	0.118
TIR > 70% and TBR-1 < 4%		18 (18%)		27 (27%)	0.108

IQR: interquartile range; CV: coefficient of variation; GMI: glucose management indicator; IU: international units; SD: standard deviation; TAR-1: time above range level 1; TAR-2: time above range level 2; TBR-1: time below range level 1; TBR-2: time below range level 2; TIR: time in range.

^a Based on measures in 85 participants

^a Paired Samples Wilcoxon Test

^b McNemar Test

Table 3
Factors associated with change in response variables^a.

	Response variable		
	CV	TAR-1	TIR
Age	NS	-0.11	0.23
Baseline HbA1c	1.42	NS	NS
Intercept	-12.56	2.82	-5.44
R ²	0.03	0.03	0.08

CV: coefficient of variation; HbA1c: glycated haemoglobin; NS: non-significant in the multivariable model; TAR-1: time above range level 1; TIR: time in range.

^a There were no significant associations for the response variables time spent using device, time below range level 1 or 2, or glycated haemoglobin; or for the explanatory variables sex, body mass index, annual income, or years with type 1 diabetes.

cost-effective than SMBG and generate a lower health expenditure [33–35].

Based on this evidence and the results of the present study, we can conclude that the addition of alarms in isCGM systems could improve glycaemic control outcomes. Moreover, some studies have found that isCGM devices are a more economical option[35–37]. For this reason isCGM systems can be an option to be taken into account when rationalizing the use of devices as a first choice according to their cost and objectives, increasing the indications for isCGM, for example in people with type 2 diabetes on insulin therapy.

In our study, we analysed the factors associated with change in response and found a significant direct association between age and change in TIR, and a significant inverse association between age and change in TAR-1. These findings show that new technologies for glycaemic control are effective in older people, and confirm the improvement in glycaemic variables reported for this population in previous studies[38,39].

We observed a significant increase in the mean number of daily scans with the FSL2 compared with the FSL, in line with other studies[40]. This is a foreseeable consequence of the alarms, as users become more aware of the daily fluctuation of their glucose levels and act accordingly. Research has associated this increase in daily scans with improved glycaemic control[18–20].

Our study has some limitations. First, the single-centre setting may

limit the generalisability of our results. Second, we measured the response variables after only three months; a new analysis after a longer follow-up would likely provide valuable results. Third, our analysis did not take into account how participants used the alarms, as we did not monitor the alarm warning level (lower or higher), which could have varied in the study population. Another limitation may occur due to the sample size, since no a priori calculation was made because of the limited population of 138 participants. This was an exhaustive sample to try to cover the entire population, finally reaching 100 patients who met the inclusion criteria. Furthermore, although there are guidelines[41,42] that have specifically mentioned the relationship between the alarm configuration and glucose control, there are no specific recommendations or guidelines on the lower glucose limit in the use of alarms in hypoglycemia. A future line of study could focus on the optimal alarm configuration values.

This study provided data on the benefits of using alarms in isCGM devices by comparing the FSL2 with the FSL, whereas most published studies on CGM have evaluated RT-CGM devices with alarms versus isCGM devices without alarms. Previous studies have analysed specific populations: Boscari et al.[27] included people who were spending more time in hypoglycaemia or hyperglycaemia and were thus not meeting their targets, and Oriot et al.[26] studied people who had had a severe hypoglycaemic event, or who were afraid of or unaware of hypoglycaemia. In contrast, our study can be considered a real-life evaluation. Lastly, unlike previous studies, we used the FSL, without alarms, as our reference values rather than capillary blood glucose monitoring [13–17]. Therefore, our results reflect an additional improvement with respect to the benefits already demonstrated for the FSL in comparison with SMBG.

5. Conclusions

The flash glucose monitoring system with alarms (FreeStyle Libre 2), compared with the flash glucose monitoring system without alarms (FreeStyle Libre), reduces time below range in people with type 1 diabetes mellitus. The newer system was also associated with an increase in time in range, moreover, a reduction in time above range, coefficient of variation, mean glucose and GMI.

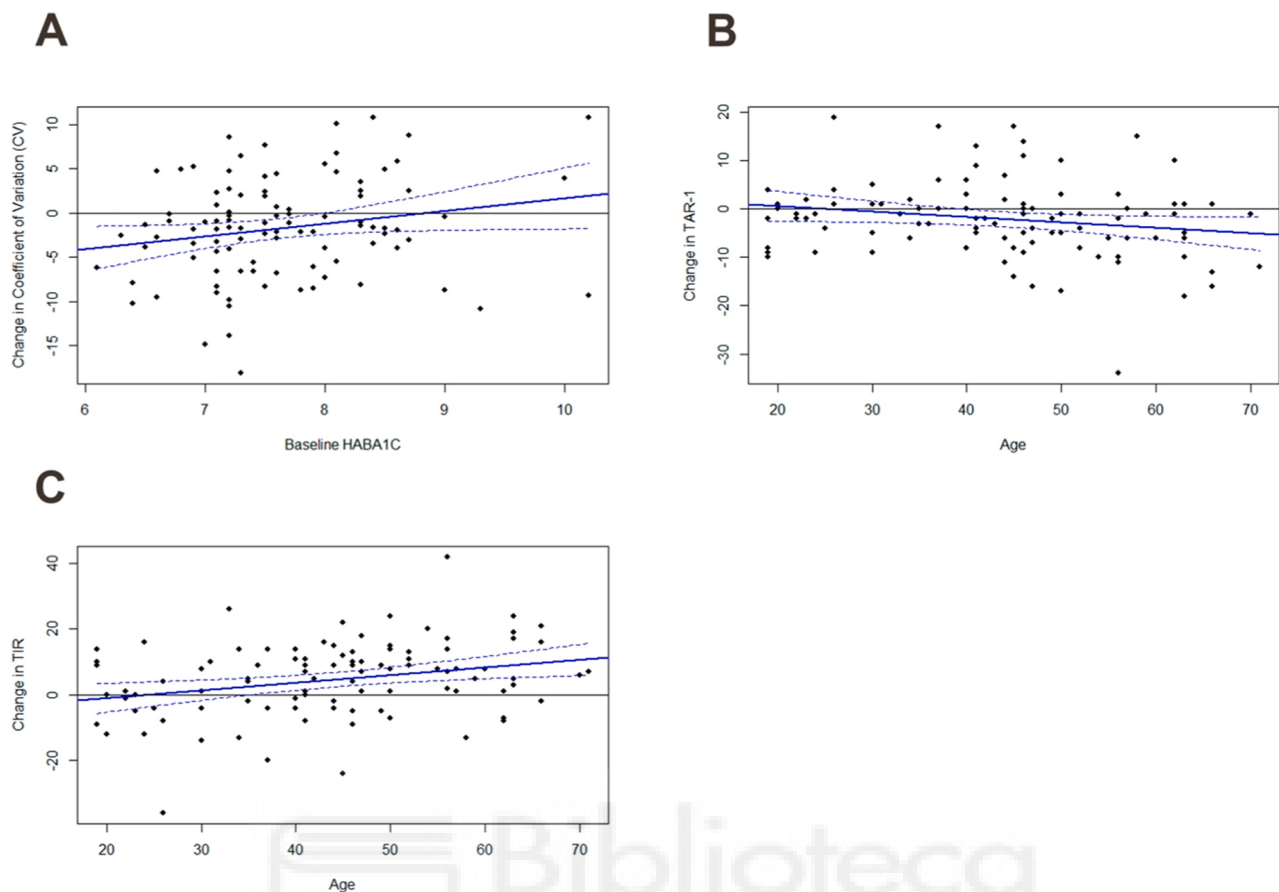


Fig. 1. Association between baseline glycated haemoglobin and coefficient of variation (1 A), between age and time above range level 1 (1B), and between age and time in range (1 C). CV: coefficient of variation; HbA1c: glycated haemoglobin; TAR-1: time above range level 1; TIR: time in range.

Table 4
Ambulatory glucose profile (AGP) and glycated haemoglobin (HbA1c) with FreeStyle Libre (T0), FreeStyle Libre 2 (T1) in fixed basal bolus treatment (n=70).

	Time point T0		Time point T1		p-value ^a
	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	
Number of scans	11.2 (6.9)	9 (6–15)	14.6 (13.7)	12 (7–18)	0.162
Total Basal insulin dose (IU)	27.2 (15.5)	23 (17–34)	26.3 (17.1)	21 (14–35)	0.048
Time using the device (%)	91.7 (10.4)	97 (84–100)	93.8 (8.7)	98 (91–100)	0.099
Mean glucose (mg/dL)	158.4 (27.1)	152 (142–170)	154.1 (26.1)	149 (137–171)	0.009
GMI (%)	7.1 (0.6)	7 (6–8)	7.0 (0.6)	7 (6–8)	0.006
CV (%)	36.1 (7.2)	35 (31–40)	34.4 (7.6)	33 (30–37)	0.028
TAR-2 (%)	8.5 (10.8)	5 (2–9)	7.2 (8.8)	4 (1–9)	0.046
TAR-1 (%)	24.1 (8.5)	22 (17–29)	21.7 (10.5)	22 (15–28)	0.002
TIR (%)	61.8 (15.1)	65 (51–74)	67.0 (15.8)	68 (57–80)	<0.001
TBR-1 (%)	4.2 (3.7)	4 (1–6)	3.7 (4.0)	3 (1–4)	0.180
TBR-2 (%)	1.4 (2.5)	0 (0–2)	0.5 (1.3)	0 (0–1)	<0.001
HbA1c (%) [*]	7.4 (0.7)	7 (6–8)	7.2 (0.7)	7 (6–8)	0.026

IQR: interquartile range; CV: coefficient of variation; GMI: glucose management indicator; IU: international units; SD: standard deviation; TAR-1: time above range level 1; TAR-2: time above range level 2; TBR-1: time below range level 1; TBR-2: time below range level 2; TIR: time in range.

^{*} Based on measures in 59 participants
^a Paired Samples Wilcoxon Test. Significant p-value < 0.025 (Bonferroni adjustment)

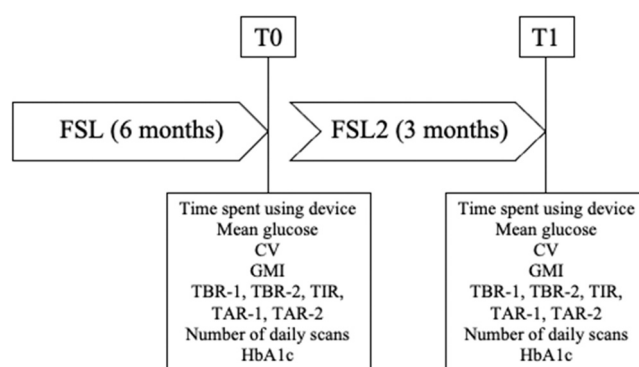
Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Declaration of Competing Interest

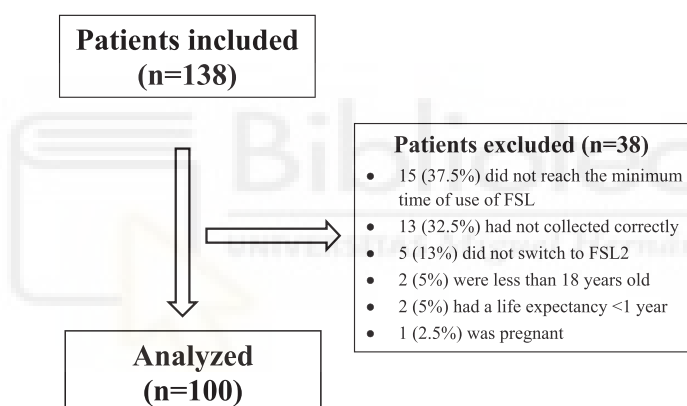
The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Carratala Munuera, C reports financial support was provided by Spain Ministry of Science and Innovation. Quesada, JA reports financial support was provided by Spain Ministry of Science and Innovation.

APPENDIX 1. Study timeline



CV: coefficient of variation; GMI: glucose management indicator; FSL: FreeStyle Libre; FSL2: FreeStyle Libre 2; HbA1c: glycated haemoglobin; TAR-1: time above range level 1; TAR-2: time above range level 2; TBR-1: time below range level 1; TBR-2: time below range level 2; TIR: time in range.

APPENDIX 2. Flow diagram



References

- [1] American Diabetes Association. 2, Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2023, *Diabetes Care* 46 (2023) S19–S40, <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
- [2] J. Escribano-Serrano, A. Michán-Doña, Glucohemoglobina A1c, del 7 al 53, *Diabetes Pract.* 4 (2013) 145–192.
- [3] V.N. Shah, J.M. Grimsman, N.C. Foster, A. Dost, K.M. Miller, M. Pavel, et al., Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries, *Diabetes Obes. Metab.* 22 (2020) 1577–1585, <https://doi.org/10.1111/dom.14069>.
- [4] E.G. Wilmut, P. Choudhary, L. Leelarathna, M. Baxter, Glycaemic variability: the under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care, *Diabetes Obes. Metab.* 21 (2019) 2599–2608, <https://doi.org/10.1111/dom.13842>.
- [5] A.C. Powers, Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities, *J. Clin. Invest.* 131 (2021), <https://doi.org/10.1172/JCI142242>.
- [6] J.H. Pettus, F.L. Zhou, L. Shepherd, K. Mercaldi, R. Preblich, P.R. Hunt, et al., Differences between patients with type 1 diabetes with optimal and suboptimal glycaemic control: a real-world study of more than 30 000 patients in a US electronic health record database, *Diabetes Obes. Metab.* 22 (2020) 622–630, <https://doi.org/10.1111/dom.13937>.
- [7] American Diabetes Association. 7, Diabetes technology: standards of medical care in diabetes—2023, *Diabetes Care* 46 (2023) S111–S127, <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>.
- [8] T. Battelino, T. Danne, R.M. Bergenstal, S.A. Amiel, R. Beck, T. Biester, et al., Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range, *Diabetes Care* 42 (2019) 1593–1603, <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [9] Abbott. FreeStyle Libre 2023. (<https://www.freestyle.abbott/es-es/inicio.html>) (accessed April 3, 2023).
- [10] P. Oskarsson, R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn, J. Kröger, R. Weitgasser, J. Bolinder, Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial, *Diabetologia* 61 (2018) 539–550, <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4527-5>.
- [11] M. Castellana, C. Parisi, S. Di Molfetta, L. Di Gioia, A. Natalicchio, S. Perrini, et al., Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open Diabetes Res Care* 8 (2020) e001092, <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001092>.
- [12] S. Jangam, T. Dunn, Y. Xu, G. Hayter, R.A. Ajjan, Flash glucose monitoring improves glycemia in higher risk patients: a longitudinal, observational study under real-life settings, *BMJ Open Diabetes Res Care* 7 (2019) e000611, <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000611>.
- [13] S. Charleer, C. De Block, L. Van Huffel, B. Broos, S. Fieuws, F. Nobels, et al., Quality of life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults living with type 1 diabetes (FUTURE): a prospective observational real-world cohort study, *Diabetes Care* 43 (2020) 389–397, <https://doi.org/10.2337/dci19-1610>.

- [14] L. Leelarathna, M.L. Evans, S. Neupane, G. Rayman, S. Lumley, I. Cranston, et al., Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes, *N. Engl. J. Med.* 387 (2022) 1477–1487, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205650>.
- [15] M. Evans, Z. Welsh, S. Ellis, A. Seibold, The impact of flash glucose monitoring on glycaemic control as measured by HbA1c: a meta-analysis of clinical trials and real-world observational studies, *Diabetes Ther.* 11 (2020) 83–95, <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00720-0>.
- [16] I. Gordon, C. Rutherford, K. Makarounas-Kirchmann, M. Kirchmann, Meta-analysis of average change in laboratory-measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the 14 day Flash Glucose Monitoring System, *Diabetes Res Clin. Pr.* 164 (2020) 108158, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108158>.
- [17] M. Evans, Z. Welsh, A. Seibold, Reductions in HbA1c with flash glucose monitoring are sustained for up to 24 months: a meta-analysis of 75 real-world observational studies, *Diabetes Ther.* 13 (2022) 1175–1185, <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01253-9>.
- [18] M.Y. Al-Harbi, A. Albunyan, A. Alnahari, K. Kao, L. Brandner, M. El Jammal, et al., Frequency of flash glucose monitoring and glucose metrics: real-world observational data from Saudi Arabia, *Diabetol. Metab. Syndr.* 14 (2022) 66, <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00831-y>.
- [19] J. Riveline, A. Wojtuszczyk, B. Guerci, C. Alves, K. Kao, Y. Xu, et al., Real world hypoglycaemia related to glucose variability and Flash glucose scan frequency assessed from global FreeStyle Libre data, *Diabetes Obes. Metab.* 24 (2022) 2102–2107, <https://doi.org/10.1111/dom.14795>.
- [20] I. Paris, C. Henry, F. Pirard, A.-C. Gérard, I.M. Colin, The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year, *Endocrinol. Diabetes Metab.* 1 (2018) e00023, <https://doi.org/10.1002/edm2.23>.
- [21] A. Hásková, L. Radovnická, L. Petruželková, C.G. Parkin, G. Grunberger, E. Horová, et al., Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: the corrida randomized controlled trial, *Diabetes Care* 43 (2020) 2744–2750, <https://doi.org/10.2337/dc20-0112>.
- [22] L. Radovnická, A. Hásková, Q.D. Do, E. Horová, V. Navrátilová, O. Mikeš, et al., Lower glycated hemoglobin with real-time continuous glucose monitoring than with intermittently scanned continuous glucose monitoring after 1 year: the CORRIDA LIFE study, *Diabetes Technol. Ther.* 24 (2022) 859–867, <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0152>.
- [23] M.M. Visser, S. Charleer, S. Fieuws, C. De Block, R. Hilbrands, L. Van Huffel, et al., Effect of switching from intermittently scanned to real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: 24-month results from the randomised ALERTT1 trial, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 11 (2023) 96–108, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00352-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00352-7).
- [24] M.M. Visser, S. Charleer, S. Fieuws, C. De Block, R. Hilbrands, L. Van Huffel, et al., Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial, *Lancet* 397 (2021) 2275–2283, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00789-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00789-3).
- [25] A.A. Al Hayek, A.A. Robert, M.A. Al Dawish, Effectiveness of the freestyle libre 2 flash glucose monitoring system on diabetes-self-management practices and glycemic parameters among patients with type 1 diabetes using insulin pump, *Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev.* 15 (2021) 102265, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102265>.
- [26] P. Oriot, M.P. Hermans, Intermittent-scanned continuous glucose monitoring with low glucose alarms decreases hypoglycemia incidence in middle-aged adults with type 1 diabetes in real-life setting, *J. Diabetes Complicat.* 37 (2023) 108385, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108385>.
- [27] F. Boscari, S. Ferretto, F. Cavallin, G.P. Fadini, A. Avogaro, D. Bruttomesso, Effectiveness of adding alarms to flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes under routine care, *Acta Diabetol.* 59 (2022) 921–928, <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01884-1>.
- [28] J. Argimon Pallás, J. 4 Jimenez Villa, *Clasificación de los tipos de estudio. Métodos de investigación clínica y epidemiológica*, Fourth ed, Elsevier, 2013, pp. 29–32.
- [29] Abbott. LibreView 2023. (<https://www.libreview.com>) (Accessed 15 April 2023).
- [30] American Diabetes Association. 6, Glycemic targets: standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care* 2023 46 (2023) S97–S110, <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>.
- [31] Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *J Diabetes* 2017;9:1052–1053. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12590>.
- [32] A. El Malahi, M. Van Elsen, S. Charleer, E. Dirinck, K. Ledeganck, B. Keymeulen, et al., Relationship between time in range, glycemic variability, HbA1c, and complications in adults with type 1 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 107 (2022) e570–e581, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab688>.
- [33] Y. Jiao, R. Lin, X. Hua, L. Churilov, M.J. Gaca, S. James, et al., A systematic review: Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes, *Endocrinol. Diabetes Metab.* 5 (2022), <https://doi.org/10.1002/edm2.369>.
- [34] S. Emami-pour, P.R. van Dijk, H.J.G. Bilo, M.A. Edens, O. van der Galiën, M. J. Postma, et al., Personalizing the use of a intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) device in individuals with type 1 diabetes: a cost-effectiveness perspective in the Netherlands (FLARE-NL 9), 193229682211098, *J. Diabetes Sci. Technol.* (2022), <https://doi.org/10.1177/19322968221109841>.
- [35] W. Wan, M.R. Skandari, A. Minc, A.G. Nathan, A. Winn, P. Zarei, et al., Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial, *Diabetes Care* 41 (2018) 1227–1234, <https://doi.org/10.2337/dc17-1821>.
- [36] M.T. Gil-Ibáñez, G.R. Aispuru, Análisis de coste-efectividad de control glucémico con FreeStyle Libre® en pacientes diabéticos tipo 1 en atención primaria de salud de Burgos, *Enferm. Clin.* 30 (2020) 82–88, <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.07.011>.
- [37] M.A. Rotondi, O. Wong, M. Riddell, B. Perkins, Population-level impact and cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intermittently scanned continuous glucose monitoring technologies for adults with type 1 diabetes in canada: a modeling study, *Diabetes Care* 45 (2022) 2012–2019, <https://doi.org/10.2337/dc21-2341>.
- [38] K.M. Miller, L.G. Kanapka, M.R. Rickels, A.J. Ahmann, G. Aleppo, L. Ang, et al., Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes, *Diabetes Technol. Ther.* 24 (2022) 424–434, <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0503>.
- [39] R.E. Pratley, L.G. Kanapka, M.R. Rickels, A. Ahmann, G. Aleppo, R. Beck, et al., Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes, *JAMA* 323 (2020) 2397, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6928>.
- [40] M. Mateu-Salat, J. Moreno-Fernández, N. Mangas, I. Genua, M.J. Martínez, A. López, et al., Evaluación de la utilidad y satisfacción con la guía de uso del sistema flash de monitorización de glucosa (FreeStyle Libre®) en pacientes con diabetes tipo 1, *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 69 (2022) 316–321, <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.04.008>.
- [41] R.H. Stimson, A.R. Dover, M.W.J. Strachan, R.J. Wright, S. Forbes, F.W. Gibb, Changes in continuous glucose monitoring metrics and predictors of improvement 12 months after conversion from Freestyle Libre to Freestyle Libre 2, *Diabet. Med.* 40 (2023), <https://doi.org/10.1111/dme.15130>.
- [42] A.L. McCall, D.C. Lieb, R. Gianchandani, H. MacMaster, G.A. Maynard, M. H. Murad, et al., Management of individuals with diabetes at high risk for hypoglycemia: an endocrine society clinical practice guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 108 (2023) 529–562, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac596>.

