



**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**Impacto del inicio de la monitorización flash de glucosa  
en pacientes adultos con diabetes tipo 1**

**Presentada por REBECA JIMÉNEZ SAHAGÚN para optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por:**

**DR. DANIEL ANTONIO DE LUIS ROMÁN**

**DRA. EMILIA GÓMEZ HOYOS**

**Valladolid, 2024**



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



---

**UniversidaddeValladolid**

Impacto del inicio de la monitorización flash de glucosa  
en pacientes adultos con diabetes tipo 1

DOCTORANDO: Rebeca JIMÉNEZ SAHAGÚN

DIRECTORES DE TESIS: Dr. Daniel DE LUIS ROMÁN

Dra. Emilia GÓMEZ HOYOS

VALLADOLID, 2024

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

## TESIS DOCTORAL

Impacto del inicio de la monitorización flash de glucosa  
en pacientes adultos con diabetes tipo 1

DOCTORANDO: **Rebeca JIMÉNEZ SAHAGÚN**

DIRECTORES DE TESIS: **Dr. Daniel DE LUIS ROMÁN**

**Dra. Emilia GÓMEZ HOYOS**

**Departamento de Medicina, Universidad de Valladolid**

VALLADOLID, 2024



## ***AGRADECIMIENTOS***

Quiero comenzar dando las gracias a mis directores de tesis, el Dr. Daniel de Luis y la Dra. Emilia Gómez Hoyos, sin los cuales este proyecto no hubiese sido posible, por brindarme esta oportunidad, por su paciencia y confianza depositada en mí.

A Emilia, por su guía y apoyo, no solo durante este proceso, sino durante toda la residencia, como tutora y actualmente como compañera, siempre dispuesta a escuchar y a ayudar.

A todos mis compañeros de residencia, pero en especial a Susana y a Cristina, por hacer de mi residencia una experiencia única y ayudarme en una etapa tan dura como fue la pandemia.

A todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid a lo largo de estos años. Gracias por haberme acogido y ayudado tanto.

A mis padres, Soledad y Roberto, a los que les debo todo. Gracias por estar ahí siempre incondicionalmente y por todos los sacrificios que habéis hecho por mí.

A David, quien me ha sufrido y acompañado a lo largo de tantos días y me ha dado fuerza cuando la he necesitado para que esta tesis pudiera ver la luz.

A mis abuelos, Esperanza, Mariano, Soledad y Abilio que a pesar de no tenerlo fácil, trabajaron y lucharon para brindar un futuro mejor que el suyo a sus hijos. A mis tíos, y primos, por ser una parte fundamental de mí y formar mi familia.

A Nalita, que tantas horas me acompañó estudiando las carreras de Biología, y Medicina y como no, haciendo esta tesis.

A todos mis amigos y amigas, en especial a Paula, luchadora y siempre con una sonrisa en la cara.

Finalmente a Medina de Rioseco y sus gentes, mi refugio y mi verdadero hogar.



# ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas.....	13
Índice de tablas.....	17
Índice de figuras.....	19
Resumen.....	23
Introducción.....	28
<b>I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>33</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>35</b>
1.1 Clasificación y definición de la diabetes tipo 1.....	35
1.2 Prevalencia e incidencia de la diabetes tipo 1.....	36
1.3 Historia natural de la diabetes tipo 1.....	36
1.4 Fisiopatología.....	37
1.4.1 Genética.....	37
1.4.2 Inmunología.....	38
1.4.3 Factores ambientales.....	41
1.4.3.1 Infecciones.....	41
1.4.3.2 Microbiota intestinal.....	41
1.4.3.3 Toxinas y compuestos químicos.....	42
1.4.3.4 Antibióticos.....	42
1.4.3.5 Probióticos.....	43
1.4.3.6 Vacunas.....	43
1.4.3.7 Factores dietéticos.....	43
<b>2. Abordaje de la diabetes tipo 1.....</b>	<b>44</b>
2.1 Diagnóstico.....	44
2.2 Tratamiento.....	44
2.2.1 Fundamentos básicos.....	44
2.2.2 Objetivos del tratamiento.....	46
2.2.3 Terapias hipoglucemiantes.....	51
2.2.3.1 Insulinoterapia.....	51
<b>3. Monitorización continua de glucosa.....</b>	<b>58</b>
3.1 Principios básicos.....	58



3.2 Ventajas de la monitorización continua de glucosa frente a la glucemia capilar.....	60
3.3 Tipos de monitorización continua de glucosa.....	60
3.4 Evidencia científica existente en torno a la monitorización flash de glucosa.....	66
3.5 Tipos de dispositivos de monitorización continua de glucosa.....	69
3.6 Indicaciones de monitorización flash de glucosa e implantación.....	70
<b>4. Calidad de vida y parámetros asociados en los pacientes con diabetes tipo 1.....</b>	<b>77</b>
4.1 Impacto de la diabetes tipo 1 en la calidad de vida y parámetros asociados (estrés asociado a la diabetes).....	77
4.2 Papel de la tecnología en la calidad de vida y el estrés asociado a la diabetes.....	86
4.2.1 Monitorización flash de glucosa.....	86
4.2.2 Monitorización continua de glucosa en tiempo real.....	88
4.2.3 Sistemas de infusión subcutánea de insulina.....	92
4.2.4 Sistemas integrados abiertos y cerrados.....	94
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>98</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>101</b>
<b>1. Diseño del estudio.....</b>	<b>103</b>
<b>2. Aspectos éticos.....</b>	<b>103</b>
<b>3. Entorno del estudio.....</b>	<b>103</b>
<b>4. Periodo de estudio.....</b>	<b>103</b>
<b>5. Participantes.....</b>	<b>103</b>
<b>6. Fuentes de datos.....</b>	<b>105</b>
<b>7. Reclutamiento.....</b>	<b>105</b>
<b>8. Intervención.....</b>	<b>105</b>
<b>9. Otros parámetros.....</b>	<b>107</b>
<b>10. Educación diabetológica.....</b>	<b>108</b>
<b>11. Variables.....</b>	<b>109</b>
<b>12. Tamaño muestral.....</b>	<b>113</b>
<b>13. Análisis estadístico.....</b>	<b>113</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>115</b>
<b>1. Características basales.....</b>	<b>117</b>

<b>2. Tratamiento empleado.....</b>	<b>117</b>
<b>3. Características basales en función del tipo de tratamiento.....</b>	<b>117</b>
<b>4. Parámetros de control glucémico basales y frecuencia de hipoglucemias.....</b>	<b>119</b>
<b>5. Uso del dispositivo.....</b>	<b>120</b>
<b>6. Parámetros relacionados con la satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionada con la diabetes.....</b>	<b>122</b>
<b>7. Cambios tras el inicio de la MFG en satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes.....</b>	<b>123</b>
7.1 Cambios en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del control glucémico de manera basal.....	126
7.2 Cambios en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función de la modalidad de tratamiento.....	127
7.3 Satisfacción con el tratamiento.....	128
7.4 Calidad de vida específico para la diabetes mellitus.....	128
7.5 Distrés relacionado con la diabetes mellitus.....	129
<b>8. Cambios en el número de autoanálisis y escaneos a los tres meses.....</b>	<b>129</b>
<b>9. Parámetros relacionados con el control glucémico.....</b>	<b>132</b>
9.1 HbA1c plasmática.....	132
9.2 Variables de control glucémico.....	135
9.2.1 Valor medio de concentración de glucosa intersticial.....	139
9.2.2 Desviación estándar de la concentración de glucosa intersticial.....	140
9.2.3 Coeficiente de variación.....	141
9.2.4 Porcentaje del tiempo en rango (70-180 mg/dl).....	141
9.2.5 Porcentaje del tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl).....	142
9.2.6 Porcentaje del tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl).....	142
<b>10. Correlación entre el número de escaneos y el control metabólico.....</b>	<b>142</b>
10.1 Correlación entre el número de escaneos y tiempo en rango.....	142
10.2 Correlación entre el número de escaneos y tiempo bajo rango.....	146
10.3 Correlación entre el número de escaneos y tiempo sobre rango.....	147
<b>11. Variables asociadas con un mayor tiempo en rango basal.....</b>	<b>158</b>
<b>12. Variables asociadas con un mayor tiempo en rango a los 3 meses.....</b>	<b>165</b>
<b>13. Variables asociadas con la puntuación en la escala DTSQ a los 3 meses.....</b>	<b>174</b>

<b>14. Variables asociadas a la puntuación en la escala DQoL a los 3 meses.....</b>	<b>182</b>
<b>15. Variables asociadas con una diferente puntuación en la escala DDS a los 3 meses.....</b>	<b>190</b>
<b>16. Análisis de la relación entre el TIR con la HbA1c y GMI, ajustado por el CV.....</b>	<b>198</b>
16.1 Análisis de la relación entre el TIR con la HbA1c y, ajustado por el CV..	198
16.2 Análisis de la relación entre el TIR con el GMI y, ajustado por el CV...	198
<b>17. Relación entre GMI y HbA1c.....</b>	<b>199</b>
<b>18. Impacto de la MFG en el desarrollo de hipoglucemias basales y a los 3 meses (correlación también con el número de escaneos).....</b>	<b>199</b>
18.1 Número de hipoglucemias totales referidas por el paciente en las últimas 2 semanas.....	199
18.2 Número de hipoglucemias asintomáticas referidas por el paciente en las últimas 2 semanas.....	201
18.3 Número de eventos de hipoglucemia registrados en MFG.....	201
18.4 Duración de los eventos.....	203
18.5 Percepción de hipoglucemias mediante el test de Clarke.....	204
<b>19. Grado de cumplimiento de los objetivos de tiempo del consenso internacional tras tres meses de uso de monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.....</b>	<b>204</b>
19.1 Tiempo por encima del rango de glucosa objetivo.....	204
19.2 Tiempo dentro objetivo.....	204
19.3 Tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo.....	205
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>206</b>
<b>1. Discusión general.....</b>	<b>208</b>
<b>2. Discusión del objetivo principal: evaluar en vida real el cambio en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los tres meses del inicio de la monitorización flash de glucosa.....</b>	<b>214</b>
<b>3. Discusión del primer objetivo secundario: describir el cambio en los parámetros de control metabólico tras el inicio de la MFG y el grado de control metabólico alcanzado.....</b>	<b>235</b>

<b>4. Discusión del segundo objetivo secundario: analizar la relación entre el tiempo en rango con otros parámetros glucométricos y la influencia de otras variables.....</b>	<b>239</b>
<b>5. Discusión del tercer objetivo secundario: evaluar la asociación entre los parámetros glucométricos HbA1c y el GMI.....</b>	<b>242</b>
<b>6. Discusión del cuarto objetivo secundario: determinar el impacto de la monitorización flash de glucosa en la hipoglucemia y percepción de la misma.....</b>	<b>244</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>247</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>250</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>292</b>

## ABREVIATURAS

AAI: anticuerpos antiinsulina

ADA: “*American Diabetes Association*”

AGP: perfil ambulatorio de glucosa

AID: sistemas automatizados de administración de insulina

AMGC: automonitorización de glucemia capilar

ATTD: tecnologías avanzadas y tratamientos para la diabetes

BAD: agonista de la proteína de muerte celular asociado a BCL-2

BAI: inventario de ansiedad de Beck; “*Beck Anxiety Inventory*”

BGMSRQ: “*Blood Glucose Monitoring System Rating Questionnaire*”

CD: cúmulo de diferenciación

CES-D: “*Center for Epidemiological Studies – Depression*”

CIDS: “*confidence in diabetes self-care*”

CIDS-s: “*confidence in diabetes self-care sensor subscale*”

Covid-19: coronavirus 2019

CR: coeficiente de regresión

CV: coeficiente de variación

D-HRQOL: escala de calidad de vida de salud asociada a la diabetes; “*Diabetes health-related quality of life*”

DAISY: “*diabetes autoimmunity study in the young*”

DDCT: “*Diabetes Control and Complication Trial*”

DCCT-EDIC: *Diabetes Control and Complications Trial*; “*The epidemiology of diabetes interventions and complications*”

DDS: escala de distrés relacionado con la diabetes; “*Distress Diabetes Scale*”

DDS2: “*Diabetes Distress Scale 2-item short form*”

DEPS: encuesta de problemas alimentarios en la diabetes; “*Diabetes Eating Problems Survey*”

DIDP: “*DAWN Impact of Diabetes Profile*”

DIPP: “*diabetes prediction and prevention study*”

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DPT-1: “*Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes*”

DQoL: “*Diabetes Quality of Life Questionnaire*”

DSQOL: “*Diabetes-specific quality of life*”

DT: desviación típica

DTSQ: cuestionario de satisfacción del tratamiento de la diabetes; *“Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire”*

EDI: inventario de trastornos alimentarios; *“Eating Disorders Inventory”*

EQ-5D: *“EuroQol 5D”*

EsDDS: Escala de distrés relacionada con la diabetes traducido para población española

EsDQoL: Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para población española

EsDTSQ: Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de la Diabetes traducido y validado para población española.

EQ-5D-5L: *“European Quality of Life-5 Dimensions”*

EVA: escala visual análoga

FDA: *“Food and Drug Administration”*

FSL: sistema de monitorización Free Style Libre™

G: gramos

GAD: decarboxilasa del ácido glutámico.

GME-Q: *“Glucose Monitoring Experiences questionnaire”*

GMI: *“Glucose Management Indicator”*

GMSS: *“Glucose Monitoring Satisfaction Scale”*

HADS: *“Hospital Anxiety and Depression Scale-depression”*

HbA1c: hemoglobina glicada

HCS: *“Hypoglycemia Confidence Scale”*

HCL: sistema híbrido de circuito cerrado

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

HFS: encuesta de miedo a la hipoglucemia; *“Hypoglycemia Fear Survey”*

HLA: *“human leukocyte antigen”*

HypoA-Q: *“Hypoglycaemia Awareness Questionnaire”*

IA2: tirosina fosfatasa de los islotes pancreáticos

IC: intervalo de confianza

ICA: anticuerpos frente a las células de los islotes

IL: interleucina

isCGM: monitorización continua de glucosa intermitente; *“intermittently scanned continuous glucose monitoring”*; monitorización flash de glucosa

ISCI: sistemas de infusión continua de insulina

ITSQ: *“Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire”*

Kg: kilogramo

LADA: *“latent autoimmune diabetes in adults”*

Lpm: latidos por minuto

MARD: media de diferencia absoluta relativa *“Mean Absolute Relative Difference”*

MCG: monitorización continua de glucosa

MDI: múltiples inyecciones diarias de insulina

MFG: monitorización flash de glucosa

mmHg: milímetros de mercurio

NGSP: *“National Glycohemoglobin Standardization Program”*

NPH: protamina neutra de Hagedorn

PAID: escala de áreas problemáticas en la diabetes; *“Problem Areas in Diabetes”*

PHQ: cuestionario de salud del paciente; *“Patient Health Questionnaire”*

PRCKQ: proteína cinasa C theta

PRMQ: *“Prospective and Retrospective Memory Questionnaire”*

PROM: medidas de resultados y experiencias informadas por el paciente; *“person-reported outcome measure”*

PSQI: *“Pittsburgh Sleep Quality Index”*

PTPN22: proteína tirosina fosfatasa no receptora

RIC: rango intercuartílico

rtCGM: monitorización continua de glucosa en tiempo real; *“real time continuous glucose monitoring”*

SAP: terapias de bomba aumentada por sensor; *“sensor augmented pump”*

SARS-CoV2: coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2

SED: Sociedad Española de Diabetes

SF-12: encuesta de salud de formato corto de 12 ítems; *“Short-Form Health Survey, 12 items”*

SUS: *“The System Usability Scale”*

T1-DDS: *Diabetes Distress Scale for Type 1 diabetes*

TAR: tiempo por encima del rango; *“Time above range”*

TBR: tiempo por debajo del rango; *“Time below range”*

TIR: tiempo en rango; *“Time in range”*

VIF: factor de inflación de la varianza

W-BQ28: *“28-item Well-Being Questionnaire”*

WHO-5: *“Well-being Index”*

WHOQOL-BREF: *“World Health Organization Quality of Life-Brief version”*

ZnT8: transportador celular de Zinc 8



## ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1: Historia natural de la diabetes mellitus tipo 1.....	37
2. Tabla 2: Objetivos de glucemia capilar y HbA1c para la mayoría de pacientes adultos con diabetes no gestantes.....	48
3. Tabla 3: Métricas de monitorización continua de glucosa.....	50
4. Tabla 4: Tipos de dispositivos de monitorización continua de glucosa.....	69
5. Tabla 5: Resumen de las medidas elegidas para la evaluación de conceptos psicosociales.....	83
6. Tabla 6: Resumen de los procedimientos realizados en cada visita de estudio.....	111
7. Tabla 7: Características basales de la muestra.....	117
8. Tabla 8: Características basales de la población de estudio en función del tratamiento recibido.....	118
9. Tabla 9: Número de hipoglucemias totales y no sintomáticas en el periodo basal.....	120
10. Tabla 10: Puntuación en escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del tratamiento recibido basal.....	123
11. Tabla 11: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes.....	125
12. Tabla 12: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del control glucémico basal.....	126
13. Tabla 13: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función de la modalidad de tratamiento.....	127
14. Tabla 14: Cambio en los valores de hemoglobina glicosilada en función del control glucémico basal.....	133
15. Tabla 15: Hemoglobina glicosilada en función de la modalidad de tratamiento.....	134
16. Tabla 16: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses.....	135
17. Tabla 17: Cambio en los parámetros de control glucémico en los pacientes en función del tratamiento recibido.....	137
18. Tabla 18: Cambio en los parámetros de control glucémico en los pacientes en función de la HbA1c basal.....	138

19. Tabla 19: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses en función del tratamiento empleado...	144
20. Tabla 20: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses en función de la hemoglobina glicosilada basal.....	145
21. Tabla 21: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociados a un mayor tiempo en rango inicial.....	159
22. Tabla 22: Análisis de regresión lineal multivariante mediante el método de introducir de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango inicial.....	162
23. Tabla 23: Análisis de regresión lineal multivariante mediante el método <i>backwards</i> de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango inicial.....	164
24. Tabla 24: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociados a un mayor tiempo en rango a los tres meses.....	166
25. Tabla 25: Análisis de regresión lineal multivariante mediante método de introducir de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango a los tres meses.....	170
26. Tabla 26: Análisis de regresión lineal multivariante mediante método <i>backward</i> de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango a los tres meses.....	173
27. Tabla 27: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DTSQ a los tres meses.....	175
28. Tabla 28: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DTSQ a los tres meses.....	181
29. Tabla 29: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DQoL a los tres meses.....	183
30. Tabla 30: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DQoL a los tres meses.....	189
31. Tabla 31: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DDS a los tres meses.....	191
32. Tabla 32: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DDS a los tres meses.....	197
33. Tabla 33: Estudios que han descrito el cambio en la escala DTSQ tras el inicio de la MFG en pacientes con DM1.....	217
34. Tabla 34: Estudios que han evaluado el cambio en la HbA1c en pacientes que iniciaron uso de MFG.....	235

## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1: Fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo 1.....	36
2. Figura 2: Anticuerpos relacionados con la diabetes mellitus tipo 1.....	39
3. Figura 3: Farmacodinámica de las insulinas de acción prolongada.....	52
4. Figura 4: Farmacodinámica de las insulinas de acción rápida.....	53
5. Figura 5: Resumen de las posibles modalidades de administración de insulina y de las distintas tecnologías para el control de la glucemia.....	57
6. Figura 6: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa en tiempo real.....	61
7. Figura 7: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa intermitente.....	61
8. Figura 8: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa implantable.....	62
9. Figura 9: Cronograma del proceso de implantación y financiación de la monitorización flash de glucosa en Castilla y León.....	71
10. Figura 10: Histograma de HbA1c al inicio del estudio.....	119
11. Figura 11: Número de hipoglucemias en el periodo basal. ....	119
12. Figura 12: Gráfico de cajas mostrando el número de autoanálisis diarios en el periodo basal.....	121
13. Figura 13: Gráfico de cajas mostrando el número de escaneos diarios en el periodo basal.....	121
14. Figura 14: puntuación mediana en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes.....	122
15. Figura 15: Cambios en la puntuación en la escala de satisfacción con el tratamiento.....	124
16. Figura 16: Cambios en la puntuación en la escala de calidad de vida asociada a la diabetes.....	124
17. Figura 17: Cambios en la puntuación en la escala de distrés relacionado con la diabetes.....	124
18. Figura 18: Gráfico de dispersión que representa el número de autoanálisis diarios basal frente al número de autoanálisis diarios a los tres meses.....	130
19. Figura 19: Gráfico de dispersión que representa el promedio de escaneos diarios basal frente al promedio de escaneos diarios a los tres meses.....	131
20. Figura 20: Gráfico de dispersión que representa el porcentaje de uso del sensor en los primeros 14 días frente al porcentaje de uso del sensor a los tres meses.....	132

21. Figura 21: Gráfico de dispersión que representa la HbA1c basal, en el eje de ordenadas y la HbA1c los tres meses, en el eje de abscisas.....	132
22. Figura 22: Gráfico de cajas con el cambio en la hemoglobina glicosilada a nivel basal y a los tres meses, estratificado por el valor de hemoglobina glicosilada basal con 8% como punto de corte.....	133
23. Figura 23: Gráfico de cajas con el cambio en la hemoglobina glicosilada a nivel basal y a los tres meses, estratificado según el tratamiento.....	134
24. Figura 24: Matriz de correlación que muestra la relación tridimensional entre el porcentaje de tiempo en rango basal, el porcentaje de tiempo en hipoglucemia en el periodo basal y el porcentaje de tiempo en hiperglucemia en el periodo basal.....	136
25. Figura 25: Gráfico de cajas con el cambio en la glucemia promedio a nivel basal y a los tres meses.....	140
26. Figura 26: Gráfico de cajas con el cambio en la desviación estándar a nivel basal y a los tres meses.....	140
27. Figura 27: Gráfico de cajas con el cambio en el coeficiente de variación a nivel basal y a los tres meses.....	141
28. Figura 28: Gráfico de cajas con el cambio en el porcentaje de tiempo bajo objetivo, en objetivo o sobre objetivo, a nivel basal (rojo) y a los tres meses (azul).....	141
29. Figura 29: Gráfico de dispersión que representa la correlación entre el tiempo en rango y el promedio de escaneos al día en el periodo basal.....	142
30. Figura 30: Gráfico de dispersión que representa la correlación entre el tiempo en rango y el promedio de escaneos al día a los 3 meses.....	143
31. Figura 31: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en todos los sujetos.....	149
32. Figura 32: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en todos los sujetos.....	150
33. Figura 33: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos tratados con MDI.....	151
34. Figura 34: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos tratados con MDI.....	152
35. Figura 35: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos tratados con ISCI.....	153

36. Figura 36: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos tratados con ISCI.....	154
37. Figura 37: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos con buen control glucémico inicial.....	155
38. Figura 38: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos con buen control glucémico inicial.....	156
39. Figura 39: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos con mal control glucémico inicial.....	157
40. Figura 40: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos con mal control glucémico inicial.....	158
41. Figura 41: Gráfico de cajas que muestra el número de hipoglucemias basales y a los tres meses.....	199
42. Figura 42: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales en el periodo basal y el número medio de escaneos al día en el periodo basal.....	200
43. Figura 43: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales a los 3 meses y el número medio de escaneos al día a los 3 meses.....	200
44. Figura 44: Gráfico de cajas que muestra el número de hipoglucemias no sintomáticas basales y a los 3 meses.....	201
45. Figura 45: Gráfico de cajas que muestra el número mediano de número de eventos de hipoglucemia detectados por la MFG en el periodo basal y a los 3 meses.....	202
46. Figura 46: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales basales y el número medio de hipoglucemia detectados por la MFG basales.....	202
47. Figura 47: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales a los tres meses y el número medio de hipoglucemia detectados por la MFG a los tres meses.....	203
48. Figura 48: Gráfico de cajas representando la duración media de los eventos de hipoglucemia, en minutos.....	203
49. Figura 49: Gráfico de barras apilado mostrando los resultados del test de Clarke en el periodo basal y a los 3 meses.....	204
50. Figura 50: Gráfico de barras que muestra el porcentaje de pacientes que cumplió los objetivos.....	205

51. Figura 51: Variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DQoL a los tres meses.....	227
---	-----

# RESUMEN

## RESUMEN

### Introducción

Uno de los elementos fundamentales para alcanzar los objetivos de control en los pacientes con diabetes tipo 1 es poder conocer sus cifras de glucemia en todo momento. Por esta razón la generalización de la monitorización flash de glucosa ha supuesto una verdadera revolución para los pacientes con diabetes, y en especial para los tipo 1. La monitorización flash es una alternativa real a la automonitorización de glucemia capilar, ya que tiene menor coste, no necesita calibración, y tiene una adecuada precisión. Además, solventa muchas de las limitaciones que presenta la glucemia capilar, ya que proporciona las tendencias y las tasas en las que se va modificando los niveles de glucemia en vez de una medida transversal de glucosa en un momento determinado entre otras ventajas. También su uso se ha asociado con una mejoría en el control metabólico. Sin embargo su impacto en la calidad de vida, en la satisfacción, o en el estrés asociado a la diabetes es menos conocido o no han sido evaluados en todos los estudios. Asimismo cuando estas esferas sí han sido estudiadas se han empleado diferentes escalas, dificultando la comparación entre los estudios.

Con respecto al control metabólico, en ensayos clínicos aleatorizados que han comparado la monitorización flash de glucosa frente a la automonitorización de glucemia capilar se ha demostrado mejoría en el número de eventos y en el tiempo de hipoglucemia, pero no cambios en las cifras de HbA1c. No obstante, en estudios de práctica clínica real si se ha descrito disminución de las cifras de HbA1c, sobre todo en aquellos en los que los sujetos presentaban valores basales más elevados, recibían educación diabetológica estructurada y tenían altas tasas de escaneos diarios. Con respecto al resto de parámetros glucémicos que aportan los sistemas de monitorización flash de glucosa como son el tiempo en rango, el tiempo en hiperglucemia o el tiempo en hipoglucemia, entre otros, también existe cierta discrepancia entre los estudios.

Ante la escasa evidencia del impacto de la monitorización flash de glucosa en los parámetros de calidad de vida de los pacientes adultos con diabetes tipo 1 y la discrepancia entre los estudios en cuanto al efecto de esta en algunas variables de control glucémico, se decidió llevar a cabo el presente estudio para evaluar la calidad de vida y



el control glucémico tras el inicio de la monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1 en condiciones de práctica clínica habitual.

### **Objetivos**

El objetivo principal del estudio fue evaluar en condiciones de vida real el cambio en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los tres meses del inicio de la monitorización flash de glucosa. Los objetivos secundarios fueron: 1) describir el cambio en los parámetros de control metabólico tras el inicio de la MFG y el grado de control metabólico alcanzado; 2) analizar la relación entre el tiempo en rango (TIR) con otros parámetros glucométricos y la influencia de otras variables; 3) evaluar la asociación entre los parámetros glucométricos HbA1c y el Glucose Management Indicator (GMI); y 4) determinar el impacto de la monitorización flash de glucosa en la hipoglucemia y percepción de la misma.

### **Material y métodos**

Estudio observacional analítico con diseño de cohorte prospectiva. El estudio fue aprobado por el comité de ética para la investigación médica de Valladolid Este (Código PI 19-1390). El periodo de estudio fue desde el 1 de junio de 2019 hasta el 30 de abril de 2020. El estudio se desarrolló en las consultas externas de endocrinología, ubicadas en el Edificio Rondilla del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La población de estudio fueron pacientes con diabetes tipo 1 que iniciaban tratamiento por primera vez con MFG. Se evaluó la elegibilidad de todos los pacientes consecutivos que fueron evaluados en consultas externas de endocrinología durante el periodo de estudio. En los pacientes candidatos, se realizaron los procedimientos del estudio, que consistieron en la evaluación de la calidad de vida adaptadas y validadas al español, mediante la administración de la encuesta de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*” EsDTSQ, la escala de calidad de vida asociada a la diabetes “*Diabetes Quality of Life*” EsDQOL y la escala de distrés asociado a la diabetes “*Diabetes Distress Scale*” EsDDS. También se recabaron una serie de parámetros y variables demográficas, clínicas y de control glucémico. Esto se realizó de manera basal, previo al inicio de la MFG, tras ello se realizaron sesiones de educación diabetológica y se recabaron nuevamente las variables de estudio tras tres meses de uso de la MFG. Además, se crearon modelos de regresión multivariable para evaluar qué variables se asociaban a una diferente puntuación en las escalas de calidad de vida o a un

diferente tiempo en rango. El análisis de datos se realizó utilizando el programa de paquete estadístico para ciencias de la salud (SPSS 26.0 IBM Corp, Armonk, IL).

## **Resultados**

Durante el periodo de estudio 114 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad. Todos los pacientes completaron el estudio y ningún paciente rechazó la monitorización flash de glucosa. Sesenta y cuatro (56,1%) pacientes fueron varones, con una edad mediana de 36 [27-48] años y un tiempo de evolución de la diabetes medio de 18,7 (11,5) años. El 24,6% tenía infusión subcutánea continua de insulina.

Tras tres meses de empleo de la MFG se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de las escalas de satisfacción con el tratamiento (EsDTSQ (22 [15,5-27] frente a 25 [22-28];  $p < 0,001$ ) y de calidad de vida (EsDQOL (88 [74-104] frente a 84 [70-101];  $p = 0,017$ ), pero no se observaron cambios en la puntuación de distrés relacionado con la diabetes (EsDDS).

Se observó una disminución significativa en la HbA1c a los tres meses (7,8 (1,3) frente a 7,4 (1,1);  $p < 0,001$ ), en el coeficiente de variación (41 [37-46] frente a 40 [36-44,3];  $p = 0,049$ ) y en el número de eventos de hipoglucemia (14 (9) frente a 11,5 (7);  $p < 0,001$ ). Se observó un aumento estadísticamente significativo en la glucemia media (162,5 [142-185] frente a 166,5 [147-188,5];  $p = 0,035$ ) y en el porcentaje de tiempo en hiperglucemia (37,1 (16,3) frente a 39,8 (16,9);  $p = 0,016$ ).

## **Conclusiones:**

En pacientes con diabetes tipo 1 el inicio de la monitorización flash de glucosa junto con un programa educativo estructurado se asoció a una mayor satisfacción y una mayor calidad de vida. Tras el inicio de la monitorización flash de glucosa las diferencias observadas en la puntuación de la escala de distrés relacionada con la diabetes no fueron estadísticamente significativas. Se observó mejoría en la HbA1c y los eventos de hipoglucemia se redujeron sustancialmente tras el inicio de la monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 1, monitorización flash de glucosa, monitorización continua de glucosa, calidad de vida, hipoglucemias

# INTRODUCCIÓN



A pesar de los avances, tanto tecnológicos como farmacológicos, que han tenido lugar en los últimos años, muchos pacientes con diabetes tipo 1 no alcanzan los objetivos de control glucémico y metabólicos propuestos por las diferentes guías de práctica clínica. Es erróneo atribuir esa falta de grado de cumplimiento de control exclusivamente al modo en el que los pacientes realizan el tratamiento. La esfera psicosocial, como factor limitante, ha ido adquiriendo más importancia en este sentido. La diabetes mellitus tipo 1 es una patología crónica muy compleja que conlleva una gran carga, debido al autocontrol diario que tienen que realizar tanto los pacientes como los cuidadores. El papel que tiene la tecnología aplicada a la diabetes en la calidad de vida y en el estrés asociado a la misma no ha sido totalmente estudiado. Desconocemos que elementos de las tecnologías son los que las convierten en una herramienta útil para algunos pacientes, y por el contrario en armas arrojadas en otros. Además cuando se ha analizado el papel que pueden tener en la calidad de vida de los pacientes con diabetes han sido relegadas en muchas de las investigaciones a los objetivos secundarios, y no han sido valoradas de forma independiente de los objetivos glucémicos. Esto ha podido conllevar que se no se hayan financiado para determinadas indicaciones psicosociales aunque muestren beneficios en las mismas.

Tras el inicio de la implantación y financiación de la monitorización flash de glucosa en Castilla y León surgió la idea de elaborar el presente trabajo con los primeros pacientes que se beneficiarían de estos sistemas financiados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Inicié la colaboración en este estudio durante mi residencia en Endocrinología y Nutrición, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), con el liderazgo del Dr. Daniel de Luis y la Dra. Gómez Hoyos, culminando con la elaboración del presente trabajo de tesis doctoral.

La investigación en este campo ha dado lugar, hasta el momento, a un artículo premiado en el Congreso de la Sociedad Española de Diabetes de 2024 por ser el artículo más citado publicado en la Revista de Endocrinología, Diabetes y Nutrición en el año 2023, una comunicación regional premiada a la mejor comunicación en el área de Diabetes en el XXXI Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición de 2020, y otras dos comunicaciones en otros dos congresos nacionales.

**Artículo:** Impact of flash glucose monitoring on quality of life and glycaemic control parameters in adults with type 1 diabetes mellitus.

**Autores:** Rebeca Jiménez-Sahagún, Emilia Gómez Hoyos, Gonzalo Díaz Soto, María de la O Nieto de la Marca, Marta Sánchez Ibáñez, Sofía del Amo Simón, Beatriz Torres Torres, Juan José López Gómez, Esther Delgado García, Ana Ortolá Buigues y Daniel de Luis Román.

**Publicación:** Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2022 May;69(5):345-353. doi: 10.1016/j.endien.2022.03.008.

**Premio:** al artículo más citado publicado en la revista Endocrinología, Diabetes y Nutrición en 2023.

**Título:** impacto del inicio de la monitorización flash de glucosa en el desarrollo de hipoglucemia de pacientes adultos con diabetes tipo 1.

**Autores:** Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos, Gonzalo Díaz Soto, María de la O Nieto de la Marca, Marta Sánchez Ibáñez, Sofía del Amo Simón, Amelia Santander Cartagena, Beatriz Torres Torres, Juan José López Gómez, Esther Delgado, Ana Ortolá Buigues, Daniel de Luis Román.

**Congreso:** XXXI Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SCLEDyN) celebrado los días 2 y 3 de octubre de 2020 en la localidad de Valladolid.

**Tipo de comunicación:** póster.

**Premio:** mejor comunicación en el área de Diabetes.

**Título:** Grado de cumplimiento de los objetivos de tiempo del consenso internacional tras tres meses de uso de monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

**Autores:** Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos, Gonzalo Díaz Soto, María de la O Nieto de la Marca, Marta Sánchez Ibáñez, Sofía del Amo Simón, Daniel de Luis Román.

**Congreso:** XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) celebrado del 27 al 29 de abril de 2022.

**Tipo de comunicación:** póster (P-193).

**Título:** factores asociados al tiempo en rango en pacientes diabéticos tipo 1 que inician monitorización flash de glucosa.

**Autores:** Rebeca Jiménez-Sahagún, Emilia Gómez Hoyos, Gonzalo Díaz Soto, María de la O Nieto de la Marca, Marta Sánchez Ibáñez, Sofía del Amo Simón, Beatriz Torres Torres, Juan José López Gómez, Esther Delgado García, Ana Ortolá Buigues, Daniel de Luis Román.

**Congreso:** 64 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) celebrado en Barcelona del 18 al 20 de Octubre de 2023.

**Tipo de comunicación:** póster número 261.



# **I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**



## **1. Introducción**

### **1.1 Clasificación y definición de la diabetes tipo 1**

La diabetes mellitus, también conocida como diabetes, es una enfermedad endocrinológica caracterizada por la presencia de hiperglucemia. Sus manifestaciones clínicas se deben a los episodios de hiperglucemia y a elevación crónica de la glucemia, ocasionando complicaciones micro y macrovasculares. La diabetes se clasifica principalmente en dos subtipos, tipo 1 y tipo 2 (ElSayed et al, 2023a).

La diabetes tipo 1 se puede clasificar en 2 subtipos: 1) autoinmune y 2) idiopática. La insulinopenia es el denominador común de ambos tipos de diabetes. La forma autoinmune es la más frecuente. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos frente a las células beta pancreáticas. Suele debutar en la edad infantil y en la adolescencia, aunque también puede manifestarse en adultos conociéndose en este último caso con el nombre de “*latent autoimmune diabetes in adults*” (LADA).

Por el contrario, en la forma idiopática no se detectan ni anticuerpos, ni predisposición genética a través de los genes que codifican las moléculas “*human leukocyte antigen*” (HLA) del complejo mayor de histocompatibilidad. En este subtipo de diabetes, los pacientes generalmente son de ascendencia asiática y africana (Solis-Herrera et al, 2000). De ahora en adelante, salvo que se especifique lo contrario, nos referiremos a la diabetes tipo 1 autoinmune.

La diabetes tipo 1 es una patología inmunomediada que, en pacientes con una predisposición genética, tras la acción de diferentes factores ambientales, conduce a la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos. Esto ocasiona una deficiencia absoluta de insulina, dando como resultado final la aparición de la hiperglucemia (ElSayed et al, 2023a), figura 1.

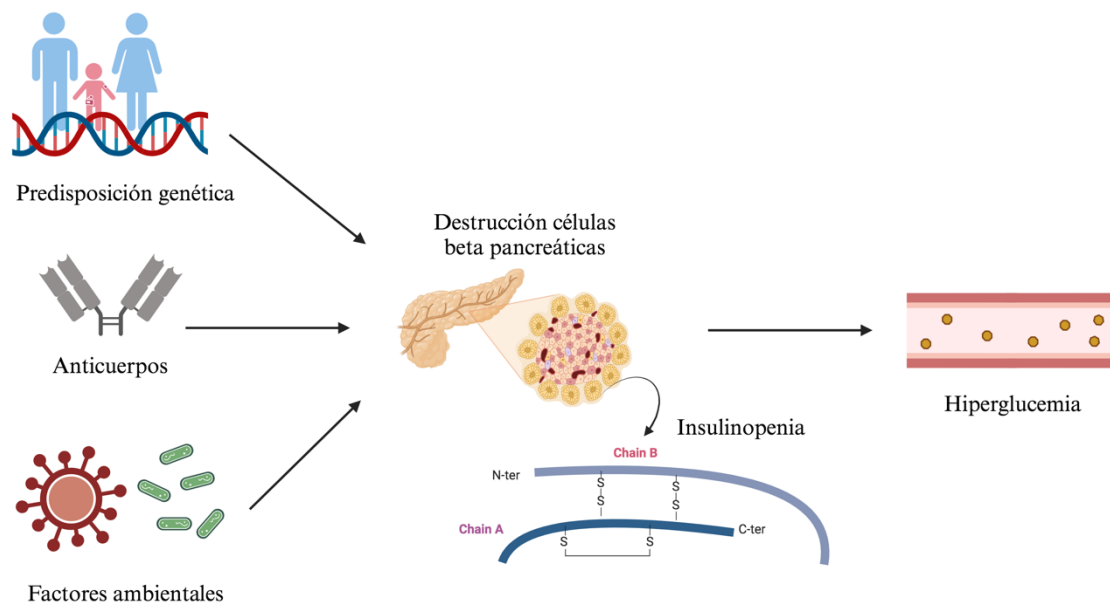


Figura 1: Fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo 1. Imagen realizada por Rebeca Jiménez Sahagún.

## 1.2 Prevalencia e incidencia de la diabetes tipo 1

Se estima que la diabetes tipo 1 representa el 5-10% de los casos de diabetes (Mobasseri et al, 2020), pero hay que destacar que entre el 5-15% de los pacientes diagnosticados como diabéticos tipo 2 tiene autoinmunidad (Skyler et al, 2017). Por lo que su prevalencia podría estar infraestimada, ya que no siempre se realiza un estudio etiológico en los pacientes diabéticos que debutan en la edad adulta.

La incidencia de la diabetes tipo 1 se ha incrementado en los últimos 30 años (Rewers et al, 2016). En 2022, el número mundial de casos incidentes de diabetes mellitus tipo 1 en todos los rangos de edad fue de 530.000, de los cuales 201.000 tenían menos de 20 años (Ogle et al, 2022). En 2022, la prevalencia de diabetes tipo 1 era de 8,75 millones de personas, de los cuales 1,52 millones eran menores de 20 años, 5,56 millones tenían entre 20 y 59 años y 1,67 millones tenían 60 años o más (Ogle et al, 2022). Tanto la incidencia como la prevalencia son variables entre países (Rewers et al, 2016).

## 1.3 Historia natural de la diabetes tipo 1

Actualmente se considera que la historia natural de la diabetes mellitus tipo 1 consta de tres etapas (Pociot et al, 2016; Dayan et al, 2019; ElSayed et al, 2023a). Esto ha sido esclarecido gracias a la realización de diferentes estudios de cohortes, en los que se seguía

desde el nacimiento hasta el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 1, a recién nacidos con antecedentes familiares de primer grado de diabetes tipo 1 o con una alta predisposición genética, definida por la presencia de determinados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad. La etapa 1 se caracteriza por la presencia de dos o más autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas, la normoglucemia y la ausencia de síntomas de diabetes. En la etapa 2 el número de autoanticuerpos persiste o se incrementa, y aparece la disglucemia, ya sea bien en forma de glucemia basal alterada o en forma de intolerancia a la glucosa tras una sobrecarga oral con 75 gramos (g) de glucosa, pero sin manifestaciones clínicas de hiperglucemia. En la etapa 3 persisten los anticuerpos, aunque alguno de ellos se puede haber negativizado, y el paciente cumple con los criterios de diagnóstico clínico de la diabetes tipo 1 (Tabla 1).

Tabla 1: Historia natural de la diabetes mellitus tipo 1. Adaptado de ElSayed et al, 2023a.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Características	<p><b>-Autoinmunidad</b>                      -Normoglucemia                      -Presintomático</p>	<p><b>-Autoinmunidad</b>  <b>-Disglucemia</b>                      -Presintomático</p>	<p><b>-Autoinmunidad</b>  <b>-Hiperglucemia manifiesta</b>  <b>-Sintomático</b></p>
Criterios diagnósticos	<p>-Autoanticuerpos múltiples                      -Sin glucemia alterada en ayunas ni intolerancia a la glucosa</p>	<p>-Autoanticuerpos múltiples                      -Disglucemia</p>	<p>-Anticuerpos pueden estar ausentes                      -Diagnóstico de diabetes por criterios clínicos</p>

## 1.4 Fisiopatología

Desde un punto de vista fisiopatológico la diabetes tipo 1 es una enfermedad compleja, donde intervienen tres elementos independientes, pero al mismo tiempo interrelacionados entre sí: genética, autoinmunidad y ambiente.

### 1.4.1 Genética

La diabetes tiene una profunda estela genética, tanto desde su inicio como a lo largo de su desarrollo. Tras los diferentes estudios genéticos realizados, se ha abandonado la visión

simplista de que los factores genéticos únicamente se asociaban al inicio clínico de la diabetes tipo 1. De hecho, actualmente se aboga en primer lugar por la asociación de factores genéticos y por la aparición de autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas, y posteriormente por la asociación de nuevo de estos factores genéticos con la progresión hasta la aparición de diabetes manifiesta. Además, tampoco se puede descartar que otros elementos genéticos también contribuyan a las complicaciones que pueden padecer los pacientes con diabetes tipo 1 (Pociot et al, 2016).

La diabetes tipo 1 es una enfermedad poligénica (Skyler et al, 2017). Se han identificado más de 50 *loci* que han mostrado una asociación con un riesgo incrementado de desarrollar diabetes tipo 1. Los que confieren mayor susceptibilidad, en torno a un 50% aproximadamente del riesgo genético, son los genes que codifican las moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), en concreto los haplotipos HLA-DR3,DQB1\*0201 (DR3-DQ2) o el HLA-DR4,DQB1\*0302 (DR4-DQ8), tanto de manera individual como conjuntamente (Pociot et al, 2016).

Como ejemplos de otros genes implicados y que interactuarían con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad serían el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora (PTPN22), el gen de la interleucina (IL) 27, el gen del agonista de la proteína de muerte celular asociado a BCL-2 (BAD), el gen del cúmulo de diferenciación 69 (CD69), el gen de la proteína cinasa C theta (PRCKQ), entre otros (Pociot et al, 2016). No obstante, se estima que una parte importante de los genes implicados en la diabetes tipo 1 no son todavía conocidos, siendo este un campo en desarrollo.

#### **1.4.2 Inmunología**

Desde el punto de vista inmunológico, en la diabetes tipo 1 intervienen la respuesta inmune innata y la respuesta adaptativa, incluyendo tanto la inmunidad humoral como la celular. Las células presentadoras de antígenos, a través de sus componentes HLA-II, presentan los antígenos a los linfocitos T citotóxicos, iniciando así la respuesta autoinmune contra las células beta (Warshauer et al,2020).

A través la historia natural de la diabetes tipo 1 conocemos que el proceso autoinmune se inicia antes de que se desarrolle clínicamente la diabetes (ElSayed et al, 2023a). La

detección de dos o más anticuerpos asociados a la diabetes en pacientes con alto riesgo o en la población general son el principal factor de predicción de progresión a la enfermedad clínica (Knip et al, 2016).

Los anticuerpos relacionados con la diabetes son: los anticuerpos frente a las células de los islotes (ICA), anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), anticuerpos antiinsulina (AAI), anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa de los islotes pancreáticos (IA2) y anticuerpos frente al transportador celular de Zinc 8 (ZnT8) (figura 2). Los ICA comprenden a IA2, GAD y ZnT8 en una proporción variable. Los títulos de ICA se correlacionan más con los niveles de IA2, seguido de ZnT8 y, en menor grado, con los de GAD (Knip et al, 2016).

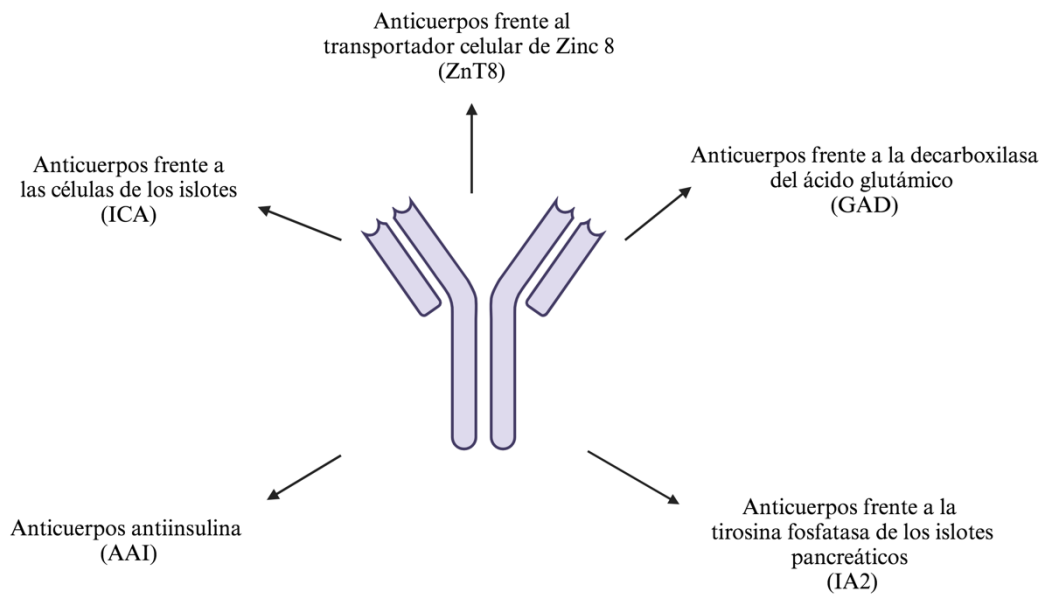


Figura 2: Anticuerpos relacionados con la diabetes mellitus tipo 1. Imagen realizada por Rebeca Jiménez Sahagún.

Se han llevado a cabo diferentes estudios de cohortes en niños con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 1: “*The diabetes prediction and prevention study*” (DIPP) (Kimpimäki et al, 2002), “*Diabetes autoimmunity study in the young*” (DAISY) (Rewers et al, 1996) y “*The German multicenter BAY-DIAB study*” (BABY-DIAB) (Roll et al,

1996), con el fin de establecer el curso natural de la autoinmunidad. Se ha observado que el primer anticuerpo puede aparecer antes de los seis meses de edad (Kimpimäki et al, 2002). No hay una edad exacta a la cual se produce la seroconversión, pudiéndose producir en los primeros meses de vida. Sin embargo, parece que cuanto más temprana sea la edad a la que se produzca la seroconversión, mayor será el riesgo de progresión a enfermedad clínica (Parikka et al, 2012). Otros factores de riesgo para la progresión a diabetes son poseer el genotipo DR3/DR4-DQ8, el sexo femenino y la presencia de tres o más autoanticuerpos (Ziegler et al, 2013). Así mismo, se estimó que la duración de la fase preclínica en niños que eran diagnosticados de diabetes tipo 1 antes de los diez años de edad era de aproximadamente 2,5 a 3 años (Kimpimäki et al, 2002). Si a ello añadimos que muchas de las personas que son diagnosticadas de diabetes tipo 1 antes de la pubertad sufren la seroconversión antes de los tres años, pone de manifiesto que la búsqueda de desencadenantes ambientales de la autoinmunidad se tiene que producir en estos años, o incluso antes, durante el periodo prenatal (Knip et al, 2016).

En el estudio DIPP se observó que el primer anticuerpo que se detectaba con mayor frecuencia en los niños muy pequeños era AAI, seguido de ICA, GAD e IA2, (Kimpimäki et al, 2002). Pero esto no siempre es así, ya que, en otros pacientes, los anticuerpos GAD resultan ser los primeros en aparecer, en torno a los 4-5 años de vida. Esto puede deberse a que los genes que codifican para las moléculas HLA condicionan que aparezca uno u otro autoanticuerpo asociado a la diabetes (Pociot et al, 2016). Así, el haplotipo HLA DR4-DQ8 se ha asociado con los AAI y el haplotipo HLA-DR3-DQ2 con los anticuerpos anti-GAD (Krischer et al, 2015). Posteriormente, se ha observado que además de la susceptibilidad genética, otros factores que también pueden influir en que aparezca uno u otro tipo de autoanticuerpos incluyen el tipo de factor ambiental y el momento en el que suceda la exposición al mismo (Knip et al, 2016; Krischer et al, 2017).

Tras lo expuesto, podría decirse que los anticuerpos no son meros espectadores, o “simples biomarcadores” en el proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta, sino una parte activa del proceso. Su correlación con determinados haplotipos permitiría reclasificar a la diabetes tipo 1 en función de los diferentes cursos clínicos asociados y los factores ambientales implicados, lo que podría contribuir a realizar una medicina personalizada de precisión en el futuro.



### **1.4.3 Factores ambientales**

Se han propuesto diferentes factores ambientales que podrían favorecer la seroconversión, así como otros que una vez producida esta favorecerían la progresión hacia la enfermedad clínica. A continuación, se exponen algunos de ellos (Rewers et al, 2016).

#### **1.4.3.1 Infecciones**

Los estudios se han centrado más en infecciones víricas (Craighead et al, 1979; Yoon et al., 1979), que en infecciones bacterianas, pero aun así estas últimas también podrían tener cierto papel (Rewers et al, 2016). Los principales virus implicados son los enterovirus (Stene et al, 2012), por diferentes motivos. Uno de ellos es su tropismo por los islotes pancreáticos, tanto en estudios *in vivo*, como *in vitro*, en estudios en modelos animales y en seres humanos (Yoon et al, 1979; Tracy et al, 2011). Otro es que se ha descrito su detección en los páncreas de pacientes recientemente diagnosticados de diabetes tipo 1 (Rewers et al, 2016). El diagnóstico de diabetes tipo 1 suele ser más frecuente en otoño y en invierno que en primavera o en verano (Skyler et al, 2017). Las infecciones por enterovirus también compartirían este patrón estacional, lo que sería otro argumento más a su favor.

Se han propuestos diferentes mecanismos para explicar esta asociación. Uno de ellos, que se encuentra fundamentado en la hipótesis de la higiene, es que las infecciones por enterovirus se producirían durante el embarazo, dando lugar a una infección persistente (Rewers et al, 2016). De este modo, estas infecciones podrían modular la respuesta inmunitaria, tanto de la madre como de su descendencia (Dahlquist et al, 1995; Viskari et al, 2012).

A pesar de todo, a día de hoy no se dispone de suficiente evidencia para poder afirmar que los enterovirus sean los responsables de la aparición de autoinmunidad en una persona genéticamente susceptible, ni tampoco que una vez producida la seroconversión, sean responsables de la progresión hacia la diabetes tipo 1 clínica (Rewers et al, 2016).

#### **1.4.3.2 Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal podría modular el sistema inmunitario del hospedador, tanto antes como después del nacimiento, y por ende, influir en el riesgo de padecer diabetes

tipo 1 (Mejía-León et al, 2015). La composición inicial de la microbiota intestinal se adquiere al nacer, y está influenciada por la vía de parto. Si esta es vaginal, predominarán los *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia spp.* Por el contrario, si el parto es mediante cesárea, predominarán las bacterias de la piel de la madre o de los asistentes en el proceso. Posteriormente, la lactancia modificará la microbiota. Si es materna, aumentarán las bacterias lácticas; si es artificial, se favorecerá el incremento de *Staphylococcus aureus* o *Clostridium* entre otras. Durante los 2-3 primeros años de vida será muy cambiante. A partir de esos años, se asemejará más a la composición en la edad adulta (Mejía-León et al, 2015).

El factor clave para que la microbiota pueda llevar a cabo la modulación es la composición de la misma, siendo el patrón alimentario del hospedador después del parto uno de sus principales determinantes. Se ha visto que en aquellas dietas donde se consume una elevada cantidad de proteína animal y de grasas saturadas, como en las dietas occidentales, predomina el enterotipo *Bacteroides*. Por el contrario, en aquellas donde se consumen preferentemente hidratos de carbono y son pobres en proteínas animales y grasas saturadas, predomina el enterotipo *Prevotella* (Mejía-León et al, 2015).

A su vez, la alimentación posparto también guiará la maduración del sistema inmunitario para que pueda diferenciar lo propio de lo ajeno, cerrando así el vínculo. Por tanto, si la introducción de los alimentos no se realizase correctamente, o si se realizará un patrón alimentario que favoreciese la prevalencia de especies patógenas -disbiosis-, podría conducir a la aparición de autoinmunidad pancreática y finalmente a la diabetes (Mejía-León et al, 2015).

#### **1.4.3.3 Toxinas y compuestos químicos**

La asociación entre los nitritos y el mayor riesgo de padecer diabetes tipo 1 es controvertido, y a día de hoy no hay suficiente evidencia que la respalde (Mejía-León et al, 2015).

#### **1.4.3.4 Antibióticos**

Debido a que por el mecanismo de acción de algunos antibióticos estos pueden eliminar a gran parte de la microbiota o favorecer la disbiosis, se ha hipotetizado que estos podrían

conducir a un mayor riesgo de diabetes tipo 1 (Mejía-León et al, 2015). Hay una amplia actividad investigadora en esta línea (Abela et al, 2021).

#### **1.4.3.5 Probióticos**

Con el fin de evitar la disbiosis y obtener una microbiota intestinal diversa y libre de especies no patógenas se podría usar los probióticos. La evidencia disponible es limitada (Mejía-León et al, 2015).

#### **1.4.3.6 Vacunas**

A pesar de que las vacunas son frecuentemente señaladas como posibles causantes de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, no se ha podido demostrar que exista una asociación entre las vacunas y el desarrollo de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas ni con el desarrollo de diabetes tipo 1 (Graves et al, 1999; Hummel et al, 2000; Offit et al, 2003).

#### **1.4.3.7 Factores dietéticos**

Otro factor que se ha asociado a la etiopatogenia de algunas enfermedades disímunes es el déficit de vitamina D. Esta relación es difícil de establecer, por la latencia entre el déficit y la aparición de la enfermedad, la elevada prevalencia de déficit en algunos estudios poblacionales y a que la suplementación de la vitamina D no ha demostrado prevenir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (Walter et al, 2010; Bizzarri et al, 2010; Simpson et al, 2011; Miettinen et al, 2012; Dong et al, 2013). Así mismo, tampoco hay suficiente evidencia para relacionar la deficiencia de ácidos grasos omega 3 con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 (Virtanen et al, 2010; Sørensen et al, 2012; Rewers et al, 2016).

Con respecto al gluten, tanto la introducción tardía como la temprana, se han asociado con mayor riesgo de desarrollar autoinmunidad pancreática en algunos estudios (Ziegler et al, 2003; Wahlberg et al, 2006). Resultados similares se han obtenido con la introducción tardía de otros alimentos, como el arroz (Frederiksen et al, 2013), por lo que estos resultados se tienen que interpretar con reservas (Rewers et al, 2016).

La exposición temprana a la leche de vaca tampoco ha mostrado una asociación con el desarrollo de autoinmunidad o desarrollo de diabetes tipo 1 (Couper et al, 1999; Ziegler

et al, 2003; Knip et al, 2014). Por el contrario, se han obtenido resultados contradictorios respecto a este tema cuando la exposición a la leche de vaca era en la infancia (Rewers et al, 2016). Sin embargo, parece que la continuación de la lactancia materna cuando se ha iniciado la alimentación complementaria con determinados grupos de alimentos como los cereales pudiese tener un efecto protector frente al riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 (Norris et al, 2003; Frederiksen et al, 2013).

## **2. Abordaje de la diabetes tipo 1**

### **2.1 Diagnóstico**

La diabetes se puede diagnosticar siguiendo los criterios de glucemia plasmática, o de hemoglobina glicosilada (HbA1c), propuestos por la *American Diabetes Association (ADA)* (ElSayed et al, 2023a).

Estos criterios son los siguientes:

- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl.
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las dos horas de una sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa.
- HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Se requiere del empleo de un método certificado por el “*National Glycohemoglobin Standardization Program*” (NGSP) y estandarizado al ensayo “*The Diabetes Control and Complications Trial*” (DDCT).
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en cualquier momento junto con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca se requieren dos determinaciones anormales en la misma muestra o en dos muestras de pruebas separadas para el diagnóstico.

### **2.2 Tratamiento**

#### **2.2.1 Fundamentos básicos**

Debido a que la diabetes tipo 1 se caracteriza por la pérdida de las células beta pancreáticas y, por ende, de su función, el tratamiento con insulina es esencial para todas las personas con diabetes tipo 1 a día de hoy (ElSayed et al, 2023b). Aun así, hay muchas líneas de investigación abiertas sobre otras opciones terapéuticas, como desarrollaremos a continuación.

El trasplante de páncreas e islotes puede normalizar los niveles de glucosa, si bien quienes que se someten a ellos requieren inmunosupresión de por vida. Es por ello que el trasplante de páncreas debe reservarse para sujetos con diabetes tipo 1 que se someten a un trasplante renal simultáneo, tras un trasplante renal, o en aquellos casos en los que a pesar del tratamiento intensivo presentan cetoacidosis recurrentes o hipoglucemias graves (ElSayed et al, 2023b).

También se han probado en los últimos 35 años diferentes fármacos en distintos estadios de la diabetes, con el fin de reducir la antigenicidad de las células beta, modular las respuestas inmunitarias o dotar a las células beta de resistencia a la destrucción inmunitaria (Dayan CM.et al, 2019). Una minoría de los estudios se han llevado cabo en los estadios tempranos de la diabetes tipo 1. Algunos de ellos consistieron en intervenciones dietéticas (Knip M. et al, 2014; Beyerlein A. et al, 2014). Otros, en la administración de insulina con el fin de lograr el “reposo y descanso” de las células beta (*Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes (DPT-1) Study Group, 2002; Vandemeulebroucke E. et al, 2009*). Por otra parte, muchos de ellos se han centrado en prevenir la pérdida de la función de las células beta, una vez que ya se ha producido la aparición de la hiperglucemia (Dayan CM.et al, 2019). Los resultados de estos estudios no estuvieron exentos de controversia, y en aquellas ocasiones en las que fueron positivos, no obtuvieron suficiente evidencia como para considerarse terapias claramente efectivas en la prevención de la aparición de la enfermedad o en lograr retrasar la misma (Dayan CM.et al, 2019). En 2019 se produjo un punto de inflexión a este respecto, con la publicación del estudio de Herold KC. *et al* (Herold KC. et al 2019), sobre como un ciclo único de tratamiento con teplizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD3, podía retrasar dos años la progresión a diabetes tipo 1 clínica en pacientes de alto riesgo, definidos como aquellos familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con alto riesgo de desarrollar enfermedad clínica por la presencia de dos o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes y evidencia de disglucemia durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Tener concentraciones más bajas de HbA1c y alcanzar los objetivos glucémicos en los primeros años tiene un legado metabólico a largo plazo, como se observó en el estudio “*The Diabetes Control and Complications Trial-The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*” (DCCT-EDIC) (DCCT/EDIC Study Research Group, 2016). Es por ello que, en noviembre de 2022, teplizumab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como la primera inmunoterapia para la diabetes mellitus tipo

1, con el fin de retrasar la aparición de diabetes tipo 1 en etapa 3, en adultos y niños a partir de ocho años con diabetes tipo 1 en estadio 2 (ElSayed et al, 2023c).

### **2.2.2 Objetivos del tratamiento**

Los objetivos del tratamiento de la diabetes son prevenir y retrasar las complicaciones a largo plazo, evitar las agudas, mantener y conseguir una adecuada calidad de vida y disminuir la mortalidad (Davies MJ. et al, 2022). Para ello es fundamental alcanzar los objetivos glucémicos recomendados, de manera precoz (ElSayed et al, 2023d), ya que producen reducciones importantes y duraderas, tanto en el momento de inicio como en la progresión de complicaciones, tal y como se observó en los estudios DCCT (Nathan DM. et al, 1993; Nathan DM. et al, 2014) o EDIC (Epidemiology of diabetes Interventions and Complications Research Group, 1999; Nathan DM. et al, 2014).

El ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) se desarrolló con el fin de demostrar la hipótesis de la glucosa. Ésta se basaba en que alcanzar cifras de glucemia prácticamente normales evitaría las complicaciones asociadas a la diabetes a largo plazo. Para ello se comparó la terapia convencional que se llevaba a cabo en la década de 1980, que incluía una o dos inyecciones diarias de insulina, con una terapia intensiva que permitiera alcanzar un control glucémico similar al de las personas no diabéticas y así observar si evitaría o retrasaría la aparición de retinopatía temprana o evitaría la progresión de la retinopatía temprana a etapas más avanzadas, en aquellos que ya la presentarían. Dentro de los objetivos secundarios también se evaluaron la nefropatía y la neuropatía. Se realizó una fase de viabilidad de un año, en la que el grupo con terapia convencional alcanzó una mediana de niveles de HbA1c 9% frente al 7% que se alcanzó en el grupo de terapia intensiva. Se observó una reducción del 50% al 76% en las tasas de desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares en la rama de tratamiento intensivo. Debido a estos resultados tan claramente positivos, el estudio finalizó un año antes de lo previsto, por no resultar ético privar al grupo control de semejante beneficio clínico. Por tanto, al grupo de terapia convencional se le ofreció terapia intensiva, el seguimiento en sus centros correspondientes y poder unirse a un estudio observacional a largo plazo llamado Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (EDIC). Durante el estudio EDIC las diferencias entre grupos en lo que respecta a los niveles alcanzados de HbA1c desaparecieron. A pesar de que las concentraciones de HbA1c no fueron diferentes entre ambos grupos de tratamiento, se mantuvo una

reducción de las complicaciones tanto micro como macrovasculares en el grupo de tratamiento intensivo durante varias décadas. Esto es lo que posteriormente se ha denominado memoria metabólica, que refuerza la importancia del tratamiento adecuado y precoz.

Estos estudios impactaron enormemente en el manejo de la diabetes mellitus tipo 1, resonando sus ecos hasta la actualidad (Nathan DM. et al, 1993; Epidemiology of diabetes Interventions and Complications Research Group, 1999; Nathan DM. et al, 2014). La demostración de que cifras elevadas de HbA1c contribuían a las complicaciones hizo que la terapia insulínica intensiva fuera el tratamiento de elección en todas las guías clínicas para el manejo de la diabetes tipo 1 (ElSayed et al, 2023b). Además, la HbA1c se convirtió en el parámetro príncipes para los ensayos clínicos que han estudiado los beneficios de alcanzar un adecuado control glucémico (ElSayed et al, 2023d). Incluso se adoptó la cifra de HbA1c < 7%, del grupo del tratamiento intensivo del estudio DCTT, como un objetivo apropiado para muchos adultos con diabetes tipo 1 no gestantes y con bajo riesgo de hipoglucemia (ElSayed et al, 2023d). Estas son las razones por las que durante muchos años la HbA1c y la automonitorización de glucemia capilar han sido los principales métodos empleados para valorar el control glucémico y guiar en consecuencia las decisiones terapéuticas de la diabetes tipo 1.

Aunque se han propuesto objetivos generales de HbA1c, estos deberían ser individualizados para cada paciente, teniendo en cuenta diferentes factores. A saber: necesidad y preferencias individuales, riesgos potencialmente asociados con la hipoglucemia y otros efectos adversos de los medicamentos, años de evolución de la diabetes, esperanza de vida, comorbilidades, complicaciones vasculares establecidas, recursos y sistema de apoyo del paciente. Así, se pueden valorar objetivos más estrictos para aquellos pacientes recién diagnosticados, con una esperanza de vida suficiente, que les permita sembrar y posteriormente recoger los beneficios de dichos objetivos estrictos, con una carga terapéutica aceptable y segura. Por el contrario, se pueden valorar objetivos menos estrictos ante una esperanza de vida corta, y cuando las cargas y los riesgos superen los beneficios. Además, también se tienen que reevaluar y adaptarse a las condiciones cambiantes, inherentes a la diabetes mellitus, al ser una patología en constante evolución (ElSayed et al, 2023d).

Se han propuesto los siguientes objetivos de glucemia capilar a partir de diferentes estudios (American Diabetes Association, 2001; Wei N. et al, 2014): cifras de glucemia preprandial entre 80-130 mg/dl y cifras de glucemia postprandial, entendida como la realizada a la 1 hora o 2 horas después del inicio de la comida < 180 mg/dl. Al igual que para los objetivos de HbA1c, tienen que ser individualizados para cada paciente, pudiendo ser más estrictos o laxos según las características de los pacientes (ElSayed et al, 2023d). Tabla 2.

Tabla 2: Objetivos de glucemia capilar y HbA1c para la mayoría de pacientes adultos con diabetes no gestantes. Adaptado de (ElSayed et al, 2023b).

	Recomendaciones
Cifras de HbA1c (%)	<7
Cifras de glucemia capilar preprandial (mg/dl)	80-130
Cifras de glucemia postprandial (mg/dl)	<180

A pesar de que la HbA1c y la automonitorización mediante determinación de la glucemia capilar han sido los métodos tradicionales para evaluar el control glucémico, estos tienen una serie de limitaciones (ElSayed et al, 2023d). En lo que respecta a la HbA1c, no refleja las excursiones glucémicas intra e interdiarias que pueden conducir a eventos agudos, como la hipoglucemia o la hiperglucemia postprandial, entre otros, ni detecta hipoglucemia o hiperglucemia en el día a día (Danne T. et al, 2017; ElSayed et al, 2023d). La Hb1Ac solo proporciona un promedio de los niveles de glucosa de los tres meses previos a la determinación. Tampoco aporta datos de como ajustar el tratamiento cuando las cifras de HbA1c son elevadas. Además, tiene menor fiabilidad en pacientes que presentan anemia, hemoglobinopatías, enfermedad renal terminal, transfusión de sangre reciente, uso de medicamentos que estimulan la eritropoyesis, deficiencia de hierro o durante el embarazo e incluso aun cuando no se dan ninguna de estas situaciones, su análisis, como prueba de laboratorio, puede fallar.

La automonitorización mediante glucemia capilar requiere de una punción en el dedo, y por lo tanto los niveles de glucosa dependen de si el paciente decide realizarse el control o no, por lo que es más difícil que detecte hipoglucemia nocturna y asintomática (Danne T. et al, 2017). Además, solo proporciona una medición transversal de glucosa en el



tiempo, pero no indica ni las tendencias ni la presencia de cambios. Por ende, tampoco puede predecir la hipoglucemia inminente, ni alertar de la misma, derivando en decisiones terapéuticas no siempre acertadas cuando se usa como única fuente de información acerca de los niveles de glucemia. También, en algunos pacientes su realización puede presentar complejidad técnica, como en personas con problemas de motricidad, temblores, patología osteoarticular, déficit visual o patología cognitiva.

La monitorización continua de glucosa suple muchas de las limitaciones de la HbA1c y de la automonitorización mediante la determinación de la glucemia capilar (Danne T. et al, 2017; ElSayed et al, 2023d). La monitorización continua puede ser intermitente “*intermittently scanned continuous glucose monitoring*” (isCGM) o en tiempo real “*real time continuous glucose monitoring*” (rtCGM). Tras la introducción de las alertas programables en la monitorización intermitente, la principal diferencia es que la monitorización flash de glucosa no precisa calibración frente a algún otro sistema, ausencia de transmisor y mayor duración del sensor, 14 frente a 7/10 días de los sistemas de monitorización continua. Ambas informan sobre los niveles actuales de glucosa y la tendencia de cambio de la misma, aportando seguridad a los pacientes. Además, facilitan la toma de decisiones terapéuticas, ya que permiten evaluar la respuesta al tratamiento y de las modificaciones del estilo de vida realizadas. En definitiva, ambas facilitan al paciente un manejo más autónomo de su diabetes. Por todo ello, en los últimos años, la monitorización continua de glucosa se ha convertido en un elemento fundamental para el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 1 (ElSayed et al, 2023d). Sus principales limitaciones son que se requiere un uso eficaz de todos los datos obtenidos, que todos los pacientes deben recibir educación para poder interpretar los mismos y poder así actuar en consecuencia, y que su beneficio es directamente proporcional a la frecuencia de uso de los dispositivos.

Para facilitar el uso de efectivo de los datos de la monitorización continua de glucosa, en 2019, el Congreso sobre Tecnologías Avanzadas y Tratamientos para la Diabetes (ATTD) reunió a un grupo internacional de expertos en esta materia, para que seleccionarán los parámetros imprescindibles que permitiesen evaluarlos y establecieran los objetivos a alcanzar de cada uno de ellos para conseguir un adecuado control glucémico, incluyendo la posibilidad de ajustarlos ante situaciones especiales como embarazo o la edad

avanzada, entre otros (Battelino T. et al, 2019). Se seleccionaron diez parámetros, junto con el uso del perfil ambulatorio de glucosa (AGP) (tabla 3).

Tabla 3: Métricas de monitorización continua de glucosa. NE: no especificado. Adaptado de Battelino et al, 2019.

<b>Parámetro</b>	<b>Definición</b>	<b>Valor recomendado</b>
Número de días de uso de monitorización continua de glucosa	Número de días en que la monitorización es empleada	Al menos 14 días
Porcentaje de tiempo en que la monitorización continua de glucosa esta activa	Porcentaje total del tiempo en el periodo de 14 días en que está activa	El 70% de los datos en 14 días
Media de glucosa	Valor medio de glucosa intersticial durante el periodo de 14 días	NE
<i>“Glucose Management Indicator”</i> (GMI)	Medida que transforma a través de una fórmula, la glucosa media de la MFG en una estimación de una HbA1c de laboratorio medida simultáneamente en el periodo de 14 días de duración del sensor	NE
Objetivo de variabilidad glucémica (% CV)	Variabilidad de la glucemia	Inferior o igual al 36%.
Tiempo por encima del rango <i>“Time above range”</i> (TAR)	% de lecturas y tiempo 181-250 mg/dl (nivel 1)	Inferior al 25% o tiempo por día inferior a 6 horas

Tiempo por encima del rango “ <i>Time above range</i> ” (TAR)	% de lecturas y tiempo > 250 mg/dl (nivel 2)	Inferior al 5% o tiempo por día inferior a 1 hora, 12 min.
Tiempo en rango “ <i>Time in range</i> ” (TIR)	% de lecturas y tiempo 70-180 mg/dl	Más del 70% o tiempo por día superior a 16 horas, 48 minutos.
Tiempo por debajo del rango “ <i>Time below range</i> ” (TBR)	% de lecturas y tiempo 54-69 mg/dl (nivel 1)	Menos del 4% o tiempo por día inferior a 58 min
Tiempo por debajo del rango “ <i>Time below range</i> ” (TBR)	% de lecturas y tiempo < 54 mg/dl (nivel 2)	Menos del 1% o tiempo por día inferior a 14 min

Hasta aquí hemos incidido mucho en los objetivos de control glucémico, pero los modelos actuales de asistencia integral de la diabetes abogan por un enfoque holístico. Así que deben abordarse también los factores de riesgo cardiovascular, las comorbilidades y complicaciones y los determinantes sociales, como veremos más adelante (ElSayed et al, 2023e; ElSayed et al, 2023f).

## 2.2.3 Terapias hipoglucemiantes

### 2.2.3.1 Insulinoterapia

Teniendo en cuenta que por la fisiopatología de la diabetes tipo 1 la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas tiene como principal consecuencia la insulinopenia (ElSayed et al, 2023b), el tratamiento podría basarse en la suplantación de la misma. Con la administración exógena de insulina se busca reproducir el patrón fisiológico de la secreción endógena de insulina (Holt RIG. et al, 2021). Para ello se administrará una insulina basal, con el objetivo de controlar la glucemia en los periodos de ayuno y en los periodos nocturnos; una insulina rápida previa a las ingestas, con el objetivo de cubrir la hiperglucemia postprandial; y una insulina rápida correctora, en caso de ser necesario, con el fin de compensar las excursiones hiperglucémicas (Holt RIG. et al, 2021).

Tras observarse tanto en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes (Nathan DM. et al, 1993; Nathan DM. et al, 2014) como en su estudio de extensión Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group; 1999) que los pacientes incluidos en

el brazo de tratamiento intensivo presentaban menores complicaciones tanto macro como microvasculares a largo plazo, este se ha convertido en el estándar de tratamiento para las personas con diabetes tipo 1 (ElSayed et al, 2023b). Esto supone adquirir conocimientos y habilidades que permitan coordinar la administración de insulina con la actividad física y las ingestas, con el fin de alcanzar los objetivos glucémicos recomendados (ElSayed et al, 2023b). Aunque existen diferentes formas de llevarlo a cabo, hay que individualizarlas teniendo en cuenta al paciente, sus preferencias, los costes, la capacidad de autocuidado y los diferentes tipos de insulina. Además, tienen que desarrollarse en el marco de un régimen planificado y estructurado de educación diabetológica, que aporte flexibilidad a los pacientes, evite complicaciones tales como la cetoacidosis diabética e hipoglucemias y mejoren la calidad de vida de los mismos (ElSayed et al, 2023b).

Aunque en países como los Estados Unidos de América (EEUU) se encuentran disponibles insulinas inhaladas, productos premezclados de análogos de insulina de acción prolongada junto con análogos de GLP-1, y productos premezclados de dos análogos de insulina, de acción prolongada y rápida (ElSayed et al, 2023b), este todavía no es el caso de España. Hasta entonces, el tratamiento se basa en los diferentes tipos de insulinas disponibles en nuestro país, cuya clasificación principal se realiza en base a su farmacocinética (figura 3 y figura 4).

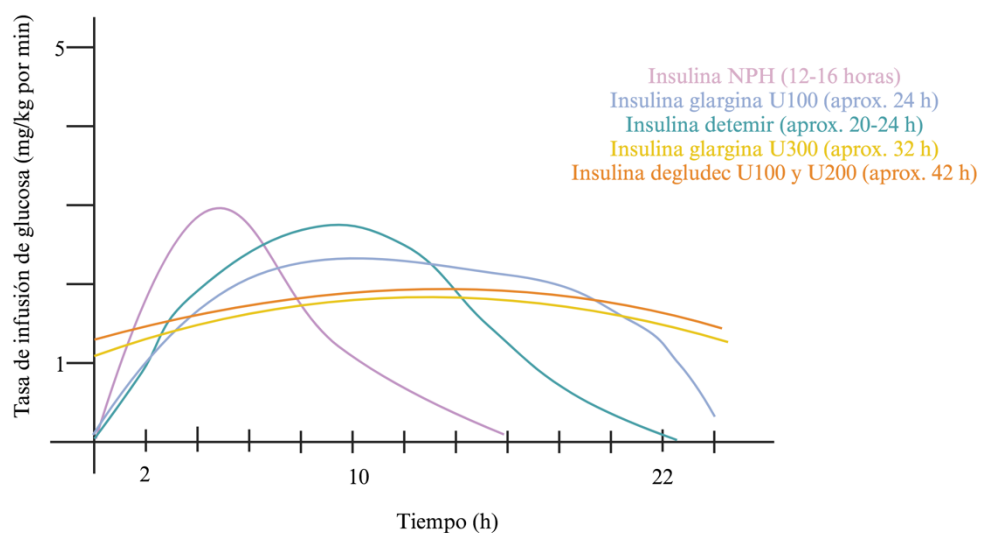


Figura 3: Farmacodinámica de las insulinas de acción prolongada.

Adaptado de Mathieu et al, 2017.

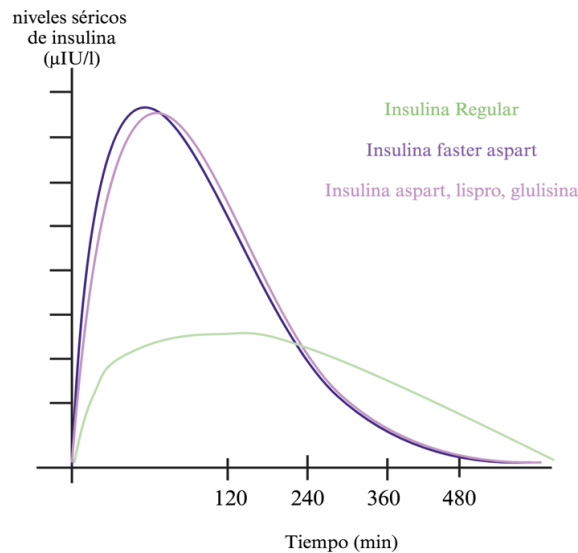


Figura 4: Farmacodinámica de las insulinas de acción rápida.

Adaptado de Mathieu et al, 2017.

Estas se pueden clasificar en: basales, prandiales y premezclas, que incluyen una basal junto a una prandial a dosis fija (ElSayed et al, 2023b). Dentro de las basales, estas se pueden a su vez dividir en aquellas de acción intermedia, como la insulina humana biosintética de la protamina neutra de Hagedorn (NPH); y en análogos sintéticos de acción prolongada: insulina detemir, insulina glargina, a su vez subdividida en insulina glargina U100, biosimilar glargina U100 y glargina U300, e insulina degludec, que incluye degludec U100 y degludec U200 (ElSayed et al, 2023b). Los análogos de acción prolongada tienen una mayor duración y un perfil más plano y constante que la insulina de acción intermedia, lo que se asocia con menor riesgo de hipoglucemias, incremento de peso y menores cifras de HbA1c (Bartley et al, 2008; Tricco et al, 2014).

Dentro de los análogos de acción prolongada, glargina U300 y degludec se asocian a un menor riesgo de hipoglucemias, principalmente nocturnas, sin empeorar el control glucémico cuando se comparan con insulina glargina U100, en pacientes con diabetes tipo 1 (Heller et al, 2012; Home et al, 2015; Lane et al, 2017). En un estudio en vida real se evaluó la efectividad y seguridad de la insulina glargina U300 en comparación con la insulina degludec U100 en pacientes con diabetes tipo 1 inadecuadamente controlados a través de la consecución de los objetivos glucémicos recomendados para la monitorización continua de glucosa en tiempo real. La seguridad y la efectividad de

ambas fueron equiparables (56<sup>th</sup> EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2020).

Las insulinas prandiales se pueden clasificar en aquellas de acción corta, como la insulina humana biosintética regular; o en las de acción rápida, que incluyen análogos sintéticos de acción rápida faster aspart, aspart, glulisina y lispro U100 y U200 (ElSayed et al, 2023b). Los análogos de acción rápida tienen un inicio de acción más rápido y una duración más corta que la insulina regular, con las ventajas que ello conlleva (DeWitt et al, 2003). Además, la insulina faster aspart o también llamada insulina ultrarrápida, tiene un inicio de acción más rápido que los otros análogos de acción rápida, pudiendo ofrecer un mejor control postprandial. En un estudio que comparó en pacientes con diabetes tipo 1 faster aspart frente a insulina aspártica se observó una disminución de la glucemia postprandial a la hora y a las dos horas del test de comida mixta (Mathieu et al, 2018). Además, no fue inferior cuando se administraba tras las comidas, frente a la administración al inicio de la comida de la insulina aspártica (Mathieu et al, 2018). En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 1 portadores de sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) la insulina faster aspart fue no inferior a la insulina aspártica. Además, disminuyó significativamente la glucemia postprandial tras el test de comida mixta, sin incrementar el riesgo de hipoglucemias (Klonoff et al, 2019).

Las insulinas premezcladas pueden ser mezclas de insulina regular humana junto con insulina NPH, o bien análogos de insulina de acción rápida con insulina NPH (ElSayed et al, 2023b). Estas se reservan para aquellos pacientes con horarios y cantidades fijas de ingesta, en los que es necesario simplificar el tratamiento y así alcanzar una mayor comodidad para el paciente a costa de perder flexibilidad y tener más riesgo de hipoglucemia que con otras terapias (Holt RIG. et al, 2021).

Con respecto a la forma de administración de insulina existen diferentes opciones. La insulino terapia se puede administrar en forma de múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI, terapia basal-bolo) o a través de sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) (figura 5). La elección entre uno u otro sistema deberá ser individualizada para cada paciente, ya que no existe un consenso universal para la toma de esta decisión (ElSayed et al, 2023b).

Las múltiples inyecciones diarias de insulina se pueden administrar a través de jeringas y viales de insulina o a través de plumas precargadas de insulina (Holt RIG. et al, 2021) (figura 5). Las plumas de insulina combinan el vial y la jeringa en un solo dispositivo. Estas pueden ser reutilizables o desechables, en función de si el cartucho de insulina esta precargado o no. En los estudios en los que se han comparado vial y jeringa frente a plumas se han objetivado equivalencias o pequeñas mejoras a favor de estas últimas (ElSayed et al, 2023g). Aun así, muchos pacientes prefieren las plumas por su simplicidad y deben ofrecerse a aquellas personas con déficits visuales o problemas de destreza manual, ya que permiten una administración más optima de la insulina (Reinauer et al, 1990; Pfützner et al, 2012; ElSayed et al, 2023g). Además, algunas de las reutilizables pueden memorizar la cantidad y el momento de la insulina administrada y transmitir dicha información, pudiendo ser enlazada con otros dispositivos. También existen para las plumas desechables tapas conectadas a dispositivos, con similares prestaciones a las anteriores (Bailey et al, 2017; Klonoff et al, 2018; Gómez-Peralta et al, 2019).

Con respecto a la ISCI, se puede hacer una clasificación básica en función de si necesitan un catéter o no, como son las bombas parches que directamente se conectan a la piel, para la administración de insulina (figura 5) (ElSayed et al, 2023g). Las indicaciones que se pueden considerar para su implantación, de acuerdo con las recomendaciones del grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la Sociedad Española de Diabetes (SED) , son las siguientes: el insuficiente control metabólico, definido como una HbA1c superior al 7% a pesar de un buen cumplimiento con múltiples dosis diarias de insulina; la presencia de hipoglucemias graves, nocturnas o inadvertidas recurrentes; la existencia de un fenómeno del alba relevante; una amplia variabilidad glucémica independientemente de la HbA1c; la planificación de un embarazo si no hay buen control con múltiples dosis diarias de insulina; la existencia de gastroparesia; una importante necesidad de flexibilizar el estilo de vida; los requerimientos muy bajos de insulina, inferiores a 20 UI/día; el padecimiento de fobia a las agujas; y ciertas ocupaciones y profesiones, como en atletas de competición. En el caso de los pacientes pediátricos, estos pueden optar a estos tratamientos a cualquier edad, siempre que los padres y/o cuidadores estén motivados y sean suficientemente colaboradores (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Guía rápida ISCI, 2018,a). Cuando se ha comparado la ISCI frente a la terapia con múltiples dosis diarias de insulina se ha observado que el uso de ISCI reduce ligeramente la HbA1c y la frecuencia de hipoglucemias graves, tanto en

niños como en adultos, respecto del tratamiento con múltiples dosis de insulina (Yeh et al, 2012). El tratamiento con ISCI también se ha asociado a mejoras en la calidad de vida y a una mayor satisfacción con el tratamiento, menor riesgo de cetoacidosis diabética y menores complicaciones de la diabetes (Opipari-Arrigan et al, 2007; Peters et al, 2016; Karges et al, 2017).

Independientemente de cuál sea el régimen empleado, el uso asociado de monitorización continua de glucosa mejora el control glucémico (Holt RIG. et al, 2021). No obstante, los mayores beneficios se han observado tras el empleo de sistemas automatizados de administración de insulina (AID) también denominados sistemas híbridos de circuito cerrado (figura 5) (Bergenstal et al, 2016; Garg et al, 2017; Tauschmann et al, 2018). Estos están constituidos por tres elementos: una bomba de insulina, es decir, un sistema de infusión continua de insulina; un sensor de glucosa, que realiza la monitorización continua de glucosa en tiempo real; y un algoritmo matemático de control que determina la cantidad de insulina a infundir por la bomba en función de los datos proporcionados por el sensor (ElSayed et al, 2023g). Las indicaciones para el uso de estos sistemas, de acuerdo con las recomendaciones del grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED serían las siguientes: ausencia de consecución de cualquiera de los objetivos de control metabólico establecido por las guías de práctica clínica, como son una HbA1c < 7%, tiempo en rango 70-180 mg/dl >70%, tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl) < 4%, tiempo en hiperglucemia grado 2 (>250 mg/dl) <5%; la presencia de hipoglucemia problemática; calidad de vida interferida negativamente por las demandas diarias del cuidado de la diabetes con otros métodos de tratamiento; la sobrecarga mental elevada secundaria a la diabetes; la calidad de vida interferida por consecuencias del efecto de la enfermedad en la integración social o profesional; un insuficiente grado de control metabólico previo al embarazo, definido por una HbA1c mayor de 6,5%; y la dificultad para realizar deporte con un adecuado control metabólico durante el mismo (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, a). La evidencia disponible sugiere que los AID se asocian con menor riesgo de hipoglucemia en relación con el ejercicio, mayores beneficios psicosociales, una superior reducción de las cifras de HbA1c y un aumento del tiempo en rango (Sherr et al, 2013; Barnard et al, 2014; Brown et al, 2019).



No todos los pacientes pueden optar a los AID por múltiples razones. Una de ellas es su elevado coste y la ausencia de financiación en algunas regiones para todas las indicaciones (ElSayed et al, 2023b). Por lo que un paso previo a esta elección puede ser la combinación de ISCI junto con monitorización continua de glucosa, a través de sistemas integrados en los que se suspende la infusión de insulina cuando la glucosa es baja; y bomba aumentada por sensor (“*sensor augmented pump*”, SAP), en los que además suspende la infusión de insulina cuando se prevé que la glucosa será baja en los próximos 30 minutos (figura 5) (ElSayed et al, 2023b; ElSayed et al, 2023g). Sus indicaciones, de acuerdo con las recomendaciones del grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED serían las mismas que para la monitorización continua de glucosa: hipoglucemias recurrentes o inadvertidas; deficiente control glucémico, y necesidad de realizar más de 10 controles de glucemia capilar al día para lograr el grado de control deseado (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Guía rápida ISCI, 2018,b). En diferentes estudios se ha observado que estos sistemas pueden reducir el riesgo de hipoglucemia, incluso en aquellos pacientes con antecedentes de hipoglucemias nocturnas (Forlenza et al, 2018; Beato-Víborá et al, 2018).

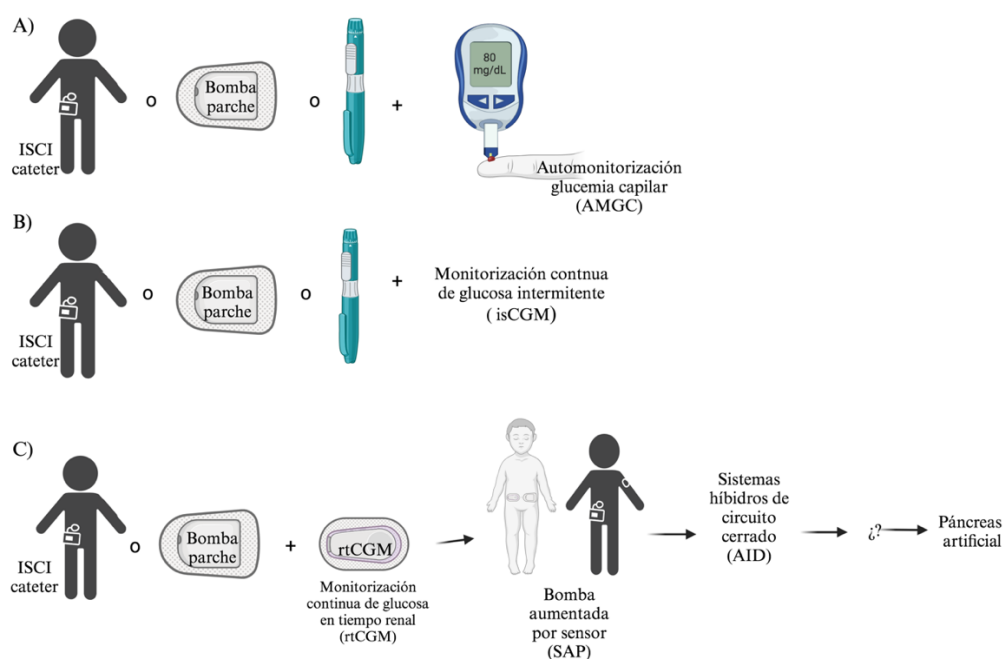


Figura 5: Resumen de las posibles modalidades de administración de insulina y de las distintas tecnologías para el control de la glucemia. ISCI: infusión subcutánea continua de insulina. Imagen realizada por Rebeca Jiménez Sahagún.

Otros sistemas automatizados de administración son los bihormomales, es decir de insulina y glucagón. Estos podrían conferir protección adicional frente a las hipoglucemias, por ejemplo, en aquellas inducidas por el ejercicio, resultando bastante prometedores en este campo (Russell et al, 2014; Holt RIG. et al, 2021). Puede que en un futuro próximo se desarrollen sistemas trihormonales, que incluyan insulina, glucagón y pramlintida, que ofrecerían como ventaja añadida actuar sobre las excursiones hiperglucémicas, especialmente las postprandiales (Almurashi et al,2023).

### **3. Monitorización continua de glucosa**

#### **3.1 Principios básicos**

Conocer los niveles de glucosa es fundamental para ajustar la dosis de insulina y así poder lograr los objetivos glucémicos recomendados por las diferentes guías de práctica clínica (ElSayed et al, 2023d). Antes de la aparición del autocontrol de glucosa capilar, sólo se podían comprobar de manera indirecta los niveles de glucosa en sangre comprobando la cantidad de azúcar presente en la orina, es decir, la presencia de glucosuria (Almurashi et al,2023). La aparición e implantación de la automonitorización de glucemia capilar fue una revolución, pero tuvo que luchar frente al escepticismo de muchos, en relación a cuestiones como quién debía realizarla, cuándo, o con qué frecuencia debía realizarse, entre otras (Almurashi et al,2023). Su gran aceptación llegaría de la mano del estudio DCCT, en el que tanto la HbA1c como los autocontroles de glucemia capilar se utilizaron como indicadores primarios del control metabólico (Nathan et al, 1993; Almurashi et al,2023). A pesar de conocer la historia, esta se volvió a repetir con la aparición de los primeros sistemas de monitorización continua de glucosa hace más de 20 años (Almurashi et al,2023). Hoy en día, nadie discute la importante aportación que estos sistemas tienen para el autocuidado diario, la reducción de la carga asociada a la diabetes, el control glucémico y la reducción de las complicaciones que conlleva la diabetes. Además, la monitorización continua de glucosa fue uno de los actores claves en la pandemia por coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV2) para la asistencia de las personas con diabetes, asentando las bases de la telemedicina en este campo (Scott et al, 2020; ElSayed et al, 2023g) .

La monitorización continua de glucosa mide la glucemia del líquido intersticial (Service et al, 1997). Este es el líquido que se encuentra en el espacio entre las células. La glucosa se difunde desde los capilares al líquido intersticial, hasta que ambos compartimentos se

equilibran (Chico et al, 2001). Por ello, en periodos de estabilidad glucémica, la glucemia capilar y la intersticial se correlacionan adecuadamente, como han puesto de manifiesto diferentes estudios, aunque las cifras de una y otra no tienen por que coincidir exactamente. Por este mismo motivo, en periodos de inestabilidad glucémica, transcurrirá un tiempo hasta que ambos compartimentos se vuelvan a equilibrar y es lo que explica que la glucemia intersticial, con respecto a la capilar, tenga un decalaje de tiempo fisiológico, es decir que la intersticial siempre vaya por detrás de la capilar en periodos de variabilidad glucémica. Adicionalmente a este retraso fisiológico se le suma el propio de la tecnología, es decir, aquel que transcurre hasta que la glucosa llega al sensor y éste procesa los datos (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,a). De ambas demoras hay que informar a todos los usuarios de estos sistemas por sus implicaciones a la hora de toma de decisiones terapéuticas y por ejemplo a la hora de programar alarmas en aquellos dispositivos que dispongan de ellas.

Todos los sistemas de monitorización continua de glucosa constan de un sensor. Los sensores de los dispositivos actuales se basan en dos mecanismos diferentes para la medición de la glucosa intersticial. Estos son la fluorescencia y la electroquímica, mediante una reacción enzimática (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, b). Los sensores fluorométricos tienen un polímero fluorescente sensible a la glucosa. Este será excitado a través de un diodo emisor de luz, también presente en el sensor, de tal forma que indicará los cambios en la concentración de glucosa mediante los cambios en la intensidad de la fluorescencia de la luz de salida (Guía del usuario Eversense XL). Por el contrario, los sensores electroquímicos tienen un electrodo que contiene a la enzima glucosa oxidasa. Cuando ésta reacciona con la glucosa y el oxígeno del líquido intersticial tiene lugar la reacción enzimática en la cual se genera peróxido de hidrógeno. Este peróxido de hidrógeno posteriormente se transformará en oxígeno, hidrógeno y dos electrones. Estos últimos ocasionarán una señal eléctrica, que será proporcional al nivel de glucosa en el líquido intersticial (Chico et al, 2001).

### **3.2 Ventajas de la monitorización continua de glucosa frente a la glucemia capilar**

La monitorización continua de glucosa solventa algunas de las limitaciones inherentes a la automonitorización de glucemia capilar. Ésta requiere de una punción en el dedo, y por lo tanto los niveles de glucosa dependen de si el paciente decide realizarse el control o no, por lo que es más difícil que detecte hipoglucemia nocturna o hipoglucemias asintomáticas. Por otra parte, sólo proporciona una medición transversal de glucosa en el tiempo, pero no indica ni las tendencias en los niveles de glucemia ni la forma en la que se producen los cambios. Por ende, tampoco puede predecir la hipoglucemia inminente ni alertar de la misma, de tal manera que puede propiciar que se tomen decisiones terapéuticas no del todo acertadas cuando se usa como única fuente de información acerca de los niveles de glucemia (Danne et al, 2017).

### **3.3 Tipos de monitorización continua de glucosa**

La monitorización continua de glucosa se puede clasificar en retrospectiva o prospectiva. La monitorización retrospectiva se usa con carácter profesional. Permite obtener datos ciegos, enmascarados, cuyo posterior análisis ofrece información valiosa acerca del diagnóstico, de la clasificación y de las posibles mejoras terapéuticas para el paciente. Por contra, la prospectiva, no está enmascarada, se usa más bien con un carácter personal, aunque también profesional (Almurashi et al,2023). Esta se puede dividir a su vez en intermitente (isCGM), también denominados monitorización flash de glucosa, o en tiempo real (rtCGM) como se mencionó anteriormente (ElSayed et al, 2023g). Tras la introducción de las alertas programables en la intermitente las principales diferencias entre ambas, es que la intermitente no precisa calibraciones a diferencia de algunas en tiempo real (Almurashi et al,2023). Ambas informan sobre los niveles actuales de glucosa, o de la presencia de cifras de glucosa elevadas o muy bajas de manera inminente, aportando seguridad a los pacientes y permitiéndoles tomar decisiones terapéuticas, ya que también permite evaluar la respuesta al tratamiento inmediato y a modificaciones del estilo de vida realizadas. En definitiva, favorecen un manejo más personalizado de la diabetes (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, c).

Los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real constan de un sensor, un transmisor y un monitor o receptor (figura 6).

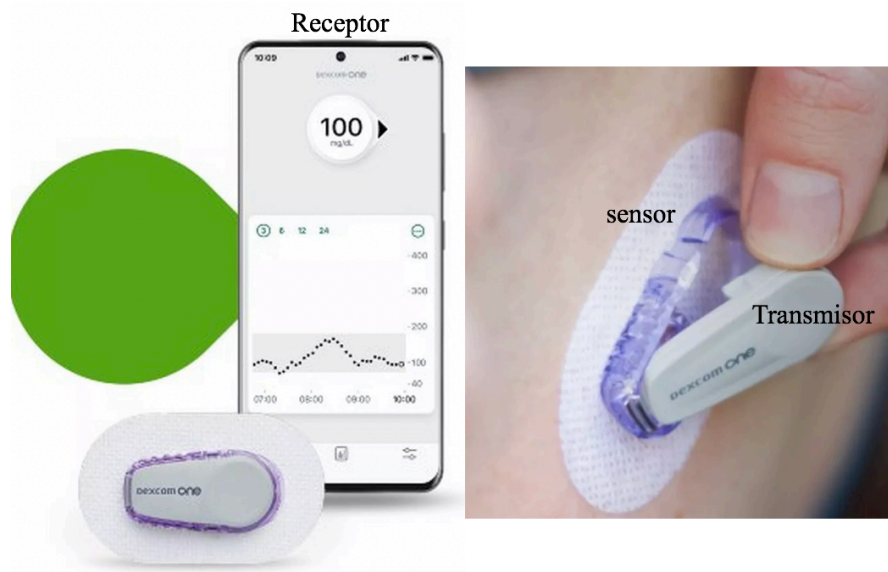


Figura 6: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa en tiempo real. Tomado de página web <https://www.dexcom.com/es-es/dexcom-one> [consultado en febrero de 2024].

Por el contrario, los sistemas de monitorización flash de glucosa constan solo de un sensor y de un monitor o receptor (figura 7) (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, d).



Figura 7: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa intermitente. Tomado de página web <https://www.freestyle.abbott/co-es/home/sensor.html> [consultado en febrero de 2024].

En función de cómo se aplique el sensor, los sistemas de monitorización continua de glucosa se pueden clasificar en desechables (isCGM o rtCGM) o implantables (rtCGM) (figura 8) (ElSayed et al, 2023g). En los desechables, el propio usuario se coloca el sensor con la ayuda de un insertador. Este realiza una ligera punción e introduce una aguja como guía, que posteriormente se retirará quedando solo el sensor en el tejido subcutáneo, en contacto con el líquido intersticial. Según el fabricante y el modelo, éste se podrá colocar en glúteos, brazos, muslos o abdomen. Por el contrario, en los implantables será el profesional sanitario, bajo anestesia local, el que colocará el sensor mediante la realización de una pequeña incisión en el brazo (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, e).



Figura 8: Ejemplo de sistema de monitorización de glucosa implantable. Tomado de página web <https://www.ascensiadiabetes.com/eversense/> [consultado en febrero de 2024].

Como hemos comentado anteriormente, los sistemas de monitorización en tiempo real constan de un transmisor. Este transmisor no es de un único uso y su vida media dependerá del modelo. Algunos son recargables y otros no. En los sistemas desechables, este se conectará físicamente al sensor y enviará los datos en tiempo real, de manera generalmente inalámbrica, al monitor (figura 6) (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, f).

En los dispositivos implantables el transmisor estará adherido a la piel, encima del sensor, pero no físicamente unido al mismo (figura 8). Esto protege al sensor, en caso de arranque del transmisor, a diferencia de lo que ocurre en los no implantables. Además, en los sistemas implantables el transmisor será capaz de emitir vibraciones, a diferencia de los desechables, lo cual es muy útil ante el olvido o fallo del receptor (Almurashi et al,2023).

Los monitores, tanto en los sistemas de monitorización flash de glucosa como en los de determinación en tiempo real, pueden ser un dispositivo adicional o ser el propio teléfono móvil del usuario, mediante el uso de aplicaciones específicas (figuras 6, 7 y 8) (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, g).

En cuanto a los monitores de los sistemas de monitorización en tiempo real, estos son los que reciben los cifras de glucemia intersticial y los muestran en la pantalla junto con las flechas de tendencia cada cinco minutos. También, según el modelo, pueden ofrecer datos retrospectivos de las últimas veinticuatro horas (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, g). Los monitores de glucemia flash, actualmente también los muestran de una manera similar a la descrita para los receptores de monitorización en tiempo real. Una característica adicional, entre los monitores de escaneo intermitente respecto de los continuos, es que permiten obtener medidas de glucemia capilar y de cuerpos cetónicos, según las tiras reactivas empleadas (figura 7) (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, h).

A diferencia de los dispositivos originales, las nuevas versiones de los sistemas de monitorización intermitente incluyen alarmas, al igual que los sistemas de monitorización

continua, por lo que el monitor puede producir señales acústicas y/o vibratorias, según el modelo, en ambos sistemas (Almurashi et al,2023).

El uso del teléfono móvil o *smartphone* en ambos sistemas, como receptor, permite enviar la información de forma remota a familiares y/o cuidadores, y también que la información pueda ser visualizada y monitorizada por los profesionales responsables. Este hecho es especialmente importante en niños, ya que permite conocer en todo momento las cifras de glucemia intersticial, establecer alarmas e intervenir si lo consideran necesario, así como poder consultar con sus médicos de referencia sin la necesidad de desplazarse físicamente al lugar en el que se encuentren estos (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, i; Almurashi et al,2023).

Algunos modelos de monitorización en tiempo real precisan calibraciones cada cierto tiempo (Almurashi et al,2023). Esto es una diferencia notoria con respecto a los sistemas de monitorización intermitente, que no precisan calibración, puesto que ya vienen calibrados de fábrica (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,i; Almurashi et al,2023). Algunos de los últimos modelos de monitorización en tiempo real también incorporan esta novedad (Almurashi et al,2023). La calibración consiste en ajustar el sensor de glucosa para que su medida coincida con un patrón de referencia, que en este caso son las medidas de glucemia capilar. La calibración influye en la exactitud del sensor y por ello es fundamental que esta se lleve a cabo durante periodos de estabilidad glucémica y no más de cuatro veces al día. De lo contrario, si se realiza en muchas ocasiones y/o cuando haya una gran discordancia entre la medida que dé el sensor y la aportada por glucemia capilar, puede conducir a fallos del sensor y a su inservibilidad (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,i)

Se pueden configurar tres tipos de alarmas: de límite, de índice de cambio y predictivas. Las alarmas de límite son aquellas que avisan al paciente de que se ha superado un límite de hiperglucemia o hipoglucemia pre-establecido. Las alarmas de índice de cambio avisan al usuario de que los niveles de glucosa están subiendo o bajando a un ritmo superior al establecido. Por último, las alarmas predictivas son aquellas que permiten al paciente



actuar para prevenir la hipo o la hiperglucemia, al definir el tiempo en el que se quiere que el sensor avise antes de que se alcance el límite de hiper o hipoglucemia establecido (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,j).

Para que el paciente tolere las alarmas y no acabe por ignorarlas con el paso del tiempo, éstas se tienen que configurar de manera progresiva y estar adaptadas a las necesidades personales de cada uno de los usuarios (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,j).

Las flechas de tendencia informan acerca de la velocidad, siendo representadas de manera que, a mayor número de flechas, se indica una mayor velocidad; así como de la dirección, hacia arriba o hacia abajo, con la que sube o baja la glucemia intersticial en los últimos veinte minutos. Las flechas informan, por tanto, de cambios glucémicos que van a suceder a corto plazo si el usuario no hace nada para remediarlo. (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,j). La información que aportan las flechas de tendencia es diferente entre los distintos dispositivos actuales (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,j). Aun así, se han elaborado recomendaciones de como modificar la dosis de insulina en base a las flechas de tendencia (Buckingham et al, 2008; Pettus et al, 2017; Klonoff et al, 2017; Aleppo et al, 2017). Debido a que en ocasiones pueden resultar complejas de llevar a cabo, pueden estar condicionadas por diferentes factores como la sensibilidad individual a la insulina y que no hay consenso entre las diferentes recomendaciones, estas deben personalizarse, lo que hace que su efectividad sea variable.

La exactitud de los sensores se mide según la media de diferencia absoluta relativa “*Mean Absolute Relative Difference*” (MARD). Este parámetro se calcula mediante la diferencia entre las cifras de glucemia intersticial determinadas por el sensor y las cifras de glucemia capilar o plasmática. Por tanto, a menor MARD, mayor exactitud. Su exactitud puede ser menor en caso de producirse cambios rápidos en los niveles de glucosa, los niveles de hiperglucemia o de hipoglucemia, que se produzcan errores al calibrar, así como en los periodos iniciales y finales de uso de un sensor (Grupo de Trabajo de Tecnologías

Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,k). Los dispositivos que se emplearon inicialmente tenían una MARD superior al 20% y tenían un uso complementario, es decir, el dato proporcionado por los sensores tenía que ser comprobado por automonitorización de glucemia capilar antes de realizar ninguna actuación (ElSayed et al, 2023g; Almurashi et al,2023) . Actualmente, la mayoría de los dispositivos tiene un MARD inferior al 10% y están aprobados por ello para su uso no complementario (Almurashi et al,2023).

En otro orden, los dispositivos de monitorización continua de glucosa también pueden ser clasificados en integrados y no integrados (ElSayed et al, 2023g). Los no integrados constan del dispositivo de monitorización continua de glucosa exclusivamente. Por el contrario, los integrados son aquellos que se pueden combinar y conectar digitalmente con otros dispositivos, tales como una bomba de insulina, permitiendo así, mediante un algoritmo de control, automatizar la administración de insulina según las cifras de glucemia del sensor. Esto es lo que se ha denominado sistemas automatizados de administración de insulina (AID), páncreas artificiales o sistemas de asa cerrada (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, b; ElSayed et al, 2023g). Muchos de los dispositivos actuales son semiautomáticos o híbridos, es decir, permiten ajustar la administración de insulina basal en tiempo real y administrar dosis correctoras automáticamente, aunque los usuarios tendrán que introducir manualmente el bolo prandial estimando los carbohidratos de dicha ingesta y también deberán anunciar la realización actividad física (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, c).

### **3.4 Evidencia científica existente en torno a la monitorización flash de glucosa**

Centrándonos especialmente en la monitorización flash de glucosa, diferentes estudios, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (Bolinder et al, 2016; Reddy et al, 2018) observacionales (Tyndall et al, 2019; Nana et al, 2019; Yadegarfar et al, 2020) y de vida real (Dunn et al, 2018; Charleer et al, 2020; Gómez-Peralta et al, 2020) han evaluado sus beneficios en lo que respecta al control metabólico.

El estudio de Bolinder y colaboradores, fue un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, no cegado, desarrollado en 23 centros (Bolinder et al, 2016). El estudio incluyó a pacientes con diabetes tipo 1 con buen control metabólico, definido por una HbA1c

menor a 7,5%. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una monitorización flash de glucosa, en el caso del grupo de intervención; o a realizar una automonitorización de glucemia capilar mediante tiras reactivas, en el caso del grupo control, durante un periodo de seis meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de HbA1c de ambos grupos durante el seguimiento. El estudio de Reddy y colaboradores, fue un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, no cegado (Reddy et al, 2018). Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 con antecedentes de hipoglucemia grave reciente, que fueron aleatorizados a recibir monitorización continua de glucosa o monitorización flash de glucosa durante ocho semanas. Este estudio tampoco informó de diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de HbA1c de ambos grupos durante el seguimiento. En ninguno de los dos casos el objetivo primario del estudio fue evaluar el cambio en las cifras de HbA1c entre los dos grupos de intervención durante el periodo de seguimiento, sino que fue evaluar la diferencia en el tiempo pasado en hipoglucemia desde el inicio hasta la finalización del estudio.

Sin embargo, una gran mayoría de los estudios observacionales y realizados en condiciones de vida real sí que han descrito reducciones estadísticamente significativas de las cifras de HbA1c tras el uso de la monitorización flash de glucosa. Es el caso del estudio de Nana y colaboradores, un estudio observacional con diseño de cohorte retrospectiva en el que se incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 que iniciaron el sistema Free Style Libre™ de Abbot® durante un periodo de seguimiento medio de 4,6 meses (Nana et al, 2019). El objetivo primario del estudio fue evaluar el cambio en los niveles de HbA1c antes y después del inicio de la monitorización flash de glucosa. Se halló una reducción significativa en los niveles de HbA1c tras el inicio de la monitorización flash de glucosa, con una reducción media de HbA1c de  $-7,29 \text{ mmol/mol} \pm 10,76$  ( $-19,1 \text{ mg/dL} \pm 28,2$ ), ( $p = 0,001$ ). Otro ejemplo es el estudio de Tyndall y colaboradores, que fue un estudio observacional prospectivo en el que también se evaluó el cambio en los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 1 que comenzaron con el sistema Free Style Libre™ financiado (Tyndall et al, 2019). También se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c tras el uso de la monitorización flash de glucosa, siendo el cambio medio en HbA1c de  $-4 \text{ mmol/mol}$  ( $-10,5 \text{ mg/dl}$ ), ( $p = 0,001$ ).

Aunque la mejoría de la HbA1c tras el inicio de la monitorización flash de glucosa está respaldada por diferentes estudios, se ha observado que aquellos pacientes que podrían beneficiarse más de su reducción serían aquellos que tienen un control subóptimo de la diabetes, es decir que tienen cifras más elevadas de HbA1c antes del inicio de la monitorización flash de glucosa, respecto de aquellos que muestran un mejor control (Tyndall et al, 2019; Ang et al, 2020).

La monitorización flash de glucosa también ha mostrado mejoría estadísticamente significativa en otros parámetros de control glucémico, como el tiempo en rango (Bolinder et al, 2016; Reddy et al, 2018), el tiempo por debajo del intervalo glucémico objetivo (Bolinder et al, 2016), así como a la disminución en el número de eventos de hipoglucemia (Dover et al, 2017; Nana et al, 2019).

Con respecto al tiempo por encima del intervalo glucémico objetivo son menos los estudios que informan sobre este parámetro, en comparación con el tiempo en hipoglucemia, con conclusiones además inconsistentes. En el estudio de Bolinder, sí que se informó de una reducción en el tiempo en hiperglucemia (Bolinder et al, 2016). Por el contrario, en el estudio de Reddy y colaboradores, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en dicho parámetro durante el periodo de estudio (Reddy et al, 2018).

A pesar de que uno de los principales inconvenientes del tratamiento intensivo puede ser el desarrollo de hipoglucemias graves, y que con el uso de la monitorización flash de glucosa se busca la disminución del tiempo en hiperglucemia, no se ha objetivado un aumento de estos eventos en relación con el uso de la monitorización flash de glucosa (Paris et al, 2018; Moreno-Fernández et al, 2018; Tyndall et al, 2019). Tampoco se ha observado mayor incidencia de cetoacidosis diabéticas o síndromes hiperosmolares tras el inicio de estos sistemas (Bolinder et al, 2016), sino que incluso se han asociado a una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de ingresos hospitalarios por estos motivos (Tyndall et al, 2019).

La necesidad de automonitorización de la glucémica capilar mediante tiras reactivas también se reduce de manera significativa tras el inicio de la monitorización flash de glucosa (Kramer et al, 2021), lo que conlleva a un ahorro importante para los sistemas

sanitarios. Por el contrario, se ha descrito que mayores tasas de lecturas de los sistemas de monitorización flash se asocian con mejores tiempos en rangos, disminución de los tiempos por encima y por debajo del rango y menor variabilidad glucémica (Dunn et al, 2018; Gómez-Peralta et al, 2020).

### 3.5 Tipos de dispositivos de monitorización continua de glucosa

Tabla 4: Tipos de dispositivos de monitorización continua de glucosa. FSL2: free style libre 2. Adaptada de Emilia Gómez Hoyos.

	<b>FSL2 (Abbott)</b>	<b>Dexcom G6 (Dexcom)</b>	<b>Guardian 4 (Medtronic)</b>	<b>GlucoMen day (Menarini)</b>	<b>Eversense XL (Senseonics)</b>
<b>Tecnología de medición</b>	Glucosa-oxidasa	Glucosa-oxidasa	Glucosa-oxidasa	Glucosa-oxidasa	Fluorescencia
<b>Vida útil del sensor (días)</b>	14	10	7	14	180
<b>Vida del transmisor</b>	--	3 meses	1 año	5 años	1 año
<b>Zona de inserción</b>	Parte posterior del brazo	Abdomen (> 2 años)/ parte superior de los glúteos (2-17 años)	Abdomen/parte de atrás de la parte superior del brazo (>18 años); parte superior de las nalgas y parte de atrás de la parte superior del brazo (7-17 años)	Abdomen, zona periumbilical, parte superior del brazo	Parte superior del brazo
<b>Calibración habitual</b>	no	opcional	opcional	1/día (2 el primer día)	Fase de inicialización 4 pruebas separadas entre 2 y 12 horas entre sí. Posteriormente 2 pruebas separadas de 10 a 14 horas entre sí.
<b>MARD (%)</b>	9,2%	9%	10,6%	9,6%	11,6%
<b>Software de descarga</b>	Libre view	Clarity/diasend	Carelink personal/carelink pro	GlucoLog web, Diasend	Eversense DMS, diasend, Accu-Chek

<b>Integración con ISCI</b>	no	si (Tandem/Insight)	si (Minimed 780G)	no	no
<b>Interferencia con fármacos</b>	Vitamina C, aspirina	Hidroxiurea, paracetamol	Paracetamol, hidroxiurea	Altas concentraciones paracetamol, vitamina C	Tetraciclinas, manitol
<b>Aplicaciones móviles (paciente)</b>	FreeStyle Libre Link	Dexcom G6 app	Guardian Connect	Glucomen Day	Eversense
<b>Uso gestantes</b>	si	si	-	si	-

### 3.6 Indicaciones de monitorización flash de glucosa e implantación

Tras el desarrollo de estos dispositivos, las diferentes Sociedades Científicas y Grupos de Trabajo han realizado varios documentos y guías, que comprenden todos los aspectos relevantes de esta tecnología (Borot et al, 2018; Giménez et al, 2018). Así, en la guía realizada por el Grupo de Trabajo de Tecnologías aplicadas a la diabetes de la Sociedad Española de Diabetes de 2018 se recogieron las indicaciones de uso para cada uno de los sistemas. Respecto a la monitorización flash de glucosa estas eran las siguientes: a) hipoglucemias leves de repetición en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con edad superior a cuatro años, independientemente del tratamiento, permitiéndose tanto el uso de bomba de infusión continua de insulina subcutánea como de múltiples dosis de insulina; b) control metabólico inadecuado a pesar de la optimización de la terapia intensiva y de una adecuada educación diabetológica, en presencia de una apropiada adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y edad superior a cuatro años; c) control metabólico no óptimo, definido por cifras de HbA1c >6,5%, en el contexto de gestación en mujeres con diabetes tipo 1; d) casos individualizados de pacientes con otros tipos de diabetes en los que coexista alguna de las 3 indicaciones descritas anteriormente; e) necesidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mayores de cuatro años; y f) control pregestacional o hipoglucemias graves/desapercibidas de repetición en pacientes con diabetes tipo 1 y rechazo o contraindicación de monitorización continua de glucosa en tiempo real (Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018,1).

A pesar de las diferentes indicaciones propuestas por las distintas guías, en España el proceso de implantación y financiación de estos sistemas fue arduo y con resultados variables según la Comunidad Autónoma implicada, como se refleja en la figura 9.

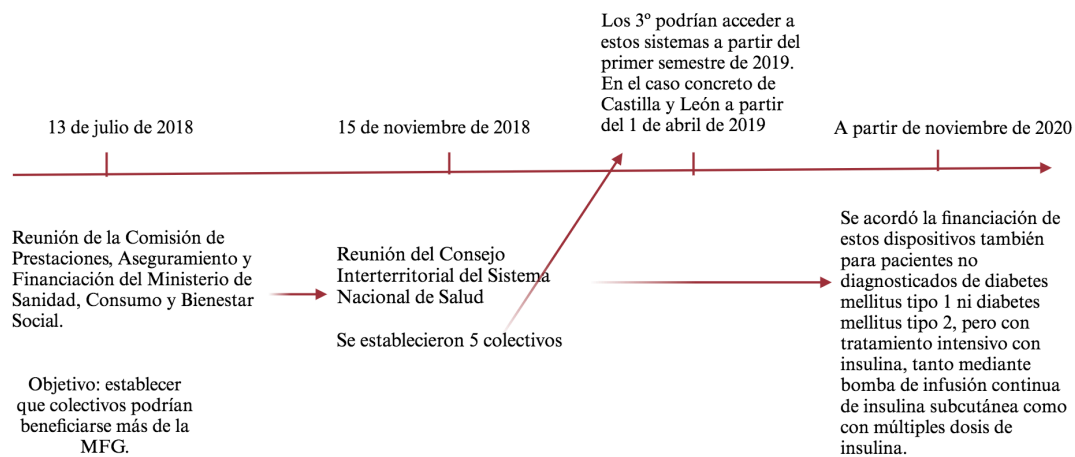


Figura 9: Cronograma del proceso de implantación y financiación de la monitorización flash de glucosa en Castilla y León. Imagen realizada por Rebeca Jiménez Sahagún.

Tras la reunión que tuvo lugar el 13 de julio de 2018, la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social estableció que colectivos de pacientes a partir de los 18 años podrían beneficiarse más del uso de los sistemas de monitorización flash de glucosa, con el fin de financiarlos homogéneamente en cada una de las Comunidades Autónomas. El 15 de noviembre de 2018, en la reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se establecieron 5 colectivos: “1) pacientes con discapacidad visual o limitaciones funcionales graves que les imposibilitasen realizar punciones digitales, o con trastornos funcionales cognitivos que les impidiesen expresar síntomas sugestivos de hipoglucemia; 2) pacientes que sufrieran hipoglucemias de repetición, entendiéndose por tales las que se producen al menos cuatro veces por semana o cuando tuviesen un 10% de los valores de las lecturas del glucómetro por debajo de los 70 mg/dl tras realizar un promedio de seis controles de glucemia capilar al día; 3) pacientes embarazadas, así como las que planificasen un embarazo natural o mediante reproducción humana asistida; 4) resto de pacientes con niveles de HbA1c no controlados, con niveles superiores a >7,5%; y 5) resto de pacientes con niveles de HbA1c controlados, con niveles <7,5%”. Los 3 primeros podrían acceder a estos sistemas a partir del primer semestre de 2019, en el caso concreto de Castilla y León a partir del 1 de abril de 2019, y el resto cuando lo estableciera el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, 18 y más años, 2019).

Para poder acceder a los sistemas los pacientes tenían que tener 18 años o más, presentar diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento intensivo con insulina, ya fuese bien a través de múltiples dosis de insulina o bien mediante bomba de infusión continua de insulina subcutánea, realizar al menos seis controles de glucemia diarios mediante tiras reactivas, pertenecer a uno de los colectivos anteriores, estar muy motivados, ser colaboradores y que existiese una certeza razonable de que fuesen a cumplir las instrucciones de utilización del sistema (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, 18 y más años, 2019). Además, los pacientes tenían que acudir regularmente a las consultas con el especialista, para asegurar la optimización del control de su diabetes y recibir una educación diabetológica adecuada. Así como demostrar que estaban suficientemente preparados para utilizar e interpretar los resultados del sistema de monitorización flash (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, 18 y más años, 2019). A partir de noviembre de 2020 se acordó la financiación de estos dispositivos también para pacientes no diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 ni diabetes mellitus tipo 2, pero con tratamiento intensivo con insulina, tanto mediante bomba de infusión continua de insulina subcutánea como con múltiples dosis de insulina, debido a diabetes tales como la pancreopriva o la derivada de la fibrosis quística (nota de prensa, 2020).

Se estableció que no podían acceder a estos dispositivos aquellas personas incapaces de aprender el manejo de estos dispositivos, que mostrasen inseguridad o rechazasen los mismos, que presentasen una enfermedad psiquiátrica grave o tuviesen discapacidad física o mental que impidiese su correcta utilización y/o que tuviesen problemas de adicción a las drogas ilícitas (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, 18 y más años, 2019).

Al mismo tiempo que se solicita el sistema, el paciente o el representante legal tienen que firmar un compromiso de uso del sistema, ya que este se puede retirar en alguno de los siguientes supuestos: no acudir a las visitas establecidas; incumplir del protocolo por parte del paciente, como presentar un tiempo de utilización del sistema inferior al 70% del día y/o al menos seis escaneos diarios, que la tasa de ocurrencia de hipoglucemias



graves y/u otras complicaciones graves sea superior a la tasa del año previo al uso del dispositivo, que la utilización de un número de tiras de glucemia capilar sea similar a las usadas antes de utilizar el sensor; y/o a petición del paciente (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, 18 y más años, 2019).

Posteriormente, algunas de estas se modificaron, como fue el caso de la retirada en caso de tiempo de utilización del sistema inferior al 80% del día; y se añadieron otras como son la retirada en caso de reacciones cutáneas asociadas al adhesivo del sensor u otros efectos adversos causados por el dispositivo; o no recoger los datos de los dispositivos y compartirlos con los profesionales sanitarios del Sistema Sanitario de Castilla y León (SACYL) (Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. 18 y más años, 2022).

A pesar de las grandes expectativas puestas en los sistemas de monitorización continua de glucosa para mejorar el control glucémico de los pacientes con diabetes, estas no se han cumplido del todo (ElSayed et al, 2023g). Aunque consiguen una visión más completa del control glucémico al mismo tiempo ofrecen muchos datos e información que puede abrumar a los usuarios de estos dispositivos (Hermanns et al, 2019). Y es que para conseguir el máximo rendimiento de estos sistemas los pacientes no solamente tienen que conocer el dispositivo *per se*, es decir, sus características y funciones específicas, sino también interpretar toda la información aportada por los mismos para que su retroalimentación a la hora de tomar decisiones terapéuticas sea la adecuada y no los induzca a cometer errores (Hermanns et al, 2019).

Por estas razones se tiene que ofrecer a todos los usuarios de estos sistemas, tanto pacientes como cuidadores, una educación específica en estos sistemas, tanto al inicio de uso como a lo largo del seguimiento, que los capacite y que aborde los problemas emocionales que pueden surgir con el uso de esta tecnología (Hermanns et al, 2019; ElSayed et al, 2023g). Además hay que evaluar de manera continua los conocimientos adquiridos con dicha educación, para detectar errores y reforzar determinados aspectos cuando sea necesario, especialmente cuando no se cumplan los objetivos de control glucémico (ElSayed et al, 2023g). Se ha observado que aquellos usuarios que poseen un alto nivel de capacitación y empoderamiento sobre el dispositivo y la interpretación de la

información aportada por los mismos obtienen mejores resultados (Broos et al, 2021; Yoo et al, 2022).

Así, en el ensayo clínico aleatorizado de Hermanns y colaboradores, se evaluó un programa estructurado de educación y tratamiento denominado *FLASH* para los usuarios de la monitorización continua de glucosa intermitente (Hermanns et al, 2019). Fue un estudio multicéntrico, de seis meses de duración, en el que pacientes con diabetes mellitus que estaban en tratamiento con múltiples dosis de insulina o con bomba de infusión continua de insulina subcutánea fueron aleatorizados al programa de educación y tratamiento *FLASH* o al tratamiento habitual sin educación. Todos los participantes recibieron un sistema de monitorización Free Style Libre™. El programa *FLASH* se llevó a cabo durante seis semanas y constaba de cuatro sesiones grupales presenciales. Su objetivo primario fue evaluar el cambio en las cifras de HbA1c a los seis meses, con respecto a las cifras basales. Dentro de los objetivos secundarios del estudio se analizaron variables glucométricas obtenidas del sistema Free Style Libre™, como el porcentaje del tiempo en rango, el porcentaje del tiempo en hiperglucemia, y el porcentaje del tiempo en hipoglucemia, entre otros y la esfera psicosocial a través de la cumplimentación de diferentes cuestionarios validados como son el cuestionario de angustia por diabetes (DDS) y la satisfacción con el control glucémico, entre otros. A los seis meses se objetivó una disminución significativa en las cifras de HbA1c superior en aquellos participantes que recibieron educación *FLASH*, frente a quienes no la recibieron. También mejoró significativamente el porcentaje del tiempo en rango, la angustia relacionada con la diabetes y la satisfacción con el método para monitorizar la glucosa en la rama de educación *FLASH*, frente a aquellos que no la recibieron.

En el estudio en vida real de Schlüter y colaboradores (CGM-TRAIN), se evaluó el programa de educación para monitorización continua de glucosa en tiempo real, denominado *SPECTRUM*, y la aceptación de la monitorización continua de glucosa en tiempo real (Schlüter et al, 2021). Lo que hizo interesante a *SPECTRUM* frente a otros modelos es que fue un programa estructurado de educación aplicable a todos los sistemas de monitorización continua en tiempo real y constó de tres versiones, según la edad de los participantes. Estuvo compuesto de una parte introductoria, que se realizó en línea y posteriormente de seis sesiones grupales de noventa minutos de duración de cada una. Ciento veinte pacientes con diabetes tipo 1 reclutados de diez centros de diabetes

participaron en el programa *SPECTRUM*, en los que se evaluaron conocimientos teóricos y prácticos de la monitorización continua de glucosa en tiempo real, satisfacción con el programa educativo, satisfacción y aceptación del sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real y control glucémico al inicio del estudio, tras la capacitación y a los seis meses. Los participantes de *SPECTRUM* mostraron un incremento de los conocimientos y las habilidades, y su realización se asoció también con gran satisfacción y aceptación de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real. Además, también se observó mejoría en los niveles de HbA1c.

En el ensayo clínico aleatorizado de Jee Hee Yoo y colaboradores, también se evaluó la eficacia de un programa estructurado de educación junto con la monitorización continua de glucosa en tiempo real (*Dexcom G5*) en diferentes objetivos glucémicos como el porcentaje del tiempo en rango y la HbA1c entre otros y aspectos psicológicos a través de la cumplimentación del cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes (DTSQ) entre otros, en pacientes con diabetes tipo 1 durante tres meses (Yoo et al, 2022). La peculiaridad de este estudio es que la educación que recibían el grupo de la intervención era personalizada e individualizada uno a uno. En este caso, el estudio se realizó en un solo centro y la educación fue impartida siempre por la misma enfermera y dietista, bien en persona o por vía telefónica según las preferencias de los participantes. Otra particularidad es que la duración de las sesiones se adaptó a las necesidades de cada uno de los pacientes. Los pacientes adscritos al grupo de la intervención consiguieron mejores porcentajes de tiempo en rango y mayores mejorías en las cifras de HbA1c que el grupo de control. Incluso esta ganancia fue mayor, en comparación con otros estudios en los que también se evaluó el efecto de la educación en dichos parámetros (Lind M. et al, 2017; Hermanns et al, 2019), siendo una de las posibles explicaciones aportada por los investigadores a este respecto el hecho de que fue una educación totalmente personalizada, frente a la formación grupal realizada en esos estudios.

No hay una respuesta única a la pregunta de cómo se deben realizar los programas estructurados de educación terapéutica. Esto se explica en parte debido a que las necesidades educativas de las personas con diabetes difieren de unas a otras, así como también su afinidad con respecto a la tecnología, y de las preferencias individuales a la hora de recibirla, bien en persona o bien vía telemática (ElSayed et al, 2023g).

La pandemia por SARS-CoV-2 supuso una revolución general en la forma que los pacientes recibían la atención médica, y esto no fue diferente para los pacientes con diabetes. La telemedicina pasó a ser la única opción real para el seguimiento durante los periodos más críticos de dicha pandemia. La diabetes fue una patología que se adaptó muy bien a esta no presencialidad, en parte debido a que las consultas habituales se focalizan en la revisión de cifras de glucemias y los ajustes terapéuticos que se deberían hacer en base a las mismas (Scott et al, 2020). Estas cifras son fáciles de obtener preguntando telefónicamente al paciente, y esto es todavía más fácil aún en los pacientes que son portadores de sistemas de monitorización continua de glucosa, en los que gracias a la conectividad con diferentes aplicaciones tanto el paciente como el profesional pueden visualizar fácilmente los datos y debatir sobre los mismos. Así que la pandemia por coronavirus 2019 (Covid-19) dio primero y la monitorización continua de glucosa dio dos veces, al convertir la modalidad telemática ya existente, en la única opción real, trascendiendo más allá del periodo Covid-19 y convirtiéndose en el presente y futuro de la asistencia de las personas con diabetes.

Durante este periodo se llevaron a cabo estudios como el de Nieto y colaboradores, que evaluó el control metabólico y la satisfacción en pacientes que participaron en un programa de educación terapéutica en monitorización flash, llevados a cabo mediante telemedicina, a los tres meses de haber iniciado monitorización de glucosa intermitente en pacientes con diabetes tipo 1 (Nieto de la Marca et al, 2023). Estos resultados se compararon con una cohorte en los que la formación fue realizada presencialmente. Las conclusiones de este estudio fueron que los resultados de los pacientes del grupo telemático fueron similares a los de la consulta presencial, la telemedicina se asoció con una gran satisfacción por parte de los pacientes y fue una herramienta válida para llevar a cabo la educación.

Muchas personas asocian la telemedicina con las franjas de población más jóvenes, y esto puede ser percibido como una limitación a la misma. En un estudio que evaluó mediante una encuesta online el uso y la percepción de la telemedicina en personas con diabetes tipo 1 durante la pandemia por SARS-CoV-2 se observó que la telemedicina en el grupo de mayores de 65 años fue valorada positivamente y que la edad no parecía influir en la percepción de la misma (Scott et al, 2020), por lo que podría ser útil no sólo para las personas más jóvenes.

En definitiva, los programas estructurados de educación terapéutica en sistemas de monitorización continua de glucosa son fundamentales para alcanzar el éxito en el uso de dichos sistemas, existiendo múltiples recursos como tutoriales en línea, material escrito, sesiones grupales o individuales, entre otros, para llevarlos a cabo. La valoración de las necesidades y preferencias individuales de cada paciente aportará las claves para la elección adecuada de cada uno de ellos (ElSayed et al, 2023g).

#### **4. Calidad de vida y parámetros asociados en los pacientes con diabetes tipo 1**

##### **4.1 Impacto de la diabetes tipo 1 en la calidad de vida y parámetros asociados (estrés asociado a la diabetes).**

A día de hoy, la consecución de los objetivos de control glucémico y metabólicos propuestos por las diferentes guías de práctica clínica no se alcanzan en una amplia proporción de pacientes con diabetes tipo 1, a pesar de los avances terapéuticos, tanto tecnológicos como farmacológicos, que han tenido lugar en los últimos años (Holt RIG. et al, 2021).

A través de diferentes estudios se ha observado que es erróneo atribuir esa falta de grado de cumplimiento de los objetivos de control exclusivamente al comportamiento de los pacientes en lo que respecta al tratamiento o a fallos en el mismo, por ejemplo, omisión recurrente de bolos de insulina rápida con las ingestas, o no respetar los tiempos de espera adecuados antes de las comidas, como ejemplos (Young-Hyman et al, 2016).

Los modelos actuales de asistencia integral de la diabetes abogan por un enfoque holístico biopsicosocial, con el paciente como protagonista. Tienen por objetivo alcanzar y mantener una adecuada calidad de vida, y evitar o en el peor de los casos retrasar, la aparición de complicaciones a corto y largo plazo gracias a la consecución de los objetivos de control glucémicos y metabólicos (ElSayed et al, 2023f). Por tanto, será fundamental detectar si los factores limitantes para alcanzar dichos objetivos son los psicosociales y no tanto en sí el modo en el que el paciente realiza el tratamiento (Young-Hyman et al, 2016; Iturralde et al, 2019).

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología crónica muy compleja que conlleva una gran carga, debido al autocontrol diario que tienen que realizar tanto los pacientes como los cuidadores. Es decir, tienen que tomar decisiones constantemente, todos los días, acerca de la actividad física, la alimentación, y el riesgo potencial de hipoglucemia, entre otros,

para poder ajustar la insulino terapia y así alcanzar niveles adecuados de glucemia, tanto durante el día como durante la noche (Ducat et al, 2014). Por todo ello, los pacientes con diabetes tipo 1 y sus cuidadores tienen mayor riesgo de sufrir angustia (“*distress*”) relacionado con la diabetes, y comorbilidades psicológicas y psiquiátricas tales como depresión, trastornos de ansiedad y trastornos de conducta alimentaria que aquellos que no la poseen (Ducat et al, 2014; Young-Hyman et al, 2016; Hilliard et al, 2018; ElSayed et al, 2023h).

La angustia o “*distress*” relacionada con la diabetes es muy frecuente. Se estima que su prevalencia es del 18%- 45%, y su incidencia se sitúa en torno al 38%-48% (Aikens JE et al, 2012; Young-Hyman et al, 2016). Se considera una entidad distinta a un trastorno psicológico (Ducat et al, 2014; Young-Hyman et al, 2016). Los pacientes con diabetes tipo 1 pueden experimentar el *distress* por diferentes motivos, por ejemplo, si se preocupan por el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes, cuando no se sienten capaces de cumplir con el régimen de insulino terapia pautado, o si se culpabilizan por malos resultados glucémicos, entre otros. Todo ello se asocia con una mala adherencia al tratamiento y con un peor control glucémico (Young-Hyman et al, 2016). Por eso, puede ser útil aconsejar sobre la angustia relacionada con la diabetes y reforzar la educación en el autocuidado y autogestión a aquellos pacientes en los que se cambie el tratamiento, aparezcan o progresen las complicaciones, o durante la maternidad, entre otros (Young-Hyman et al, 2016).

El riesgo de depresión en las personas tanto con diabetes tipo 1 o 2 se duplica con respecto a la población general (Ducat et al, 2014). Se recomienda evaluar, al menos anualmente, la presencia de síntomas sugestivos de trastorno afectivo a los pacientes con diabetes, especialmente si tienen antecedentes de depresión, o cuando se diagnostiquen por primera vez complicaciones o haya cambios significativos en el estado de salud de los pacientes (Young-Hyman et al, 2016). Por otra parte, la depresión se asocia con mala adherencia al tratamiento, peor control glucémico, mayor riesgo de complicaciones diabéticas, deterioro de la calidad de vida, mayor riesgo de desempleo y discapacidad laboral, y por tanto mayor uso de recursos sanitarios e incremento de los costes sanitarios (Ducat et al, 2014). Una vez detectada se debe derivar al especialista correspondiente para abordarla correctamente, no sólo con farmacoterapia, sino también con psicoterapia, ya que esta

última, además de mejorar la depresión, también puede producir mejoras significativas en el control glucémico (Ducat et al, 2014).

Los trastornos de conducta alimentaria se asocian con otras comorbilidades psiquiátricas. Estos son más frecuentes en mujeres diabéticas tipo 1 que en aquellas sin diabetes y se asocian con un peor control glucémico, hospitalizaciones y muerte precoz (Ducat et al, 2014). Suelen omitir las dosis de insulina con el objetivo de perder peso (Young-Hyman et al, 2016). A la hora de evaluar los trastornos de conducta alimentaria hay que descartar factores de confusión como puede ser el contaje de raciones que forma parte del tratamiento y la motivación del paciente, ya que un paciente puede omitir intencionadamente la dosis de insulina por falta de conciencia de su enfermedad y no con la intencionalidad de perder peso (Young-Hyman et al, 2016). Hay que considerar la posibilidad de estos desórdenes ante patrones de alimentación desorganizados, en los que la pérdida de peso y la hiperglucemia no se explican por la conducta alimentaria, ni por la actividad física ni por el tratamiento terapéutico informado por el paciente (Young-Hyman et al, 2016).

Muchos pacientes con diabetes pueden sufrir trastornos de ansiedad. Pueden ser de ansiedad generalizada, de pánico, de estrés postraumático, dismórfico corporal o trastorno obsesivo compulsivo (Ducat et al, 2014; Young-Hyman et al, 2016). Estos pueden ocurrir tanto al diagnóstico como a lo largo del curso de la enfermedad (Ducat et al, 2014). Algunos de los temores que producen ansiedad son aquellos relacionados con la hiperglucemia y la hipoglucemia (Ducat et al, 2014). De hecho, el miedo a sufrir hipoglucemias es muy frecuente y puede hacer que los niveles de glucosa se mantengan por encima de los objetivos, cerrando así el círculo vicioso (Ducat et al, 2014). También hay pacientes que tienen miedo a las “agujas” incluso antes del diagnóstico de diabetes, por lo que su enfermedad y la necesidad de realizar autoanálisis o recibir múltiples dosis de insulina pueden exacerbarlo (Ducat et al, 2014). La ansiedad generada por todas estas preocupaciones puede interferir y complicar el manejo de la diabetes, ya que esta puede ser difícilmente indistinguible de síntomas de hipoglucemia, haciendo que los pacientes adopten intervenciones incorrectas (Ducat et al, 2014).

Los pacientes con diabetes tipo 1 pasan por diferentes fases a lo largo de su vida (Young-Hyman et al, 2016). Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad tendrán que aprender el manejo de la misma y desarrollar y mantener habilidades de autocontrol. Pero también deberán adquirir habilidades de fortaleza y afrontamiento para manejar la aparición de complicaciones debido a la progresión de la enfermedad y superar los diferentes momentos de cambio y transición que se van sucediendo a lo largo de la vida, hasta llegar a la senectud. El envejecimiento impactará en el autocuidado de la diabetes, y por tanto en la enfermedad. Así que, como veremos a continuación, en cada una de estas etapas, los pacientes tendrán diferentes objetivos y problemas psicosociales que tendrán que ser detectados para abordarlos correctamente.

En la etapa infantil y en la adolescencia es fundamental, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, el despistaje de problemas psicosociales, para poder así derivar a los especialistas correspondientes en caso de que fuese necesario (ElSayed et al, 2023h). En la valoración será importante escuchar tanto al paciente como a sus familiares y cuidadores.

En la etapa de la infancia se recomienda comenzar con el despistaje de los factores psicosociales en torno a los 7-8 años (ElSayed et al, 2023h). Durante estos años, los padres y otros apoyos cercanos serán quienes soporten la responsabilidad de guiar las tareas de autocuidado de la diabetes. Es por ello que el despistaje no sólo se tiene que realizar a los pacientes, sino también a sus familiares cercanos (Young-Hyman et al, 2016; Hilliard et al, 2018). Muestra de esto es que los padres de niños con diabetes tienen un alto riesgo de sufrir depresión, sobre todo en el momento del diagnóstico (Young-Hyman et al, 2016). La depresión y otras comorbilidades en los cuidadores principales se relaciona con un peor control y adaptación infantil (Young-Hyman et al, 2016).

La adolescencia es una etapa vertiginosa de cambios psicológicos y fisiológicos, en la que los pacientes quieren encajar y ser igual que el resto de sus compañeros (Young-Hyman et al, 2016). Esto puede conllevar que se descuide el cuidado de la diabetes, incrementando el riesgo de aparición y progresión de complicaciones, así como aumento de la frecuencia de ingresos hospitalarios. Durante esta etapa hay que fomentar que los cuidadores principales sigan participando en la atención de la enfermedad, pero en un segundo plano, empoderando a los pacientes (ElSayed et al, 2023h). Es decir, facilitando



una transferencia de capacidades de autocontrol adecuadas y planificadas. Con el fin de garantizar una transición exitosa es fundamental que esta preparación ocurra al menos un año antes del paso al sistema de adultos (Young-Hyman et al, 2016). Se sabe que el traspaso prematuro del cuidado de la diabetes de los cuidadores principales a los pacientes, sin la consecución de una capacitación adecuada, incrementa el riesgo de deterioro del control glucémico (ElSayed et al, 2023h). A pesar de todo lo expuesto anteriormente, un mal control de la diabetes en esta etapa no tiene que atribuirse exclusivamente a la rebeldía propia de la adolescencia y se debe de realizar una valoración psicosocial adecuada en el marco de la atención integral de la diabetes (Young-Hyman et al, 2016). Con el fin de facilitar la realización de la valoración psicosocial se debe dar la opción a partir de los 12 años de tener tiempo a solas en las consultas con su médico responsable (ElSayed et al, 2023h). Por desgracia, el absentismo de los pacientes en las consultas no es excepcional, por lo que las nuevas opciones como la telemedicina pueden ser una opción para intentar minimizarlo (Young-Hyman et al, 2016; Hilliard et al, 2018). La valoración psicosocial debe ser completa y abordar temas que son considerados tabús en esta etapa. Por eso, a partir de la pubertad, en las mujeres de edad fértil, se recomienda proporcionar asesoramiento previo a la concepción, y en los varones incidir en la necesidad de tener unos hábitos de vida saludables con el fin de reducir el riesgo de disfunción sexual en el futuro (Young-Hyman et al, 2016; ElSayed et al, 2023h).

La etapa adulta se caracteriza por otros hitos, como las relaciones de parejas estables, la maternidad y el rol laboral entre otros. El autocontrol de la diabetes puede afectar a todas y cada una de ellas, por lo que es fundamental abordar durante el seguimiento todas las dudas al respecto que puedan surgir, realizar despistaje de factores psicosociales y en caso de que fuese necesario derivarlas al especialista oportuno. También se deben evaluar nuevamente las relaciones sociales del paciente, ya que por ejemplo se ha observado que una relación de pareja adecuada mejora la calidad de vida en general y la relacionada con la diabetes, el autocontrol y la consecución de objetivos (Young-Hyman et al, 2016).

En la vejez, habrá que valorar factores psicosociales como la función neuropsicológica y la posibilidad de alteración cognitiva, el apoyo emocional y el económico, la capacidad de autogestión de la diabetes y el acceso a la atención médica entre otros. Los pacientes mayores con diabetes tienen mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo leve que sus homólogos sin diabetes. Es muy importante detectar la disfunción cognitiva con las

herramientas validadas para ello, a partir de los 65 años o más, y abordar aquellos factores reversibles que pueden contribuir al deterioro mental, como la depresión, los déficits vitamínicos, las alteraciones tiroideas o la polifarmacia (Young-Hyman et al, 2016).

De este modo, habrá pacientes frágiles con una capacidad mermada para el autocuidado y autogestión de su diabetes, en los que la detección y adecuada intervención de los problemas psicosociales jugarán un papel fundamental a la hora mantener un adecuado control. Por el contrario, otros pacientes con diabetes que tengan una adecuada esperanza de vida, junto con un adecuado estado funcional y cognitivo, es posible que no requieran una valoración psicosocial muy diferente a la de la etapa adulta. En cualquier caso, procederá individualizar cada caso (Young-Hyman et al, 2016).

Para detectar la angustia y el resto de las comorbilidades psicológicas relacionadas con la diabetes, descritas previamente, se recomienda el empleo de herramientas diseñadas y validadas para ello, así como tener en cuenta la etapa de la vida en la que se encuentre el paciente. A continuación, nombramos algunas de ellas (Tabla 5) (Young-Hyman et al, 2016).

Para la angustia relacionada con la diabetes en adultos se ha propuesto la escala de áreas problemáticas en la diabetes “*Problem Areas in Diabetes*” (PAID) y la escala de distrés relacionado con la diabetes “*Diabetes Distress Scale*” (DDS) entre otras. En la evaluación de la depresión en adultos se puede emplear como cribado el inventario de depresión de Beck versión II “*Beck Depression Inventory-II*” (BDI-II) o el cuestionario de salud del paciente - 9 “*Patient Health Questionnaire 9*” (PHQ-9) entre otros. Para los trastornos de conducta alimentaria se emplean los tests inventario de trastornos alimentarios versión 3 “*Eating Disorders Inventory-3*” (EDI-3) y la encuesta de problemas alimentarios en la diabetes “*Diabetes Eating Problems Survey*” (DEPS-R), para pacientes entre 13 y 19 años de edad. En el caso de los desórdenes de ansiedad entre las pruebas comúnmente empleadas se encuentran el inventario de depresión de Beck “*Beck Anxiety Inventory*” (BAI), para población adulta y la encuesta de miedo a la hipoglucemia versión II “*Hypoglycemia Fear Survey-II*” (HFS-II), para el caso de jóvenes con y sin diabetes tipo 1.

Tabla 5: Resumen de las medidas elegidas para la evaluación de conceptos psicosociales.  
Adaptada de Speight J. et al, 2023.

<b>Concepto psicosocial</b>	<b>Nombre de la “<i>person-reported outcome measure</i>” (PROM)</b>
Confianza en el autocuidado de la diabetes	-“ <i>Confidence in Diabetes Self-care</i> ” (CIDS) -“ <i>Confidence in Diabetes Self-care sensor subscale</i> ” (CIDS-s),
Angustia por diabetes	-“ <i>Diabetes Distress Scale</i> ” (DDS) -“ <i>Diabetes Distress Scale, 2-item short-form</i> ” (DDS2) -“ <i>Diabetes Distress Scale for Type 1 diabetes</i> ” (T1-DDS) -“ <i>Problem Areas in Diabetes scale</i> ” (PAID)
Bienestar positivo específico para la diabetes	-“ <i>28-item Well-Being Questionnaire (WBQ28)</i> ”
Calidad de vida específica para la diabetes	-“ <i>DAWN Impact of Diabetes Profile</i> ”, (DIDP) -“ <i>Diabetes Quality of Life Questionnaire</i> ” (DQoL) -“ <i>Diabetes-Specific Quality of Life</i> ” (DSQOL)
Miedo a la hipoglucemia / Confianza en el manejo de la hipoglucemia	-“ <i>Hypoglycemia Confidence Scale (HCS)</i> ” -“ <i>Hypoglycemia Fear Survey</i> ” (HFS/HFS-II)
Bienestar emocional general, síntomas depresivos, síntomas de ansiedad	-“ <i>Center for Epidemiological Studies-Depression</i> ” (CES-D). -“ <i>Hospital Anxiety and Depression Scale-depression</i> ” (HADS-D)

	- <i>“Well-being Index”</i> (WHO-5)
Estado de salud genérico	- <i>“EuroQol 5D”</i> (EQ-5D) - <i>“Short-Form Health Survey, 12 items”</i> (SF-12)
Calidad de vida genérica	- <i>“World Health Organization Quality of Life-Brief version”</i> (WHOQOL-BREF)
Alteración del conocimiento de la hipoglucemia	- Test de Clarke - Escala GOLD - <i>“Hypoglycaemia Awareness Questionnaire”</i> (HypoA-Q)
Memoria	- <i>“Prospective and Retrospective Memory Questionnaire”</i> (PRMQ)
Satisfacción con el tratamiento de la diabetes / monitorización de la glucosa	- <i>“Blood Glucose Monitoring System Rating Questionnaire”</i> (BGMSRQ) - <i>“Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire”</i> (DTSQ) - <i>“Glucose Monitoring Experiences questionnaire”</i> (GME-Q) - <i>“Glucose Monitoring Satisfaction Scale”</i> (GMSS) - <i>“Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire”</i> (ITSQ)
Calidad del sueño	- <i>“Pittsburgh Sleep Quality Index”</i> (PSQI)

Una vez detectadas estas comorbilidades, debe valorarse la necesidad de tratamiento en atención primaria, de manejo en consultas de endocrinología o de derivación al especialista correspondiente para abordarlas correctamente. Aunque la formación del endocrinólogo no es equiparable a la de un psiquiatra o un psicólogo para llevar a cabo las intervenciones, sí que es conveniente conocer algunos de los componentes de las mismas para integrarlas en nuestra práctica. Éstas incluyen estrategias para mejorar el apoyo social, establecer unos objetivos realistas o enseñar habilidades para manejar el estrés (Young-Hyman et al, 2016; Hilliard et al, 2018). Además, habrá que abrir un diálogo con padres y pacientes, ya que las prioridades que tengan ellos pueden ser

diferentes de las nuestras. Así que confrontarlas puede favorecer encontrar intervenciones que se adecúen a todos (Hilliard et al, 2018). Para ello, las herramientas de comunicación son necesarias, como puede ser la entrevista motivacional (Hilliard et al, 2018; Alvarado-Martel et al, 2020).

Aunque la evaluación psicosocial requiere invertir tiempo y medios, tanto económicos como humanos, lo que a veces dificulta su implementación en la práctica clínica diaria, se ha demostrado que es fundamental llevarla a cabo. También es necesario que el sistema asistencial se adapte para que pueda dar soporte a todos estos desafíos. Ejemplos de ello sería la introducción de las citas médicas compartidas o el uso de las tecnologías emergentes, como es la telemedicina (Hilliard et al, 2018).

Por todo lo expuesto anteriormente, la diabetes impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1 (Simmons et al, 2023). Una mejor calidad de vida se asocia a una mayor adherencia al tratamiento y a un mejor control glucémico (Ang et al, 2020). Por este motivo, las guías de práctica clínica recomiendan la valoración de la calidad de vida en la práctica clínica diaria (Hilliard et al, 2018; ElSayed et al, 2023f). El estudio TEENS fue un estudio transversal internacional realizado en 5.887 participantes jóvenes de 8-25 años de edad con diabetes tipo 1 diseñado con el objetivo de caracterizar la calidad de vida mediante el uso de la escala de calidad de vida de salud asociada a la diabetes “*Diabetes health-related quality of life*” (D-HRQOL) e identificar los factores que se asociaban a una mayor calidad de vida (Anderson et al, 2017). Los participantes se dividieron en tres subgrupos según la edad: 8-12 años, 13-18 años y 19-25 años. El grupo de 19-25 años fue el que obtuvo menor puntuación, asociada a una peor calidad de vida, en la escala D-HRQOL, en comparación con los otros dos grupos. En todos los grupos de edad las mujeres informaron una D-HRQOL menor que los varones. Se observó que la puntuación en la escala D-HRQOL mostraba una relación inversamente proporcional a la HbA1c. Asimismo también se determinó que hubo tres elementos que se asociaban positivamente con la puntuación en la escala D-HRQOL. Estos fueron: 1) el conteo de raciones, 2) el incremento de monitorización de la glucosa, y 3) el incremento de la práctica de ejercicio físico a la semana, a partir de al menos 30 minutos al día. Estos son parte fundamente del autocontrol de la diabetes, por lo tanto, elementos modificables y sobre los que podemos intervenir.

Otros factores que pueden impactar en la calidad de vida de nuestros pacientes con diabetes tipo 1 son las nuevas tecnologías como veremos en el siguiente apartado (Speight et al, 2023).

#### **4.2 Papel de la tecnología en la calidad de vida y el estrés asociado a la diabetes.**

Las medidas de resultados y experiencias informadas por el paciente, “*person-reported outcome measure*” (PROM) han sido relegadas a los objetivos secundarios en la mayoría de los estudios de tecnologías aplicadas a la diabetes, y, por tanto, no han sido valoradas de forma independiente de los objetivos glucémicos. Esto ha podido conllevar que algunas de las mismas no hayan sido financiadas a pesar de haber demostrado resultados positivos en este tipo de variables (Speight et al, 2023).

Las PROM tienen que ser seleccionadas e interpretadas adecuadamente por todas las partes interesadas. Además, tienen que ser valoradas, no solamente en ensayos clínicos aleatorizados, sino también en estudios de vida real, donde los participantes no sean seleccionados a medida, el periodo de estudio sea suficiente como para permitir valorar cambios significativos en las PROM, e informen hasta qué punto los participantes han utilizado la tecnología. También se tienen que adaptar a la rápida evolución que experimentan las tecnologías aplicadas a la diabetes. Y por otra parte, tienen que ser capaces de informar independientemente de la educación y atención recibida en aquellos que incorporan una tecnología para la diabetes. De lo contrario puede que no se obtengan resultados positivos cuando la realidad sea otra (Speight et al, 2023).

En los estudios en los que han sido analizadas las PROM específicas para la diabetes y la hipoglucemia estas han mostrado resultados positivos a diferencia de las PROM genéricas (Speight et al, 2023). A continuación, comentamos la evidencia disponible para cada una de las tecnologías aplicadas a la diabetes para la calidad de vida y el estrés asociado a la diabetes.

##### **4.2.1 Monitorización flash de glucosa**

El estudio IMPACT fue un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, no enmascarado realizado en 241 adultos con diabetes tipo 1 con HbA1c inicial <7,5%. Su objetivo principal fue evaluar el impacto en el control metabólico de un sistema de monitorización intermitente de glucosa frente a la automonitorización de glucemia capilar (AMGC) durante un periodo de seis meses. Dentro de los objetivos secundarios se

evaluaron dentro del grupo de intervención entre otros la “*Diabetes Distress Scale*” (DDS), el “*Diabetes Quality of Life Questionnaire*” (DQoL), la versión “change” del “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*” (DTSQc), y la “*Hypoglycemia Fear Survey*” (HFS) al inicio y los seis meses. Al final del estudio, tras seis meses de tratamiento, el grupo de monitorización intermitente de glucosa mostró una mejor satisfacción con el tratamiento (DTSQc) en comparación con AMGC. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la angustia por la diabetes (DDS), la calidad de vida específica de la diabetes (DQoL) o el miedo a la hipoglucemia (HFS) (Bolinder et al, 2016).

El estudio FLARE-NL4 fue un estudio observacional, a través de un registro prospectivo nacional, en el que se incluyeron 1.365 participantes, de los cuales el 77% tenían DM tipo 1, el 16% DM tipo 2 y el 7% otras formas. Los pacientes usaron el sistema de monitorización flash de glucosa *Free Style Libre™* durante un periodo de doce meses. Entre otros objetivos se valoró la calidad de vida relacionada con la salud, por medio de la Encuesta de salud de formato corto de 12 ítems<sup>v2</sup> (SF-12<sup>v2</sup>) y la versión de 3 niveles de EuroQol 5D (EQ-5D-3L) y un cuestionario de medidas de resultados informados por el paciente desarrollado específicamente para el estudio, no validado previamente. Se evaluó la situación de los pacientes al inicio del estudio y después de seis y doce meses. A los seis y doce meses, tanto el SF-12<sup>v2</sup> en la puntuación del componente mental, como el EQ-5D-3L, en las puntuaciones a las respuestas de las cinco preguntas y evaluación de la salud mediante una escala visual analógica (EQ-VAS) mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor, mientras que el SF-12<sup>v2</sup>, en puntuación del componente físico, no mostró cambios significativos (Fokkert et al, 2019).

El estudio de Al-Hayek et al, fue un estudio de cohorte prospectivo realizado en 95 sujetos con diabetes tipo 1 que usaron monitorización flash de glucosa *Free Style Libre™* durante tres meses y valoraron, entre otros, los cuestionarios de la escala de angustia por diabetes (“*Diabetes Distress Scale*”, DDS) y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (“*Pittsburgh Sleep Quality Index*”, PSQI) al inicio y a los tres meses. A los tres meses, el uso de monitorización flash de glucosa se asoció con una reducción de la angustia por diabetes, según la puntuación de la escala DDS, y a una mejor calidad del sueño, en el índice PSQI (Al Hayek et al, 2020a).

El estudio de Deshmukh et al, fue un estudio observacional, realizado en 10.370 participantes con diabetes, de los cuales el 97% presentaba diabetes tipo 1, completado por la auditoria nacional de la Asociación de Diabetólogos Clínicos Británicos. Tuvo, entre otros objetivos, valorar el impacto del sistema de monitorización flash de glucosa en la angustia relacionada con la diabetes a través de la escala DDS2 de dos ítems al inicio de su uso y a los 7,5 meses de seguimiento. El uso de Free Style Libre se asoció a una reducción en la angustia por diabetes (Deshmukh et al, 2020).

El estudio CORRIDA fue un ensayo clínico aleatorizado realizado en 60 pacientes con diabetes tipo 1 durante cuatro semanas para comparar la monitorización continua de glucosa a través del software *Guardian Connect Mobile™*, frente a la monitorización flash de glucosa con el programa *Free Style Libre™*, en la calidad de vida valorada a través de la escala “*World Health Organization Quality of Life-Bref version*” (WHOQOL-BREF), entre otros objetivos. No hubo diferencias en la calidad de vida a las cuatro semanas entre ambos grupos (Hásková et al, 2020).

El estudio de Reddy y colaboradores, fue un ensayo clínico aleatorizado realizado en 40 pacientes adultos con diabetes tipo 1 con historia de hipoglucemia inadvertida o hipoglucemia grave en el último año. Fueron aleatorizados a monitorización continua de glucosa en tiempo real (*DEXCOM G5™*) o monitorización flash de glucosa (*Free Style Libre™*), durante ocho semanas y se valoró, entre otros objetivos, el miedo a la hipoglucemia y la angustia por diabetes a través de las escalas “*Hypoglycemia Fear Survey-II*” (HFS-II) y “*Problem Areas in Diabetes scale*” (PAID) respectivamente. La monitorización continua de glucosa en tiempo real fue superior a la flash para reducir el miedo a la hipoglucemia (HFS-II), pero no hubo diferencias en la angustia asociada a la diabetes valorada a través de PAID (Reddy et al, 2018).

#### **4.2.2 Monitorización continua de glucosa en tiempo real**

En el ensayo DIAMOND se comparó la monitorización continua de glucosa frente a la automonitorización de glucemia en sangre en 158 pacientes con diabetes tipo 1 mal controlada, durante un periodo de 24 semanas. Al inicio y al final del estudio los participantes completaron cuestionarios que evaluaron el bienestar general (“*Well-being Index*”, WHO-5), el estado de salud (“*European Quality of Life-5 Dimensions*”, EQ-5D-5L), la angustia asociada a la diabetes (“*Diabetes Distress Scale*”, DDS), el miedo a la hipoglucemia (subescala de preocupación del “*Hypoglycemia Fear Survey-II*”, HFS-II)



y confianza en el manejo de la hipoglucemia (*"Hypoglycemia Confidence Scale"*, HCS). Al finalizar el estudio, los participantes con monitorización continua de glucosa completaron la encuesta de satisfacción de la monitorización continua de glucosa (*"CGM Satisfaction Survey"*). A las 24 semanas aumentó la confianza hipoglucémica (HCS) y hubo una reducción en la angustia asociada a la diabetes (DDS) en el grupo de la monitorización continua de glucosa, en comparación con la automonitorización de glucemia en sangre. No hubo diferencias entre los grupos en la puntuación relativa al bienestar general (WHO-5), el estado de salud general (EQ-5D-5L) o el miedo a la hipoglucemia (HFS-II subescala de preocupación). A las 24 semanas, las puntuaciones en la escala de satisfacción con la MCG, que fue medida únicamente al final del estudio, fueron altas (Polonsky et al, 2017b).

El estudio GOLD, fue un ensayo controlado, aleatorizado, cruzado, y abierto que incluyó 161 pacientes con diabetes tipo 1 y  $HbA1c \geq 7,5\%$ , que fueron asignados al azar a monitorización continua de glucosa, mediante *Dexcom G4 PLATINUM™*, o automonitorización de glucemia durante 26 semanas, con el fin de evaluar el bienestar general (*"Well-being Index"*, WHO-5), la satisfacción con el tratamiento (*"Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire"*, DTSQ), el miedo a la hipoglucemia (*"Hypoglycemia Fear Survey"*, HFS), la confianza en el manejo de la hipoglucemia (*"Hypoglycemic Confidence Questionnaire"*, HCQ) y angustia relacionada con la diabetes (*"Problem Areas in Diabetes scale"*, PAID). A las 26 semanas aumentó la satisfacción con el tratamiento (DTSQ), el bienestar emocional (WHO-5) y la confianza en el manejo de la hipoglucemia (HCQ), cuando se utilizaba la monitorización continua de glucosa en comparación con la automonitorización de glucemia. No hubo diferencias en el miedo a la hipoglucemia (HFS). Para la angustia por diabetes (PAID), se informaron estadísticas descriptivas únicamente, sin pruebas estadísticas (Lind M. et al, 2017). En un estudio de extensión del estudio GOLD se valoró la confianza en el manejo de la hipoglucemia (HCQ) a las 69 semanas (Ólafsdóttir et al, 2018). Se observó mayor confianza en el manejo de la hipoglucemia en el grupo de monitorización continua de glucosa comparado con la automonitorización de glucemia.

El estudio de Laffel LM. y colaboradores, fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, paralelo y abierto en el que se comparó la monitorización continua de glucosa frente a la automonitorización de glucemia en 153 participantes con diabetes mellitus tipo 1 de entre

14 y 24 años y HbA1c entre 7,5% y 10,9%, durante veintiséis semanas. Dentro de los objetivos secundarios se evaluó la encuesta pediátrica en áreas problemáticas en la diabetes (*“Problem Areas in Diabetes Survey-Pediatric Version”*, PAID-Peds), la escala de satisfacción con el control de glucosa (*“Glucose Monitoring Satisfaction Scale”*, GMSS), la confianza en el manejo de la hipoglucemia (*“Hypoglycemia Confidence Scale”*, HCS) y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (*“Pittsburgh Sleep Quality Index”*, PSQI). A las 26 semanas el grupo de monitorización continua de glucosa mostró una mayor satisfacción con el control de glucosa (GMSS) que aquellos con automonitorización de glucemia, pero no hubo diferencias en la angustia por diabetes (PAID-Ped), la confianza en el manejo de la hipoglucemia (HCS) o la calidad del sueño (PSQI) (Laffel et al, 2020).

El estudio CONCEPTT fue un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, abierto que incluyó a mujeres con diabetes tipo 1, de entre 18 y 40 años, que estaban embarazadas o planeaban un embarazo, para comparar la monitorización continua de glucosa (sistema *Guardian REAL-Time o MiniMed Minilink™*) frente a la automonitorización de glucemia durante un seguimiento mínimo de doce meses. Al inicio y finalización del estudio se recogieron los siguientes cuestionarios: el cuestionario de evaluación del sistema de monitorización de glucosa en sangre *“Blood Glucose Monitoring System Rating Questionnaire”* (BGMSRQ), la *“Problem Areas in Diabetes scale”* (PAID), el *“Short-Form-12”* (SF-12) y la *“Hypoglycemia Fear Survey-II”* (HFS-II). Al final del estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de las PROM (Feig et al, 2017).

El estudio de Nefs G. y colaboradores, fue un estudio observacional que evaluó el efecto del inicio de la monitorización continua de glucosa en 60 pacientes adultos con diabetes tipo 1 durante seis meses mediante las siguientes PROM: *“Problem Areas in Diabetes scale”* (PAID), *“Hypoglycemia Fear Survey-worry subscale”* (HFS-W), *“Confidence in Diabetes Self-care”* (CIDS), *“Confidence in Diabetes Self-care sensor subscale”* (CIDS-s), *“Hospital Anxiety and Depression Scale-depression”* (HADS-D), *“Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety”* (HADS-A), y el test de Clarke. A los seis meses, la monitorización continua de glucosa se asoció con una reducción del malestar por diabetes (PAID), miedo a la hipoglucemia (HFS-W) y aumento de la confianza en el sensor (CIDS-

s). No hubo cambios con respecto al valor inicial en el resto de las esferas evaluadas (Nefs et al, 2019).

El estudio HypoDE fue un ensayo controlado aleatorio, paralelo, multicéntrico, abierto y de seis meses de duración. Se incluyeron 149 participantes con diabetes tipo 1 y antecedentes de hipoglucemia inadvertida o hipoglucemia grave durante el año anterior, que fueron aleatorizados a monitorización continua de glucosa, mediante el sistema *Dexcom G5 Mobile<sup>TM</sup>*, frente a automonitorización de glucemia capilar. Se evaluaron las siguientes escalas al inicio y a los seis meses: la angustia asociada a la diabetes (*“Diabetes Distress Scale for Type 1 diabetes”*, T1-DDS), el miedo a la hipoglucemia (*“Hypoglycemia Fear Survey”*,HFS), el estado de salud general (*“European Quality of Life-5 Dimensions”*,EQ-5D), satisfacción con el método de seguimiento (*“Glucose Monitoring Satisfaction Scale”*, GMSS) y el test de Clarke. A los seis meses se detectaron diferencias significativas entre grupos a favor de la monitorización continua de glucosa sólo en la satisfacción con el método de seguimiento (GMSS), no para la puntuación total de las otras escalas (Heinemann et al, 2018).

El estudio HypoCOMPASS fue un ensayo controlado aleatorio de seis meses y seguimiento de dos años que incluyó pacientes con diabetes tipo 1 con hipoglucemia problemática. Fueron aleatorizados al azar a infusión subcutánea continua de insulina o múltiples inyecciones diarias y a monitorización continua de glucosa o automonitorización de glucemia capilar, con igual educación/atención a todos los grupos. Se evaluó el cambio de diferentes escalas a lo largo del tiempo y las diferencias entre grupos según la modalidad de administración de la insulina y las modalidades de seguimiento. Las PROM evaluadas en el grupo portador de monitorización continua de glucosa frente al grupo usuario de automonitorización de glucemia capilar fueron: el *“Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire”* (DTSQ), el miedo a la hipoglucemia a través de *“Hypoglycemia Fear Survey-II”* (HFS-II), la experiencia con el monitoreo de glucosa mediante el *“Glucose Monitoring Experiences questionnaire”* (GME-Q), el test de Clarke, la escala de Gold, y la conciencia de hipoglucemia mediante la *“Hypoglycaemia Awareness Questionnaire”* (HypoA-Q). Ni a los seis ni a los 24 meses hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna PROM (Little et al, 2018; Speight et al, 2019).

El estudio IN CONTROL, fue un ensayo aleatorizado, abierto, cruzado de 16 semanas, que incluyó 52 participantes con diabetes tipo 1 con antecedentes personales de hipoglucemia inadvertida. Fueron aleatorizados a monitorización continua de glucosa o automonitorización de glucemia capilar con un periodo de lavado de 12 semanas. Se evaluaron las siguientes escalas durante los períodos totales de intervención: la escala Gold, el test de Clarke, la angustia relacionada con la diabetes mediante la escala “*Problem Areas in Diabetes*” (PAID-5), el miedo a la hipoglucemia a través de la escala “*Hypoglycemia Fear Survey*” (HFS), la confianza en el autocuidado de la diabetes por medio de la “*Confidence in Diabetes Self-care*” (CIDS), el estado de salud mediante la “*European Quality of Life-5 Dimensions*” (EQ-5D) y bienestar general por medio de la “*Well-being Index*” (WHO-5). A las 16 semanas el miedo a la hipoglucemia, según la subescala de preocupación de HFS, fue menor en los usuarios de monitorización continua de glucosa en comparación con aquellos que realizaban automonitorización de glucemia capilar. No hubo diferencias para el resto de las escalas evaluadas (van Beers et al, 2016).

#### **4.2.3 Sistemas de infusión subcutánea de insulina**

El estudio REPOSE fue un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos que incluyó a pacientes con diabetes tipo 1 que fueron aleatorizados a recibir la terapia intensiva de insulina bien con infusión subcutánea continua de insulina o bien con múltiples dosis de insulina, durante un seguimiento de dos años. Dentro de los objetivos secundarios se evaluaron las siguientes PROM, a los 6, 12 y 24 meses: la calidad de vida mediante la escala “*World Health Organization Quality of Life-Bref version*” (WHOQOL-BREF), la encuesta de salud de formato corto de 12 ítems<sup>v2</sup> (SF-12<sup>v2</sup>) y la “*Diabetes-Specific Quality of Life*” (DSQOL), el miedo a la hipoglucemia mediante la escala “*Hypoglycemia Fear Survey*” (HFS), la ansiedad y la depresión a través de la escala “*Hospital Anxiety and Depression Scale*” (HADS), el estado de salud general por la “*European Quality of Life-5 Dimensions*”(EQ-5D) y la satisfacción con el tratamiento a través del “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*” (DTSQ). A los seis meses no hubo diferencias significativas entre grupos. A los 12 meses, el grupo con infusión subcutánea continua de insulina tuvo mayor satisfacción con el tratamiento (DTSQ) y mejoras en la calidad de vida específica de la diabetes (DSQOL) en las subescalas: problemas o funciones diarias y restricciones dietéticas. A los 24 meses, el grupo con infusión subcutánea continua de insulina mostró reducción sólo en el miedo a la hipoglucemia (HFS), mayor satisfacción con el tratamiento (DTSQ) y en la calidad de

vida específica de la diabetes (DSQOL) total y en las subescalas: restricciones y flexibilidad del tiempo libre, problemas o funciones diarias y restricciones dietéticas. No hubo diferencias entre grupos en ningún momento para el resto de las PROM (Heller et al, 2017).

El estudio de Oldham y colaboradores, fue un estudio de cohortes en el que se incluyeron 47 participantes con diabetes tipo 1 con el fin de evaluar el inicio de bomba de insulina sobre el malestar emocional durante los primeros 12 meses a través del cuestionario “*Problem Areas in Diabetes scale*” (PAID). Se registraron al inicio del estudio y durante el seguimiento a los 3-6 meses y a los 6-12 meses. A los 3-6 meses y 6-12 meses de seguimiento hubo una reducción significativa del malestar por la diabetes (Oldham et al, 2020).

El estudio HypoCOMPaSS fue un ensayo controlado aleatorio de seis meses y seguimiento de dos años que incluyó pacientes con diabetes tipo 1 con hipoglucemia problemática. Los participantes fueron aleatorizados al azar a infusión subcutánea continua de insulina o a múltiples inyecciones diarias y a monitorización continua de glucosa o automonitorización de glucemia capilar, con igual educación/atención a todos los grupos. Se evaluó el cambio de diferentes escalas a lo largo del tiempo y las diferencias entre grupos según la modalidad de administración de la insulina y las modalidades de seguimiento del control glucémico. Las PROM evaluadas en el grupo portador de infusión subcutánea continua de insulina frente al grupo usuario de múltiples dosis de insulina fueron las siguientes: el “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*” (DTSQ), el miedo a la hipoglucemia a través de “*Hypoglycemia Fear Survey-II*” (HFS-II), el “*Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire*” (ITSQ), el test de Clarke, la escala Gold, y la conciencia de hipoglucemia mediante la “*Hypoglycaemia Awareness Questionnaire*” (HypoA-Q). A los seis meses la satisfacción con el tratamiento de la diabetes (DTSQ) y la satisfacción con el dispositivo de administración de insulina (ITSQ) fueron mayores en los usuarios de infusión subcutánea continua de insulina que en aquellos con múltiples dosis diarias de insulina. No hubo diferencias para el resto de PROM. Durante el periodo de observación a los 24 meses, en el cual los participantes continuaron con su tecnología preferida, no hubo diferencias entre grupos para ninguna de las PROM (Little et al, 2018; Speight et al, 2019).

#### 4.2.4 Sistemas integrados abiertos y cerrados

El estudio SMILE fue un ensayo controlado, aleatorio, abierto, realizado en personas con diabetes tipo 1 de diez o más años de evolución, con niveles de HbA1c de 5,8%-10% y con alto riesgo de hipoglucemia con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la terapia con bomba de insulina junto con monitorización continua integrada (SAP) y función de suspensión predictiva (PLGS) en el grupo intervención, frente a terapia con bomba de insulina con automonitorización de glucemia capilar en el grupo control, durante seis meses. Se evaluaron las siguientes PROM: el “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status and change versions*” (DTSQ<sub>s+c</sub>), “*Hypoglycemia Fear Survey*” (HFS), la escala Gold y el test de Clarke. A los seis meses, el grupo de terapia con bomba de insulina con monitorización continua integrada y función de suspensión predictiva mostró mayor satisfacción con el tratamiento (DTSQc) y una reducción del miedo a la hipoglucemia según la puntuación HFS total, y en las subescalas de preocupación y de comportamiento, en comparación con el grupo de terapia con bomba de insulina con automonitorización de glucemia capilar. No hubo diferencias entre grupos ni en la puntuación de la escala Gold ni en la puntuación del test de Clarke (Bosi et al, 2019).

El estudio de Benhamou y colaboradores, fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, abierto, y cruzado que tuvo como objetivo evaluar el sistema de circuito cerrado híbrido (HCL) “*Diabeloop<sup>TM</sup>*” frente a la terapia con bomba asistida por sensor (SAP) durante 12 semanas, con un periodo de lavado de ocho semanas, en pacientes con diabetes tipo 1 con al menos dos años de evolución, que hubiesen sido tratados con bomba de insulina durante al menos seis meses, que tuviesen una HbA1c del 10% o menos y que conservasen la conciencia de hipoglucemia. Se evaluó la puntuación en la escala de satisfacción con el tratamiento de la diabetes (“*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*”, DTSQ). A las 12 semanas no hubo diferencias entre los grupos en la satisfacción con el tratamiento (DTSQ) entre ambos grupos (Benhamou et al, 2019).

El estudio de McAuley y colaboradores, fue un ensayo clínico aleatorizado que tuvo como objetivo comparar los resultados glucémicos y psicosociales de un sistema híbrido de circuito cerrado (HCL) frente a múltiples inyecciones de insulina o bomba de insulina, es decir sin monitorización continua de glucosa, en pacientes con diabetes tipo 1, con HbA1c  $\leq 10,5\%$ , durante seis meses. Se evaluaron los siguientes PROM: la satisfacción con el

tratamiento de la diabetes (*“Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire”*, DTSQ), la angustia relacionada con la diabetes (*“Problem Areas in Diabetes scale”* (PAID), el impacto de la diabetes sobre su calidad de vida (*“DAWN Impact of Diabetes Profile”*, DIDP), el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (*“Pittsburgh Sleep Quality Index”*, PSQI), los fallos de memoria cotidianos (*“Prospective and Retrospective Memory Questionnaire”*, PRMQ), y el bienestar (*“28-item Well-Being Questionnaire, W-BQ28”*). A los seis meses, el grupo de sistema de circuito cerrado presentaban mayor bienestar (W-BQ28) y calidad de vida (DIDP) frente a los participantes con múltiples inyecciones de insulina o bomba de insulina. No hubo diferencias entre grupos para el resto de las escalas (McAuley et al, 2020).

El estudio Berget y colaboradores, fue un estudio observacional en condiciones de práctica clínica habitual realizado con el fin de describir los resultados glucémicos y psicosociales en jóvenes con diabetes tipo 1 durante los primeros 6 meses de uso del modo automático del sistema *Medtronic 670G™*. Se evaluaron las siguientes PROM durante el uso del modo manual, durante hasta 14 días antes de iniciar el modo automático; un mes después de iniciar el modo automático, y durante las visitas de rutina que se producen cada tres meses durante los primeros seis meses del uso del modo automático: *“Hypoglycemia Fear Survey”* (HFS) y la escala *“Problem Areas in Diabetes scale”* (PAID). No hubo cambios en las puntuaciones de HFS o PAID a lo largo del tiempo (Berget et al, 2020).

El estudio de Beato-Víborá y colaboradores, fue un estudio prospectivo en el mundo real para analizar el efecto del sistema híbrido de circuito cerrado *MiniMed 670G™*, sobre el control glucémico, la variabilidad glucémica y la satisfacción en pacientes con diabetes tipo 1 que comenzaron consecutivamente con dicho sistema durante tres meses. Se evaluaron las siguientes PROM al inicio y a los tres meses: la *“Diabetes Distress Scale”* (DDS), la escala GOLD, el test de Clarke, la *“Hypoglycemia Fear Survey”* (HFS), el *“Diabetes Quality of Life Questionnaire”* (DQoL), el *“Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire”* (DTSQ) y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (*“Pittsburgh Sleep Quality Index”*, PSQI). A los tres meses mejoró la calidad de vida específica de la diabetes (DQoL), la satisfacción con el tratamiento de la diabetes (DTSQ), la calidad del sueño (PSQI), la conciencia de hipoglucemia (Clarke), la reducción del miedo a la hipoglucemia

(HFS total, subescala de preocupación y subescala de comportamiento) y la disminución de la angustia por diabetes (DDS) (Beato-Víbora et al, 2020).

El estudio de Kropff y colaboradores, fue un ensayo aleatorizado, cruzado en el que se evaluó el impacto de un sistema híbrido de circuito cerrado (HCL) frente a una terapia con bomba aumentada por sensor (SAP) en el miedo a la hipoglucemia y la satisfacción durante dos meses consecutivos en personas con diabetes tipo 1. Se valoraron las siguientes PROM: “*Hypoglycemia Fear Survey-II*” (HFS-II) y el “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status and change versions*” (DTSQ<sub>s+c</sub>). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la satisfacción con el tratamiento o el miedo a la hipoglucemia (Kropff et al, 2017).

El estudio de Bisio y colaboradores, fue un ensayo clínico diseñado para probar la eficacia de un sistema de administración automatizada de insulina (*Control IQ<sup>TM</sup>*) en 15 pacientes con diabetes tipo 1. Durante 4 semanas utilizaron terapia con bomba y sensor acoplado (SAP) y luego, durante otras cuatro semanas *Control-IQ<sup>TM</sup>*. Se valoraron las siguientes PROM: “*Hypoglycemia Fear Survey-II*” (HFS-II), la “*Diabetes Distress Scale*” (DDS), el “*Center for Epidemiological Studies-Depression*” (CES-D), y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (“*Pittsburgh Sleep Quality Index*”, PSQI). A las 4 semanas el uso de *Control IQ<sup>TM</sup>* redujo el malestar por diabetes (DDS). No hubo diferencias para el resto de las PROM (Bisio et al, 2022).

Polonsky et al, diseñaron un estudio prospectivo de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia del sistema de administración automatizada *Omnipod 5<sup>TM</sup>* en 115 pacientes con diabetes tipo 1 tras tres meses de uso. Se evaluaron las siguientes PROM antes y a los 3 meses de uso: la angustia por diabetes “*Diabetes Distress Scale for Type 1 diabetes*” (T1-DDS), la confianza en el manejo de la hipoglucemia (“*Hypoglycemia Confidence Scale*”, HCS), el bienestar general (“*Well-being Index*”, WHO-5), el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (“*Pittsburgh Sleep Quality Index*”, PSQI), la satisfacción con el dispositivo de insulina (“*Insulin Device Satisfaction Survey*”, IDDS), la satisfacción con el tratamiento de la diabetes el “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*” (DTSQ) y uso percibido del sistema (“*The System Usability Scale*”, SUS). A los tres meses se observó una reducción de la angustia por diabetes (T1-DDS), mayor confianza en el manejo de la hipoglucemia (HCS), mayor satisfacción con



el tratamiento de la diabetes (DTSQ), y mayor satisfacción con el dispositivo de insulina (IDDS). No hubo diferencias para el resto de las PROM (Polonsky et al, 2022).

# **II. HIPÓTESIS**

## **Y**

# **OBJETIVOS**



## **Hipótesis**

1. La instauración de la monitorización flash de glucosa (MFG), en pacientes con diabetes tipo 1, podría asociarse a cambios en su:
  - a. Satisfacción con el tratamiento.
  - b. Calidad de vida.
  - c. Distrés asociado a la diabetes.
  
2. El empleo de monitorización flash de glucosa en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 podría ofrecer beneficios en cuanto a la:
  - a. Optimización del control metabólico.
  - b. Disminución del riesgo de hipoglucemias.

## **Objetivos del estudio**

### **Objetivo principal**

Evaluar, en pacientes con diabetes tipo 1 que inician monitorización flash de glucosa, el cambio en la calidad de vida, tras tres meses de uso, respecto de la situación previa a su inicio.

### **Objetivos secundarios**

Los objetivos secundarios fueron:

- 1.1 Describir el cambio en los parámetros de control metabólico tras el inicio de la MFG y el grado de control metabólico alcanzado, respecto de la situación inicial.
- 1.2 Analizar la relación entre el tiempo en rango (TIR) con otros parámetros glucométricos.
- 1.3 Evaluar la asociación entre los parámetros glucométricos HbA1c y el Glucose Management Indicator (GMI).
- 1.4 Determinar el impacto de la monitorización flash de glucosa en la hipoglucemia y percepción de la misma.

**III.MATERIAL**

**Y**

**MÉTODOS**



## **1. Diseño del estudio**

Estudio observacional analítico con diseño de cohorte prospectiva. El estudio se describió de acuerdo con la declaración de fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE, por su acrónimo anglosajón) (Von Elm *et al*, 2007).

## **2. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el comité de ética para la investigación médica de Valladolid Este (Código PI 19-1390) (anexo 1). Todos los procedimientos del estudio se realizaron de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas, según los preceptos de la Conferencia Internacional en la Armonización de las guías clínicas de Buena Práctica Clínica (Dixon JR, 1998) y con los principios de la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013).

## **3. Entorno del estudio**

El estudio se desarrolló en las consultas externas de endocrinología, ubicadas en el Edificio Rondilla del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Se trata de un hospital universitario público de tercer nivel asistencial, que provee de asistencia sanitaria al área de salud Valladolid Este, que incluye 22 centros de atención primaria urbanos y rurales, así como un hospital de segundo nivel (Hospital de Medina del Campo). La población de referencia es de unos 261.000 habitantes (Guía de Ordenación Sanitaria de Castilla y León, 2019).

## **4. Periodo de estudio**

El periodo de estudio fue desde el 1 de junio de 2019 hasta el 30 de abril de 2020. Durante ese periodo de tiempo se llevaron a cabo tanto el reclutamiento de los pacientes, la intervención, el seguimiento y la recopilación de las variables a estudio. El análisis de la información se realizó entre el 1 de septiembre de 2020 y el 1 de septiembre de 2022.

## **5. Participantes**

La población de estudio fueron pacientes con DM1 que iniciasen tratamiento por primera vez con MFG. La muestra del estudio incluyó pacientes con DM1 atendidos en las consultas de endocrinología del HCUV que iniciaron tratamiento por primera vez con MFG y que cumplieran los siguientes criterios de elegibilidad.

*Criterios de inclusión:*

- 1) Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, diagnosticados y clasificados de acuerdo a los criterios establecidos por la *American Diabetes Association (ADA)* (American Diabetes Association, 2020).
- 2) Que cumplieran los requisitos de financiación de MFG según el Sistema Nacional de Salud.

Durante el periodo de estudio, los requisitos de financiación de MFG de acuerdo con el Sistema Nacional de Salud fueron (Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, 2019):

1. La existencia de discapacidad visual o limitaciones funcionales graves que imposibilitasen realizar punciones digitales, o la presencia de trastornos funcionales cognitivos que impidiesen expresar la situación de hipoglucemia.
  2. Presencia de hipoglucemias de repetición, entendiendo por tales aquellas que se produjesen al menos cuatro veces por semana o cuando tuviesen un 10% de los valores de las lecturas del glucómetro por debajo de los 70 mg/dl tras realizar un promedio de seis controles de glucemia capilar al día.
  3. Situación de embarazo actual o planes de embarazo a corto plazo.
- 3) Que tuviesen una edad mayor o igual a 18 años.
  - 4) Que se comprometieran a realizar tres sesiones de educación diabetológica específicas para el uso de MFG.
  - 5) Que firmasen el compromiso del uso del sistema de monitorización flash de glucosa (anexo 2).
  - 6) Que aceptasen participar en el estudio y firmasen consentimiento informado específico (anexo 3).

*Criterios de exclusión:*

Se excluyeron aquellos pacientes con alguno de los siguientes criterios:

- 1) Mujeres con deseo gestacional o gestantes durante el periodo de estudio.
- 2) Pacientes con barrera idiomática que comprometiera el aprendizaje de las sesiones de educación diabetológica y dificultase la cumplimentación de los cuestionarios.
- 3) Pacientes con alteración cognitiva o retraso mental.
- 4) Uso previo de algún sistema de monitorización continua de glucosa intersticial.



## **6. Fuentes de datos**

Se recabaron las variables de estudio a partir de las historias clínicas en formato papel y electrónico de los pacientes y se administraron cuestionarios específicos del estudio.

## **7. Reclutamiento**

Se evaluó la elegibilidad de todos los pacientes consecutivos que fueron evaluados en consultas externas de endocrinología del HCUV durante el periodo de estudio.

## **8. Intervención**

Se informó a los pacientes candidatos acerca del estudio, sus beneficios esperables y potenciales riesgos. Antes de la realización de ningún procedimiento relacionado con el estudio, se les entregó el consentimiento informado y se respondieron todas las preguntas derivadas de su lectura. En aquellos pacientes que aceptaron participar, se revisó su elegibilidad. En los pacientes candidatos, se realizaron los procedimientos del estudio, que consistieron en la evaluación de la calidad de vida y la obtención de una serie de parámetros y variables demográficos, clínicos y de control glucémico.

Esto se realizó de manera basal, previo al inicio de la MFG, tras ello se realizaron sesiones de educación diabetológica y se recabaron nuevamente las variables de estudio tras tres meses de uso de la MFG. Se administraron los siguientes cuestionarios, tanto de manera basal como a los tres meses:

### **Satisfacción con el tratamiento**

Se evaluó mediante la administración del Cuestionario de satisfacción del tratamiento de la diabetes- *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) (Bradley C. et al, 1994). Este cuestionario ha sido traducido y validado para población española (EsDTSQ) (Gomis, R. et al, 2006) (anexo 4).

Se trata de un cuestionario autoadministrado que incluye ocho preguntas, con un rango de puntuación entre cero (muy insatisfecho) y seis (muy satisfecho). Una mayor puntuación refleja una mayor satisfacción con el tratamiento. La puntuación total máxima es 36, equivalente a la plena satisfacción con el mismo. En este cuestionario, dos de los elementos incluidos en el cuestionario, referentes a la frecuencia percibida por el paciente

de episodios de hiperglucemias e hipoglucemias, se analizan de forma individual y descriptiva. El tiempo de realización del cuestionario es de unos cinco minutos.

### Calidad de vida

Fue estudiada a través del Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus- *Diabetes Quality of Life Questionnaire* (DQoL) (The DCCT Research Group, 1988) traducido y validado para población española (EsDQoL) (Millan MM, 2002) (anexo 5).

Este cuestionario se realiza de manera autoadministrada, y evalúa de manera global cuatro esferas con un rango de puntuación entre cero y cinco. Las diferentes esferas se enumeran a continuación:

- 1) Satisfacción, sección evaluada a través de 15 preguntas puntuadas con un rango de puntuación entre uno (muy satisfecho) y cinco (nada satisfecho) puntos.
- 2) Impacto, estimado mediante 17 preguntas puntuadas con un rango de puntuación entre uno (mínimo) y cinco (máximo) puntos.
- 3) Preocupación social/vocacional, estudiada por medio de siete preguntas, con un rango de puntuación entre uno (mínima) y cinco (máxima).
- 4) Preocupación relativa a la diabetes, determinada mediante cuatro preguntas específicas, con un rango de puntuación entre uno (menor) y cinco (mayor).

En este cuestionario, la puntuación mínima en cada una de las categorías sería: 15 puntos para la satisfacción, que implica una gran satisfacción; 17 puntos para el impacto, que indica que la diabetes tiene escaso impacto en su día a día; siete puntos para la preocupación social/vocacional; y cuatro puntos para la preocupación relativa a la diabetes, que sugiere que la diabetes produce escasa preocupación en el día a día. La puntuación total equivale a la suma de las puntuaciones de cada uno de los apartados, oscilando entre 43 (mínimo) y 215 (máximo). En este cuestionario una menor puntuación indica una mejor calidad de vida. El tiempo de realización es de unos 15 minutos.

### *Distrés relacionado con la diabetes*

Estimado por medio de la Escala de distrés relacionada con la diabetes - *Distress Diabetes Scale* (Polonsky WH, 2005), mediante la versión traducida para población española (EsDDS) (Diabetes Distress Scale, versión en castellano) (anexo 6).

Se trata de un formulario de 17 preguntas que evalúa problemáticas que pueden acontecer en el día a día de un paciente diabético. Su objetivo es evaluar el nivel de gravedad de cada una de ellas, durante el mes previo. Además, estas se agrupan en cuatro subescalas que abordan un tipo diferente de angustia: A) carga emocional, B) angustia relacionada con el médico, C) angustia relacionada con el tratamiento y D) angustia interpersonal. El rango de puntuación es de uno (no supone un problema) a seis (es un problema muy grave). La puntuación total mínima es de 17 y la máxima de 102. En este formulario, una menor puntuación indica menor distrés. El tiempo necesario para su realización es de 10 minutos.

### *Percepción de hipoglucemias*

Se empleó el Cuestionario de Clarke para la percepción de hipoglucemias (Clarke et al, et al 1995), traducido y validado para la población española (Jansa M, 2015) (anexo 7).

Se trata de un cuestionario autoadministrado que incluye ocho preguntas relativas a la presencia de síntomas sugestivos de hipoglucemia, los umbrales de glucemia en los que el paciente presenta síntomas y el número de episodios graves y no graves de hipoglucemia. Cada respuesta se clasifica como normal (A) o anormal (R). En función del número total de respuestas anormales (R), se determina el grado de percepción del paciente a la hipoglucemia. Una puntuación de una o dos respuestas anormales se considera una percepción normal, un total de tres respuestas anormales indicaría una percepción indeterminada y a partir de más de tres respuestas anormales el resultado sería sugestivo de la presencia de hipoglucemias inadvertidas. El tiempo de aplicación de este cuestionario es de unos ocho minutos aproximadamente.

## **9. Otros parámetros**

Asimismo, se interrogó a los pacientes mediante entrevista clínica, de manera sistemática, acerca del número total de hipoglucemias y el número de hipoglucemias inadvertidas o asintomáticas en las dos semanas previas, tanto en la visita basal como a los tres meses.

## **10. Educación diabetológica**

Todos los pacientes recibieron tres sesiones de educación diabetológica, dos iniciales y otra de seguimiento a los tres meses. Estas fueron presenciales o telemáticas a través de plataformas virtuales, pudiendo ser individuales o grupales. El dispositivo empleado en todos los pacientes fue *FreeStyle Libre™*, versión 1 (Abbot Diabetes Care, Witney, UK).

### Primera sesión

En la primera sesión, antes de la colocación del sensor, se administraron los cuestionarios del estudio y se explicaron los siguientes puntos:

- Fundamentos de la MFG.
- Diferencias entre la glucemia capilar y las concentraciones de glucosa intersticial.
- Casos en los que se debía realizar medición de glucemia capilar.
- Situaciones en las que la información aportada por el sensor sería limitada.
- Colocación y retirada del sensor.
- Activación del sensor.
- Lectura de glucosa y manejo del dispositivo.
- Obtención e interpretación de datos en su medidor.
- Aplicación móvil *FreeStyle libre™*.
- Monitorización remota de los mismos por profesionales sanitarios y cuidadores.
- Plataforma online y programa de descarga *LibreView™*.

A continuación, el paciente se colocaba el sensor y activaba el monitor, se descargaba la aplicación móvil *FreeStyle libre™*, si era posible, y ésta era activada. Se vinculaba el paciente con la consulta de enfermería y con la de su endocrinólogo. Tras ello, se entregaba información educativa impresa sobre MFG y se programaba la siguiente cita (anexo 8).

### Segunda sesión

En la segunda sesión, dos semanas después de la primera, se determinaban todas las variables iniciales. Se resolvían las dudas expuestas por los pacientes, y se explicaban los siguientes puntos:

- Obtención e interpretación de los datos para la toma de decisiones.

- Descripción e interpretación de los informes en el software *FreeStyle Libre™*. (lector y móvil).
- Descripción e interpretación de los informes en el software *LibreView™*.
- Recomendaciones generales de la MFG.

### Tercera sesión

En la tercera sesión, tres meses tras el inicio de la MFG, se repetía la determinación de las variables clínicas y analíticas y se administraban nuevamente las escalas de calidad de vida, satisfacción con el tratamiento y distrés relacionado con la diabetes.

Además, se resolvían de nuevo las dudas que el paciente pudiera tener, y se valoraba la descarga de MFG, realizando recomendaciones de ajuste de tratamiento, si era necesario, por parte del endocrinólogo responsable. No se realizaron más sesiones educativas adicionales, ni sesiones de refuerzo educacional.

## **11. Variables**

En todos los pacientes se recabaron una serie de variables demográficas, antropométricas, clínicas y parámetros de control glucémico, mediante el empleo de un cuestionario estandarizado, administrado de manera basal y tras tres meses del inicio de la MFG.

### *1) Datos demográficos:*

- Edad en el momento del inicio de la MFG (años).
- Sexo (hombre/mujer).

### *2) Datos antropométricos y constantes vitales:*

- Peso, evaluado en kilogramos, (Kg).
- Talla, evaluada en metros, (m).
- Índice de masa corporal (IMC) (Kg/m<sup>2</sup>).
- Tensión arterial sistólica y diastólica, determinada en sedestación, tras cinco minutos de reposo, medida en milímetros de mercurio, (mmHg).
- Frecuencia cardiaca (FC), evaluada en latidos por minuto (lpm).

3) *Variables clínicas:*

- Tiempo de evolución de la diabetes (años) desde el diagnóstico hasta el inicio de la MFG (años).
- Tratamiento actual: Múltiples dosis de insulina (MDI) o tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina (ISCI).
- Dosis de insulina basal inicial.
- Dosis de insulina rápida inicial.
- Número de autoanálisis de glucemia capilar diarios.

4) *Parámetros de control glucémico:*

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) plasmática (%), evaluada mediante inmunoturbidimetría (Cobas c513, Roche Diagnostic).
- Número de autoanálisis diarios, inicial y a los tres meses.
- Número de hipoglucemias totales y no sintomáticas, tanto iniciales como tras tres meses.
- Escala Visual Analógica (EVA), que evaluó el grado de satisfacción con el glucómetro utilizado, oscilando entre 0 (disconformidad máxima) y 10 (máxima satisfacción).
- Variables de control glucémico obtenidas a partir del *FreeStyle Libre 1<sup>TM</sup>*, de Abbott relativos a un periodo de 14 días, de manera inicial, durante los primeros quince días, y a los tres meses (Danne T. et al, 2017). (anexo 9, Descarga de *Free Style Libre 1<sup>TM</sup>*, en *LibreView<sup>TM</sup>*, 2019).
  - Porcentaje de uso del sensor, definido como el porcentaje de tiempo que la MFG está activa en el periodo de 14 días de duración del sensor (Battelino T. et al, 2019).
  - Promedio de escaneos al día inicial y a los tres meses.
  - Promedio en minutos de eventos de glucemia baja inicial y tras tres meses.
  - Valor medio de concentración de glucosa intersticial (mg/dl) evaluado en el periodo de 14 días de duración del sensor.
  - Desviación estándar (DS) definida como una medida de dispersión media de la concentración de glucosa intersticial medida en un periodo de 14 días.

- Coeficiente de variación (CV), definido como la desviación estándar entre la media de concentración de glucosa intersticial medida en el periodo de 14 días de duración del sensor.
- Rango intercuartílico inicial y tras tres meses.
- Porcentaje del tiempo en rango (*time in range* - TIR) (70-180 mg/dl), definido como el porcentaje de valores de MFG que están entre el umbral de 70-180 mg/dl en el periodo de 14 días de duración del sensor.
- Porcentaje del tiempo en hipoglucemia (*time below range* - TBR) (< 70 mg/dl), definido como el porcentaje de valores de MFG que están por debajo del umbral < 70 mg/dl en el periodo de 14 días de duración del sensor.
- Porcentaje del tiempo en hiperglucemia (*time above range* - TAR) (>180 mg/dl), definido como el porcentaje de valores de MFG que están por encima del umbral > 180 mg/dl en el periodo de 14 días de duración del sensor.
- Eventos de hipoglucemia, definido como el número de episodios con valores de concentraciones de glucosa intersticial <70 mg/dl/ en un periodo de 14 días.
- Glucose Management Indicator (GMI) definida como una medida que transforma a través de una fórmula, la glucosa media de la MFG en una estimación de una HbA1c de laboratorio medida simultáneamente en el periodo de 14 días de duración del sensor (Bergenstal RM, 2018).

La tabla 6 resume las intervenciones realizadas en cada visita:

Parámetro	Visita 1 (basal)	Visita 2 (basal)	Visita 3 (3 meses)
Parámetros demográficos	✓		✓
Datos antropométricos	✓		✓
Variables clínicas	✓		✓
Parámetros de control glucémico	✓		✓
Cuestionario EsDTSQ	✓		✓

Cuestionario EsDQOL	✓		✓
Escala EsDDS	✓		✓
Cuestionario de Clarke	✓		✓
Número de hipoglucemias totales en las 2 últimas semanas	✓		✓
Número de hipoglucemias asintomáticas en las 2 últimas semanas	✓		✓
Educación diabetológica	✓	✓	✓

Tabla 6: Resumen de los procedimientos realizados en cada visita de estudio.

Leyenda tabla:

>EsDTSQ: Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de la Diabetes traducido y validado para población española (Gomis, R. et al, 2006).

> EsDQoL: Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para población española (Millan MM, 2002).

> EsDDS: Escala de distrés relacionada con la diabetes traducido para población española (EsDDS).

>Cuestionario de Clarke para la percepción de hipoglucemias traducido y validado para la población española (Jansa M, 2015).



## **12. Tamaño muestral**

Se realizó un cálculo del tamaño muestral, considerando como clínicamente relevante una mejoría en el test DQoL de al menos 3 puntos, con un error tipo I  $<0,05$  y una potencia estadística del 90%, obteniéndose un tamaño muestral de (n=110).

## **13. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo, en el que se presentan las variables cualitativas y ordinales como frecuencia y porcentaje; y en el caso de las variables cuantitativas, estas se describen como la media y desviación típica (DT), entre paréntesis, o como mediana y rango intercuartílico (RIQ), entre corchetes, en función del tipo de distribución de la muestra. La distribución de las variables cuantitativas continuas fue examinada mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov.

En el contraste de hipótesis, para la comparación entre variables cualitativas se empleó la prueba de la Chi-cuadrado, o el test exacto de Fisher en los casos necesarios. Para el contraste de hipótesis entre variables cuantitativas se empleó la prueba de la t de Student para muestras independientes o el test de Wilcoxon cuando las variables a analizar no siguieron una distribución normal. Se empleó la prueba de Levene para evaluar la heterocedasticidad de la muestra. En la comparación de parámetros entre la situación inicial / basal y la situación a los tres meses, se empleó la prueba de McNemar en el caso de las variables cualitativas, y en las pruebas de la t de Student para muestras apareadas o la prueba de Kurskal-Wallis, cuando la variable no era normal. Para todos los cálculos fue considerada como estadísticamente significativa una probabilidad p menor de 0,05 y se emplearon los resultados en las pruebas de dos colas.

Se realizó un análisis estratificado de las variables principales por administración de insulina MDI frente a ISCI y por nivel de HbA1c mayor (mal control glucémico) o menor de 8% (grupo con mejor control glucémico). Se seleccionó dicho punto de corte de acuerdo con otros estudios similares (Tyndall V. et al, 2019). Se empleó el test de análisis de la varianza para ajustar el efecto por la HbA1c de partida y otras variables relacionadas en el análisis unilateral.

Para evaluar la correlación entre variables cuantitativas se empleó el test de Pearson o la Rho de Spearman, en función de si esta seguía una distribución normal o no. También se crearon gráficos de dispersión para examinar visualmente la posible correlación entre variables cuantitativas.

Para evaluar qué parámetros se asociaban y explicaban los cambios en el tiempo en rango o en los parámetros de satisfacción con el tratamiento se crearon varios modelos de regresión lineal. En ellos, se empleó una metodología similar. En los modelos, la variable dependiente fue: el tiempo en rango inicial, el tiempo en rango a los tres meses, y la puntuación total, a los tres meses, de las escalas DQoL, DTSQ y DDS.

En primer lugar, se realizó un análisis de regresión univariable, empleando como variable dependiente las enumeradas en el párrafo anterior. En segundo lugar, se hizo un análisis de regresión multivariable, empleando dos aproximaciones diferentes. Por un lado, se creó un modelo que incluyó todas las variables que tuviesen un valor de P igual o menor a 0,1 en el análisis univariable. Por otro lado, se creó un modelo mediante la estrategia *Backward*, en la que el programa estadístico seleccionó aquellas variables con una mayor asociación con la variable a predecir. Para evaluar la multicolinealidad de las variables incluidas, se empleó el factor de inflación de la varianza (VIF), considerándose como multicolinealidad importante cuando este mostró un valor igual o superior a diez. Se expresa el coeficiente de regresión (CR), que indica cuánto cambia la variable dependiente (tiempo en rango o la puntuación en el cuestionario de calidad de vida), por cada cambio en una unidad de la variable independiente en cuestión, así como su intervalo de confianza (IC) al 95%. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de P menor a 0,05. El análisis de datos se realizó utilizando el programa de paquete estadístico para ciencias de la salud (SPSS 26.0 IBM Corp, Armonk, IL).

# **IV.RESULTADOS**



### **1. Características basales**

Durante el periodo de estudio 114 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad.

Todos los pacientes completaron el estudio y ningún paciente rechazó la MFG. Sesenta y cuatro (56,1%) pacientes fueron varones y 50 mujeres (43,9%), con una edad mediana de 36 [27-48] años y un tiempo de evolución de la diabetes medio de 18,7 (11,5) años.

La tabla 7 enumera las características basales de la muestra.

Tabla 7: Características basales de la muestra.

<b>Variable</b>	<b>Resultado (n=114)</b>
Edad (años), mediana (RIC)	36 (27-48)
Sexo femenino, n (%)	50 (43,9%)
Meses de evolución de la diabetes mellitus (meses), media (DT)	224,8 (133,2)
Peso inicial (Kg), media (DT)	70,7 (14,2)
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	24,5 (22-27)
Tensión arterial sistólica basal (mmHg), media (DT)	127,9 (17,2)
Tensión arterial diastólica basal (mmHg), mediana (RIC)	78 (70-81,2)
Frecuencia cardiaca basal (lpm), mediana (RIC)	79,5 (71,2-85)

RIC: Rango intercuartílico, DT: Desviación típica, Kg: kilogramo, mmHg: milímetros de mercurio, lpm: latidos por minuto.

### **2. Tratamiento empleado**

Al inicio del estudio, el tratamiento de los pacientes fue el siguiente, ISCI en 28 (24,6%) pacientes, y MDI en los 86 (75,4%) pacientes restantes. La dosis diaria mediana de insulina basal inicial fue de 24 (17-30) unidades, y la dosis de insulina rápida/bolos inicial fue de 17 (10-24) unidades.

### **3. Características basales en función del tipo de tratamiento**

De manera basal, los pacientes en tratamiento con MDI fueron predominantemente varones, tuvieron menor peso inicial y presentaron un menor índice de masa corporal (tabla 8).

Tabla 8: Características basales de la población de estudio en función del tratamiento recibido.

<b>Variable</b>	<b>Muestra completa (n=114)</b>	<b>MDI (n=86)</b>	<b>ISCI (n=28)</b>	<b>Valor P</b>
Edad (años), mediana (RIC)	36 (27-48)	36 (27-49)	36 (27-47)	0,780
Sexo femenino, n (%)	50 (43,9%)	33 (38,4%)	17 (60,7%)	<b>0,039</b>
Meses de evolución de la diabetes mellitus (meses), media (DT)	224,8 (133,2)	216,8 (135,4)	249,4 (125,5)	0,263
Peso inicial (Kg), media (DT)	70,7 (14,2)	68,9 (13,9)	76,1 (14,0)	0,020
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	24,5 (22-27)	24 (22-26)	26 (24-30)	<b>0,003</b>
Tensión arterial sistólica basal (mmHg), media (DT)	127,9 (17,2)	127,9 (17,6)	127,9 (16,2)	0,993
Tensión arterial diastólica basal (mmHg), mediana (RIC)	78 (70-81,2)	78 (69,7-81)	77,5 (70,2-85)	0,408
Frecuencia cardíaca basal (lpm), mediana (RIC)	79,5 (71,2-85)	80 (71-85)	79 (71,2-87,2)	0,788

MDI: múltiples dosis de insulina, ISCI: sistemas de infusión continua de insulina, RIC: Rango intercuartílico, DT: Desviación típica, Kg: kilogramo, mmHg: milímetros de mercurio, lpm: latidos por minuto.

#### **4. Parámetros de control glucémico basales y frecuencia de hipoglucemias**

De manera basal, la HbA1c media fue de 7,8 % (1,3), siendo superior a 8% en 38 (33,3%) pacientes. La figura 10 muestra el histograma de HbA1c.

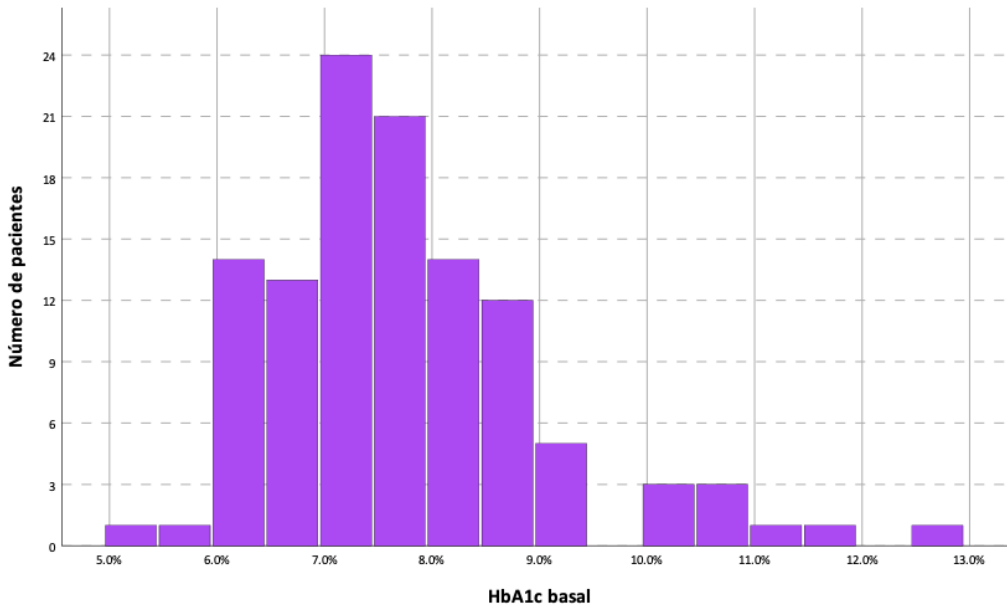


Figura 10: Histograma de HbA1c al inicio del estudio.

Según el test de Clarke, de manera basal, 20 (17,5%) pacientes presentaban hipoglucemias inadvertidas, 78 (68,4%) no las presentaban, y en 16 (14%) el resultado era indeterminado. El número estimado de hipoglucemias en las dos semanas previas al inicio de la MFG fue de 4 [3-7]. La figura 11 muestra el número de hipoglucemias en el periodo basal.

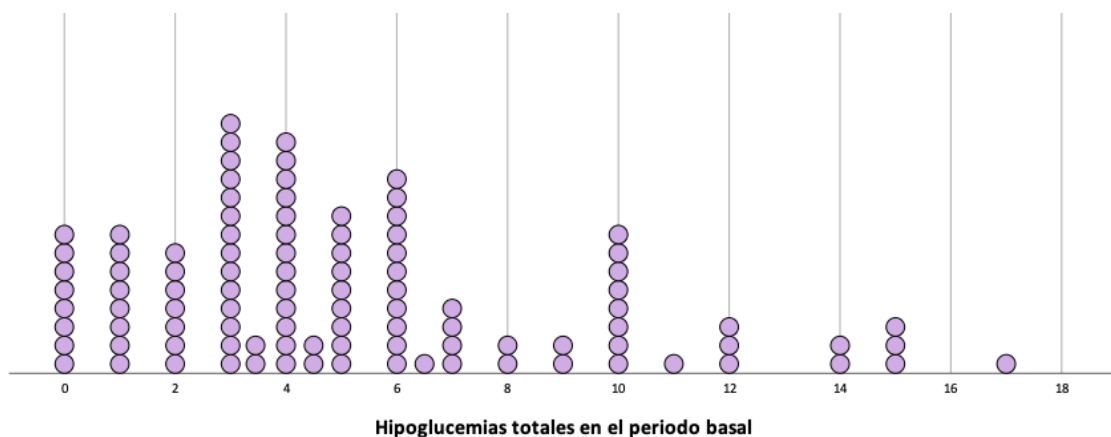


Figura 11: Número de hipoglucemias en el periodo basal. Cada círculo representa un paciente diferente.

De manera basal, el número de hipoglucemias fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ISCI que con los pacientes tratados con MDI (tabla 9).

Tabla 9: Número de hipoglucemias totales y no sintomáticas en el periodo basal.

<b>Variable</b>	<b>Muestra completa</b>	<b>MDI (n=86)</b>	<b>ISCI (n=28)</b>	<b>Valor P</b>
Hipoglucemias totales, mediana (RIC) (n=101)	4 (3-7)	4 (2-6)	5,5 (4-10)	<b>0,009</b>
Hipoglucemias no sintomáticas, mediana (RIC) (n=109)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3,7)	0,187

MDI: múltiples dosis de insulina, ISCI: sistemas de infusión continua de insulina, RIC: Rango intercuartílico.

### **5. Uso del dispositivo**

Antes del inicio de la MFG la mediana de autoanálisis diarios era de 6 [4-7] autoanálisis al día. El número de autoanálisis diarios fue superior entre los pacientes tratados con ISCI que en los tratados con MDI (6 [6-8] autoanálisis frente a 5 [4-6] autoanálisis,  $p < 0,001$ ).

El número de escaneos diarios inicial fue de 11 [8-15] escaneos. El número de escaneos diarios también fue superior entre los pacientes tratados con ISCI que en los tratados con MDI (13 [9,2-18] escaneos frente a 10 [7-14] escaneos,  $p = 0,019$ ). Las figuras 12 y 13 muestran el número de autoanálisis y escaneos diarios, respectivamente.



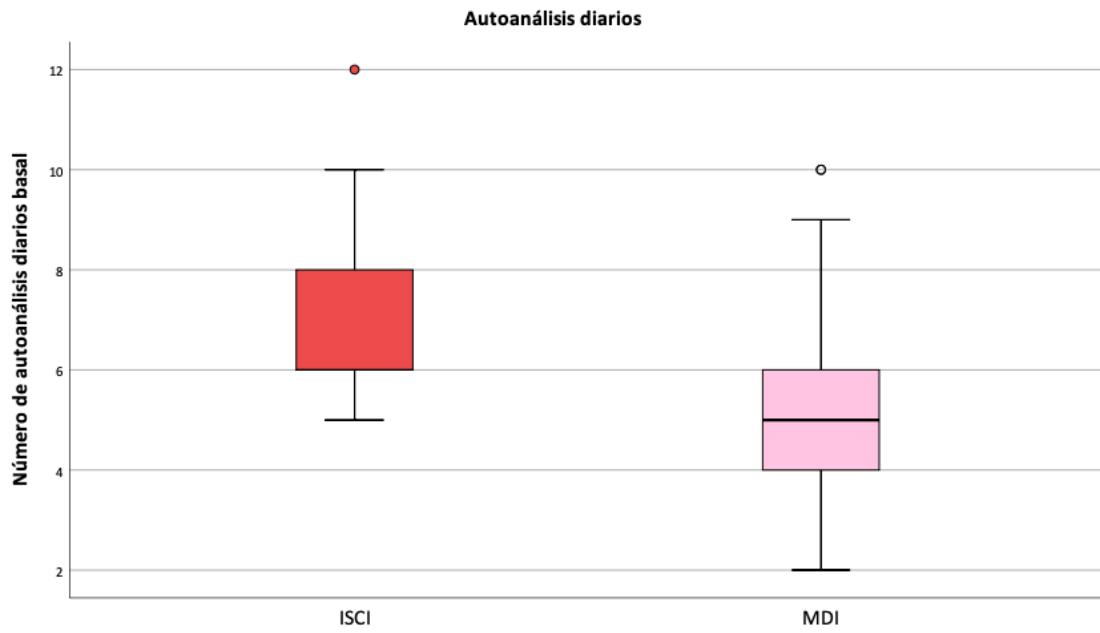


Figura 12: Gráfico de cajas mostrando el número de autoanálisis diarios en el periodo basal.

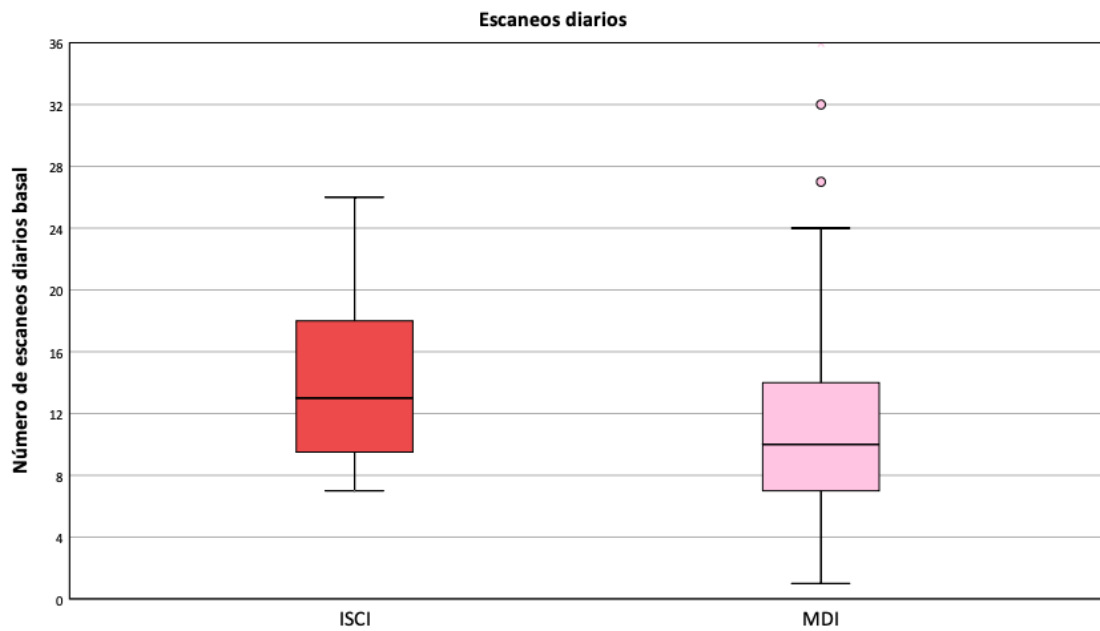


Figura 13: Gráfico de cajas mostrando el número de escaneos diarios en el periodo basal.

El porcentaje de uso del sensor a los 14 días fue del 97% [93-98]. No hubo diferencias en el porcentaje de uso del sensor entre los pacientes tratados con ISCI y los tratados con MDI (97% [92,7-98] frente a 97,5% [95-99],  $p=0,054$ ).

### **6. Parámetros relacionados con la satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes**

La figura 14 resume la puntuación mediana en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes de manera basal. De manera basal, los pacientes con MDI mostraron menor satisfacción con el tratamiento y mayor distrés relacionado con la diabetes (tabla 10).

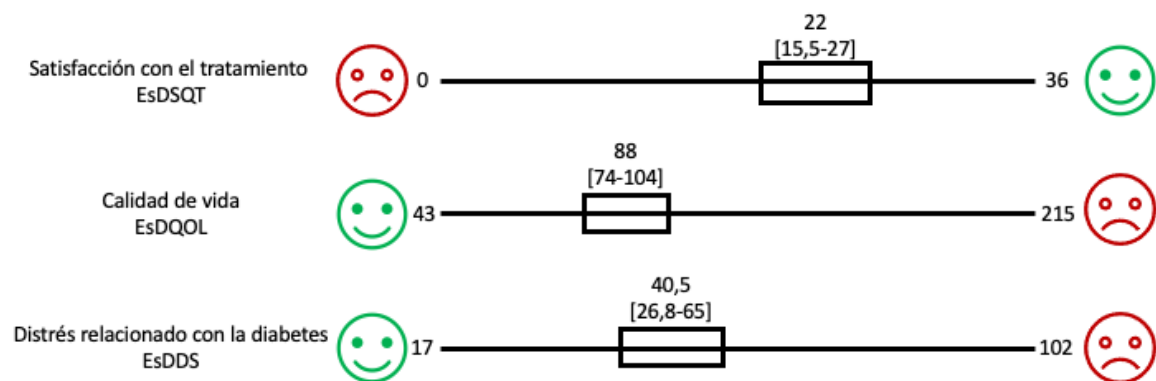


Figura 14: puntuación mediana en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes. Los emoticonos representan si las puntuaciones superiores se asocian a una mejor o peor situación en cada una de las escalas y el rango de puntuación posible de cada escala.

Tabla 10: Puntuación en escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del tratamiento recibido, basalmente.

<b>Variable</b>	<b>Muestra completa</b>	<b>MDI (n=86)</b>	<b>ISCI (n=28)</b>	<b>Valor P</b>
Satisfacción con el tratamiento (EsDTSQ), mediana (RIC)	22 (15,5-27)	19 (15-25)	26 (23,2-29)	<b>0,023</b>
Calidad de vida (EsDQOL), mediana (RIC)	88 (74-104)	92 (77-107,2)	75,5 (67,2-95,5)	0,166
Distrés relacionado con la diabetes (EsDDS), mediana (RIC)	40,5 (26,8-65)	43 (28-65,5)	31,5 (24-64,5)	<b>&lt;0,001</b>

MDI: múltiples dosis de insulina, ISCI: sistemas de infusión continua de insulina, RIC: Rango intercuartílico. EsDTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, versión española), EsDQOL (Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para la población española), EsDDS (escala de distrés relacionado con la diabetes traducido para población española).

### **7. Cambios tras el inicio de la MFG en satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes**

Tras tres meses de empleo de la MFG se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de las escalas de satisfacción con el tratamiento (figura 15) y de calidad de vida (figura 16), pero no se observaron cambios en la puntuación de distrés relacionado con la diabetes (figura 17). La tabla 11 muestra los resultados globales de cada escala y el resultado en las diferentes esferas evaluadas en la escala de calidad de vida de la diabetes (EsDQOL) y en la escala de distrés de la diabetes (EsDDS).

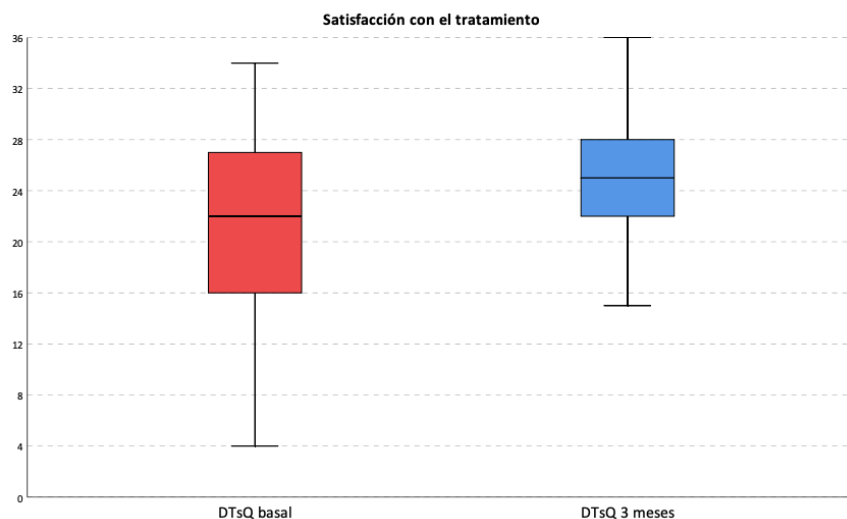


Figura 15: Cambios en la puntuación en la escala de satisfacción con el tratamiento.

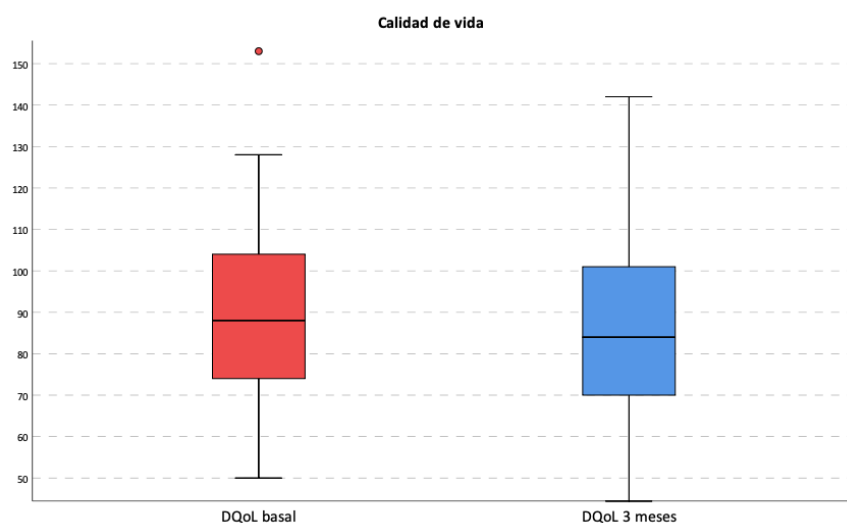


Figura 16: Cambios en la puntuación en la escala de calidad de vida asociada a la diabetes.

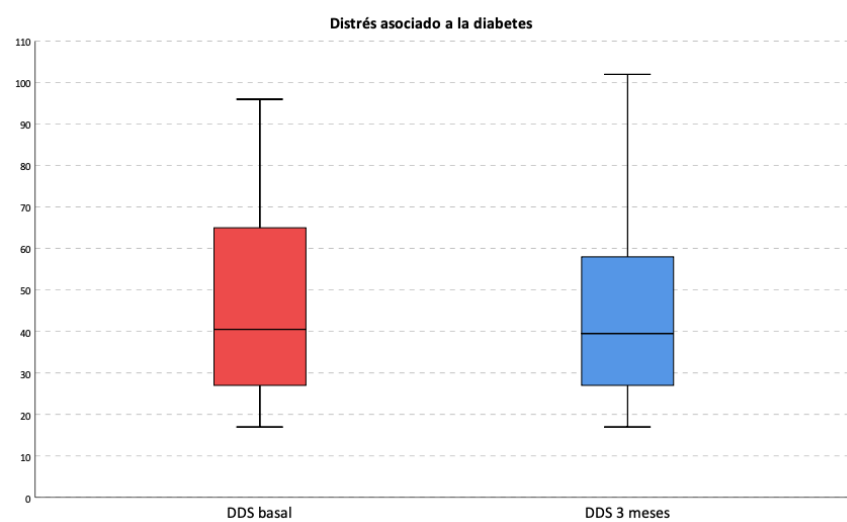


Figura 17: Cambios en la puntuación en la escala de distrés relacionado con la diabetes.

Tabla 11: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes.

<b>Cuestionarios</b>	<b>Basal</b> (n=114)	<b>3 meses</b> (n=114)	<b>P valor</b>
<b>EsDTSQ total</b>	22 [15,5-27]	25 [22-28]	<b>&lt;0,001</b>
<b>EsDQOL total</b>	88 [74-104]	84 [70-101]	<b>0,017</b>
<b>Satisfacción</b>	33 [26,8-39]	30 [25,8-38]	<b>0,031</b>
<b>Impacto</b>	34,6 (9,1)	33,5 (9,6)	0,155
<b>Preocupación social/vocacional</b>	11,5 [9-16]	11 [9-14,3]	0,262
<b>Preocupación diabetes</b>	9 [7-11]	9 [7-11]	0,420
<b>EsDDS total</b>	40,5 [26,8-65]	39,5 [27-58,3]	0,157
<b>A) Carga emocional</b>	14,5 [10-20]	14 [9-17,3]	<b>0,005</b>
<b>B) Angustia médica</b>	5 [4-15,3]	5 [4-13,3]	0,423
<b>C) Angustia tratamiento</b>	12 [9-21]	13 [8-18]	0,444
<b>D) Angustia interpersonal</b>	5 [3-10]	5 [3-10]	0,680

EsDTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, versión española), EsDQOL (Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para la población española), EsDDS (escala de distrés relacionado con la diabetes traducido para población española). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

### 7.1 Cambios en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del control glucémico de manera basal

En el análisis estratificado en función de la HbA1c basal (tabla 12), en el subgrupo de mejor control glucémico se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes. Por el contrario, en el grupo de peor control glucémico, sólo se observó una mejoría estadísticamente significativa en las escalas de satisfacción con el tratamiento.

Tabla 12: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función del control glucémico basal.

<i>Subgrupo</i>	<b>HbA1c &lt; 8% basal (n=76)</b>			<b>HbA1c &gt; 8% basal (n=38)</b>		
	<b>Basal (n=114)</b>	<b>3 meses (n=114)</b>	<b><i>P</i> valor</b>	<b>Basal (n=114)</b>	<b>3 meses (n=114)</b>	<b><i>P</i> valor</b>
<b>EsDTSQ</b>	21,8 (6,8)	25,6 (5)	<b>&lt;0,001</b>	19 [13,8-27]	24 [22,5-27]	<b>&lt;0,001</b>
<b>EsDQOL</b>	86,9 (18,8)	82,7 (19,9)	<b>0,019</b>	94,3 (22,5)	93,5 (25,5)	0,728
<b>EsDDS</b>	37 [26-62]	35 [25,3-46,8]	<b>0,010</b>	51,4 (20,5)	53,8 (23,6)	0,351

EsDTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, versión española), EsDQOL (Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para la población española), EsDDS (escala de distrés relacionado con la diabetes traducido para población española). Los valores con datos entre paréntesis representan

medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

## 7.2 Cambios en las escalas de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función de la modalidad de tratamiento

En el análisis estratificado en función de la modalidad de tratamiento, en el subgrupo de pacientes tratados con MDI se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de las escalas de satisfacción con el tratamiento y calidad de vida, pero no en las escalas de distrés relacionado con la diabetes. En el subgrupo de pacientes tratados con ISCI, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de las escalas de satisfacción con el tratamiento y un empeoramiento en la puntuación de las escalas de distrés relacionado con la diabetes (tabla 13).

Tabla 13: Puntuación en cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes en función de la modalidad de tratamiento.

<i>Subgrupo</i>	<b>MDI (n=86)</b>			<b>ISCI (n=28)</b>		
	<b>Basal (n=114)</b>	<b>3 meses (n=114)</b>	<b><i>P</i> valor</b>	<b>Basal (n=114)</b>	<b>3 meses (n=114)</b>	<b><i>P</i> valor</b>
<b>EsDTSQ</b>	19,7 (7)	24,4 (4,7)	<b>&lt;0,001</b>	26 [20-29]	27,5 [24-31]	<b>0,04</b>
<b>EsDQOL</b>	91,67 (19,9)	87,8 (22,6)	<b>0,009</b>	75,5 [67-94]	77,5 [66-91]	0,829
<b>EsDDS</b>	43 [28-67]	41 [29-65]	0,770	31,5 [24-63]	32 [22-45]	<b>0,008</b>

EsDTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, versión española), EsDQOL (Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus traducido y validado para la población española), EsDDS (escala de distrés relacionado con la diabetes traducido para población española). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

### **7.3 Satisfacción con el tratamiento**

Tras el inicio de la MFG, se observó una mejoría estadísticamente significativa en las escalas de satisfacción con el tratamiento según la escala EsDTSQ (tabla 11).

En el análisis estratificado en función de la HbA1c basal, se observó un aumento significativo en la puntuación de la escala EsDTSQ a los tres meses, tanto en el grupo de peor control glucémico (HbA1c>8%) (19 [13,8-27] frente a 24 [22,5-27];  $p < 0,001$ ), como en el grupo de pacientes con mejor control glucémico (21,8 (6,8) frente a 25,6 (5);  $p < 0,001$ ) (tabla 12).

En el análisis estratificado en función de la forma de administración de la insulina (MDI frente a ISCI), se observó un aumento estadísticamente significativo en la puntuación de la escala EsDTSQ a los tres meses tanto en el grupo de múltiples dosis de insulina (19,7 (7) frente a 24,4 (4,7);  $p < 0,001$ ), como en el grupo con ISCI (26 [20-29] frente a 27,5 [24-31];  $p = 0,04$ ) (tabla 13).

### **7.4 Calidad de vida específico para la diabetes mellitus**

Se observó mejoría significativa en la puntuación de las escalas de calidad de vida tras el inicio de la MFG en la puntuación del cuestionario EsDQoL (tabla 11).

En el análisis estratificado en función de la HbA1c basal, en el grupo de peor control glucémico (HbA1c>8%), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala EsDQOL a los tres meses (94,3 (22,5) frente a 93,5 (25,5);  $p = 0,728$ ). En el grupo de pacientes con mejor control glucémico sí se observó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de la escala EsDQOL a los tres meses (86,9 (18,8) frente a 82,7 (19,9);  $p = 0,019$ ) (tabla 12).

En el análisis estratificado en función de la forma de administración de la insulina (MDI frente a ISCI), en el grupo de MDI se observó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de la escala EsDQOL a los tres meses (91,67 (19,9) frente a 87,8 (22,6);  $p = 0,009$ ). En el grupo con ISCI no se observaron diferencias estadísticamente significativas (75,5 [67-94] frente a 77,5 [66-91];  $p = 0,829$ ) (tabla 13).



### **7.5 Distrés relacionado con la diabetes mellitus**

En cuanto a la angustia asociada a la diabetes mellitus, evaluada por medio de la escala EsDDS, las diferencias observadas en la puntuación de la escala EsDDS tras el inicio de la MFG no fueron estadísticamente significativas (tabla 11).

En el análisis estratificado en función de la HbA1c basal, en el grupo de peor control glucémico (HbA1c>8%) no se observó una disminución en el valor de la EsDDS a los tres meses (51,4 (20,5) frente a 53,8 (23,6);  $p=0,351$ ). En el grupo de pacientes con mejor control glucémico sí se observó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación en la escala EsDDS a los tres meses (37 [26-62] frente a 35 [25,3-46,8];  $p=0,010$ ) (tabla 12).

En el análisis estratificado en función de la forma de administración de la insulina (MDI frente a ISCI), en el grupo de MDI no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala EsDDS a los tres meses (43 [28-67] frente a 41 [29-65],  $p=0,770$ ). En el grupo de ISCI se observó un aumento estadísticamente significativo en la puntuación de la escala EsDDS a los tres meses (31,5 [24-63] frente a 32 [22-45];  $p=0,008$ ) (tabla 13).

### **8. Cambios en el número de autoanálisis y escaneos a los tres meses**

El número de autoanálisis diarios disminuyó de manera estadísticamente significativa a los tres meses, respecto de la situación basal (6 [4-7] frente a 2 [0-3];  $p<0,001$ ). No se observó correlación estadísticamente significativa entre el número de autoanálisis basal y el número de autoanálisis a los 3 meses ( $Rho=-0,064$ ;  $p=0,562$ ). Este descenso se observó tanto en los usuarios de MDI (5 [4-6] basal frente a 2,8 [0-3] a los tres meses;  $p<0,001$ ) como en los usuarios de ISCI (6 [6-8] basal frente a 1 [0-2] a los tres meses;  $p<0,001$ ). La figura 18 muestra el número de autoanálisis diario basal frente al número de autoanálisis diario a los tres meses, según la modalidad de tratamiento.

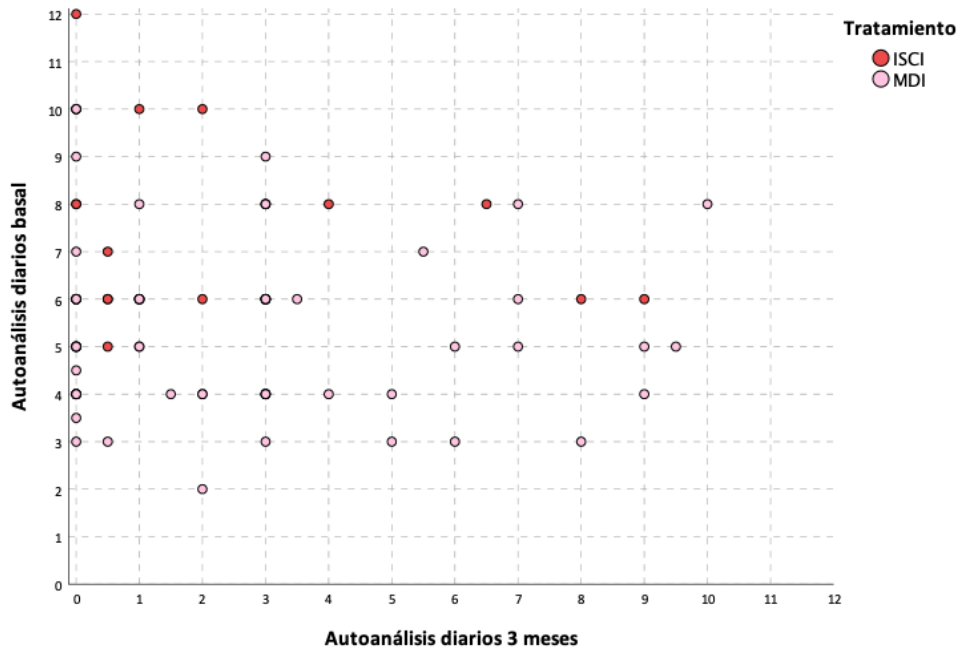


Figura 18: Gráfico de dispersión que representa el número de autoanálisis diarios basal frente al número de autoanálisis diarios a los tres meses. ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina. MDI: Múltiples dosis de insulina.

El número de escaneos diarios disminuyó a los tres meses, respecto de la situación basal (11 [8-15] frente a 9 [7-11,3];  $p < 0,001$ ). Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de escaneos basal y el número de escaneos a los tres meses ( $Rho = 0,627$ ;  $p < 0,001$ ). El descenso en el promedio de escaneos diarios se observó tanto en los usuarios de MDI (10 [7-14] basal frente a 8 [6-11] a los tres meses;  $p < 0,001$ ) como en los usuarios de ISCI (13 [9,25-18] basal frente a 11 [8-13,75] a los tres meses;  $p = 0,038$ ). La figura 19, muestra el promedio de escaneos diarios basal frente al promedio de escaneos diarios a los 3 meses, según la modalidad de tratamiento.

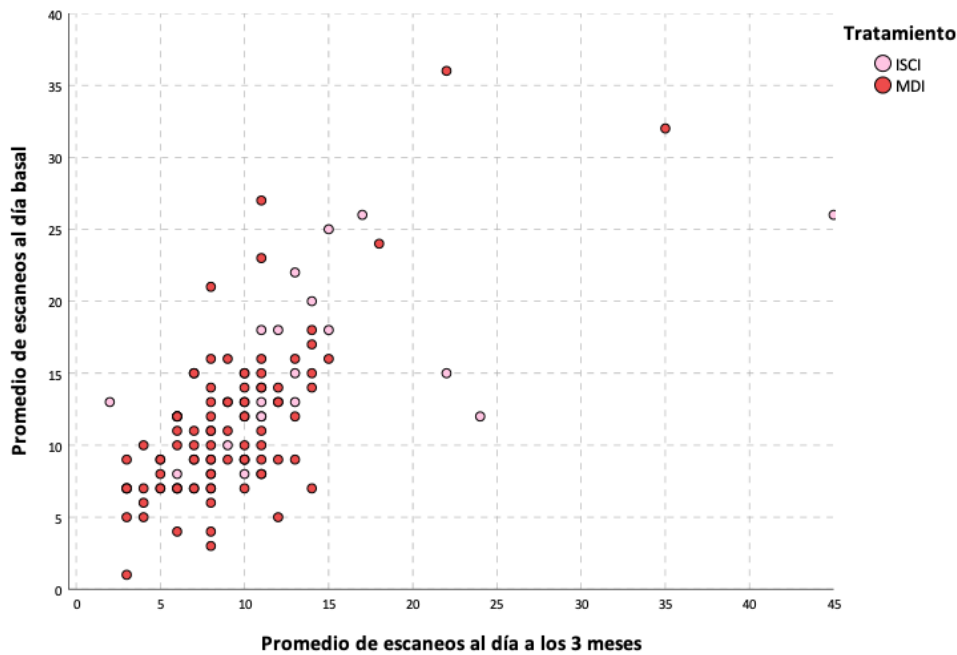


Figura 19: Gráfico de dispersión que representa el promedio de escaneos diarios basal frente al promedio de escaneos diarios a los tres meses. ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina. MDI: Múltiples dosis de insulina.

Se produjo un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de uso del sensor (97% [93-98] durante los primeros 14 días frente a 96% [91-98] a los 3 meses;  $p=0,003$ ). Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el porcentaje de uso del sensor durante los primeros 14 días frente al porcentaje de uso del sensor a los 3 meses ( $Rho=0,495$ ;  $p<0,001$ ). Este descenso fue estadísticamente significativo entre los usuarios de MDI (97% [92,75-98] durante los primeros 14 días frente a 95% [90,75-98] a los tres meses;  $p=0,015$ ), pero no entre los usuarios de ISCI (97,5% [95-99] durante los primeros 14 días frente a 97% [92-97,75] a los tres meses;  $p=0,084$ ). La figura 20 muestra el porcentaje de uso del sensor durante los primeros 14 días frente al porcentaje de uso del sensor a los tres meses, según la modalidad de tratamiento.

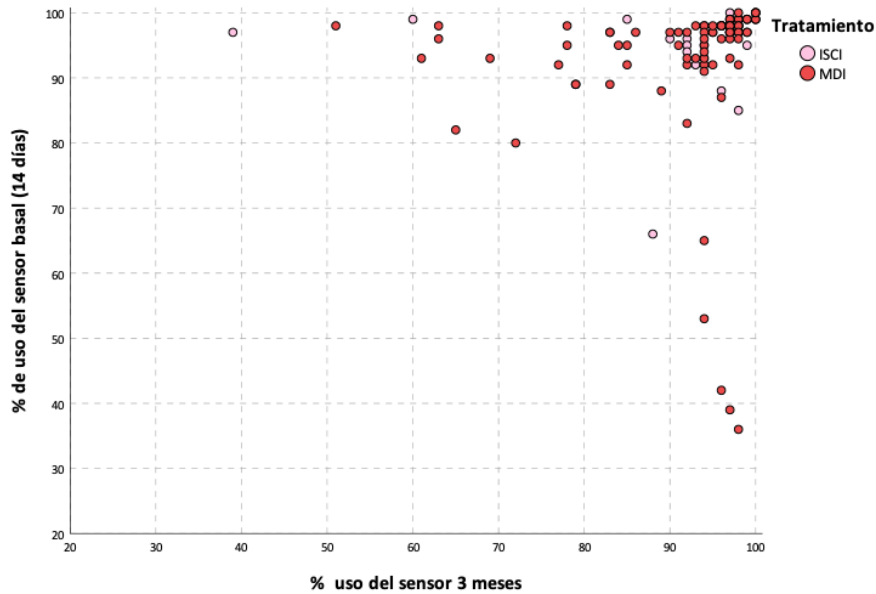


Figura 20: Gráfico de dispersión que representa el porcentaje de uso del sensor en los primeros 14 días frente al porcentaje de uso del sensor a los tres meses. ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina. MDI: Múltiples dosis de insulina.

## **9. Parámetros relacionados con el control glucémico**

### **9.1 HbA1c plasmática**

Se observó una disminución significativa en la HbA1c a los tres meses (7,8 (1,3) frente a 7,4 (1,1);  $p < 0,001$ ). Hubo una correlación moderada entre el valor de HbA1c basal y el observado a los 3 meses ( $Rho=0,756$ ;  $p < 0,001$ ), figura 21.

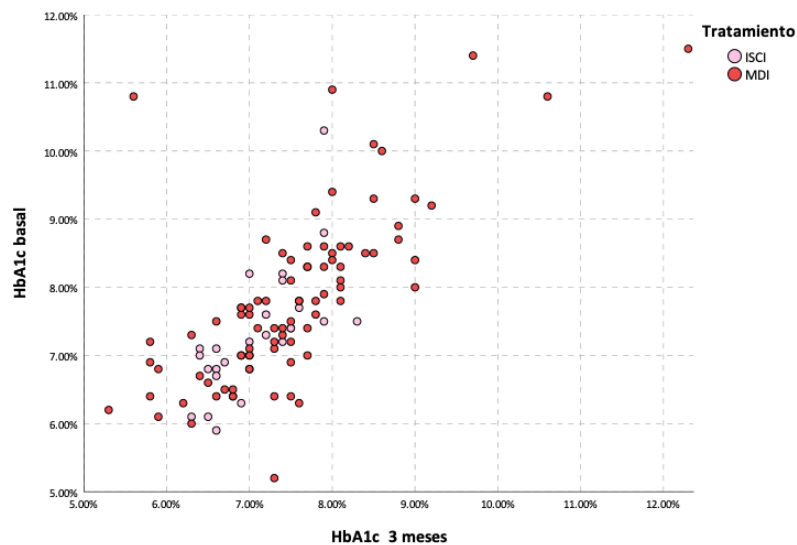


Figura 21: Gráfico de dispersión que representa la HbA1c basal, en el eje de ordenadas y la HbA1c los tres meses, en el eje de abscisas. ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina. MDI: Múltiples dosis de insulina.

En el análisis estratificado en función de la HbA1c basal, en el grupo de peor control glucémico (HbA1c > 8%) se observó un descenso significativo en el valor de HbA1c a los tres meses (8,6% [8,4-9,6] vs. 8% [7,7-8,6];  $p < 0,001$ ), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con mejor control glucémico (7,1% [6,6-7,5] vs. 7% [6,6-7,5];  $p = 0,5$ ) (figura 22, tabla 14).

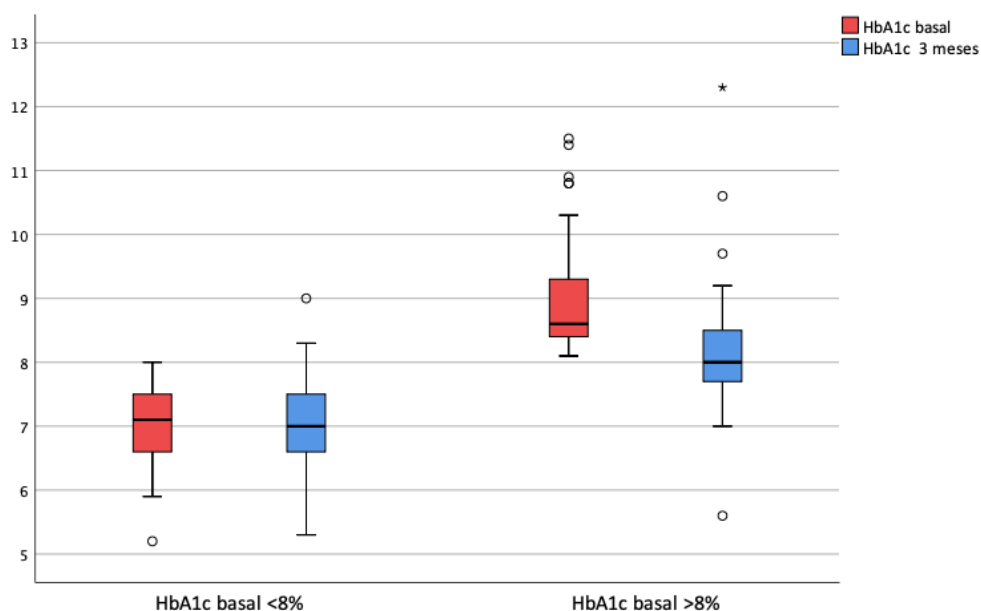


Figura 22: Gráfico de cajas con el cambio en la hemoglobina glicosilada a nivel basal y a los tres meses, estratificado por el valor de hemoglobina glicosilada basal con 8% como punto de corte.

Tabla 14: Cambio en los valores de hemoglobina glicosilada en función del control glucémico basal.

<i>Subgrupo</i>	<b>HbA1c &lt; 8% basal</b> (n=76)			<b>HbA1c &gt; 8% basal</b> (n=38)		
	<b>Basal</b> (n=114)	<b>3 meses</b> (n=114)	<b>P valor</b>	<b>Basal</b> (n=114)	<b>3 meses</b> (n=114)	<b>P valor</b>
<b>HbA1c (%)</b>	7,1 [6,6-7,5]	7 [6,6-7,5]	0,5	8,6 [8,4-9,6]	8 [7,7-8,6]	<b>&lt;0,001</b>

HbA1c (hemoglobina glicosilada). Se presentan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

En el análisis estratificado en función de la forma de administración de la insulina, en el grupo tratado con MDI se observó un descenso estadísticamente significativo en el valor de la HbA1c a los 3 meses (7,8% [7-8,5] frente a 7,5% [7-8];  $p < 0,001$ ), pero no en el grupo tratado con ISCI (7,3% (0,9) frente a 7,1% (0,5);  $p=0,133$ ) (figura 23, tabla 15).

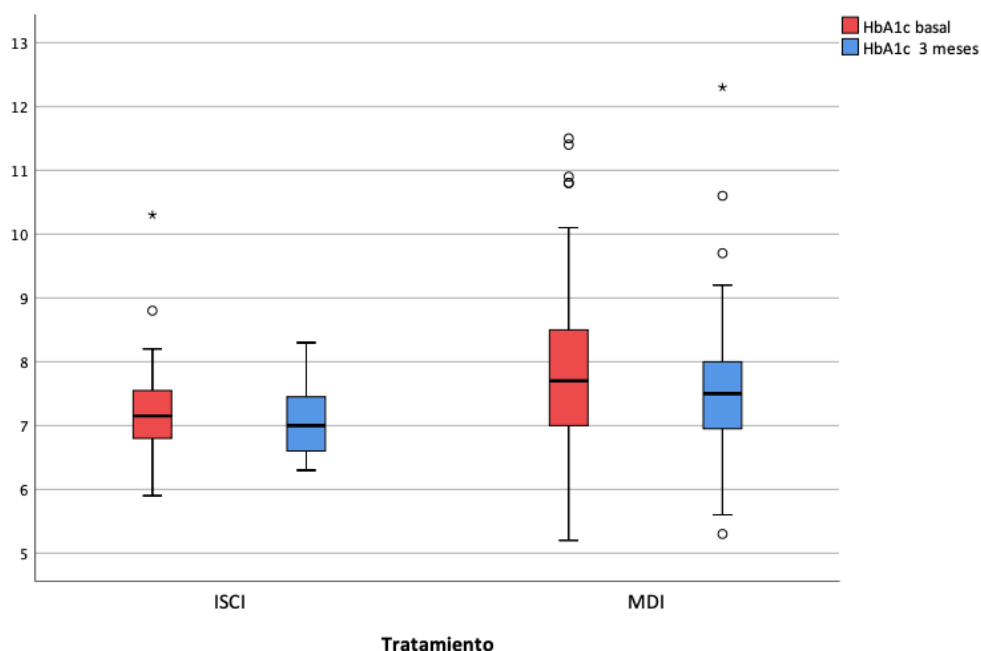


Figura 23: Gráfico de cajas con el cambio en la hemoglobina glicosilada a nivel basal y a los tres meses, estratificado según el tratamiento (ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina. MDI: Múltiples dosis de insulina).

Tabla 15: Hemoglobina glicosilada en función de la modalidad de tratamiento.

Subgrupo	MDI (n=86)			ISCI (n=28)		
	Basal (n=114)	3 meses (n=114)	P valor	Basal (n=114)	3 meses (n=114)	P valor
<b>HbA1c (%)</b>	7,8 [7-8,5]	7,5 [7-8]	<0,001	7,3 (0,9)	7,1 (0,5)	0,133

HbA1c (hemoglobina glicosilada). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

## 9.2 Variables de control glucémico

En la tabla 16 se muestran los cambios en las variables de control glucémico obtenidas de la descarga de la MFG durante 14 días, al inicio de la MFG y a los tres meses. Se observó una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1c plasmática, en el coeficiente de variación y en el número de eventos de hipoglucemia. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la glucemia media y en el porcentaje de tiempo en hiperglucemia.

Tabla 16: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses.

<b>Variables de control glucémico</b>	<b>Basal</b> (n=114)	<b>3 meses</b> (n=114)	<b>P valor</b>
<b>HbA1c plasmática (%) (basal)</b>	7,8 (1,3)	7,4 (1,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glucemia media (mg/dl)</b>	162,5 [142-185]	166,5 [147-188,5]	<b>0,035</b>
<b>Desviación estándar</b>	67 [57-78]	67 [55,8-78]	0,645
<b>Coeficiente de variación</b>	41 [37-46]	40 [36-44,3]	<b>0,049</b>
<b>% Tiempo hipoglucemia (&lt;70 mg/dl)</b>	6 [3-11]	5 [3-9,3]	0,213
<b>% Tiempo en hiperglucemia (&gt;180 mg/dl)</b>	37,1 (16,3)	39,8 (16,9)	<b>0,016</b>
<b>% Tiempo en rango (70-180 mg/dl)</b>	55,4 (14,5)	53,3 (16,1)	<b>0,036</b>

<b>N.º eventos de hipoglucemia % (&lt;70 mg/dl/14 días)</b>	14 (9)	11,5 (7)	<b>&lt;0,001</b>
---	--------	----------	------------------

HbA1c (hemoglobina glicosilada), DS (desviación estándar), CV (coeficiente de variación), TIR (tiempo en rango). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

La figura 24 muestra la relación entre el porcentaje de tiempo en rango, tiempo bajo rango y tiempo sobre rango en el periodo basal.

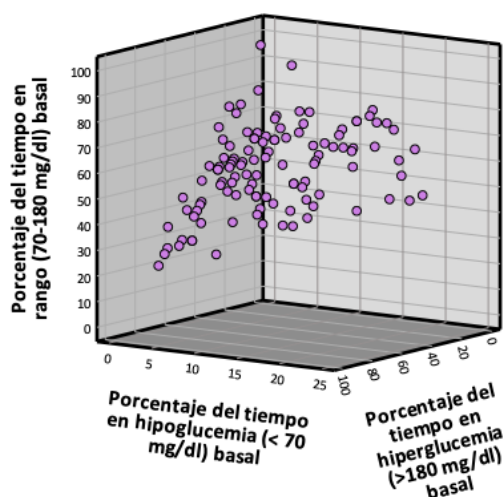


Figura 24: Matriz de correlación que muestra la relación tridimensional entre el porcentaje de tiempo en rango basal, el porcentaje de tiempo en hipoglucemia en el periodo basal y el porcentaje de tiempo en hiperglucemia en el periodo basal.

La tabla 17 muestra el cambio en los parámetros de control glucémico, entre el periodo basal y los tres meses, en todos los pacientes y en función del tratamiento recibido. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros en base al tratamiento recibido.



Tabla 17: Cambio en los parámetros de control glucémico en los pacientes en función del tratamiento recibido.

<b>Variables de control glucémico, mediana (RIC)</b>	<b>Muestra completa (n=114)</b>	<b>MDI (n=86)</b>	<b>ISCI (n=28)</b>	<b>P valor</b>
<b>HbA1c plasmática (%), mediana (RIC)</b>	0,2 (-0,2-0,7)	0,2 (-0,1 – 0,7)	0,1 (-0,1 – 0,6)	0,378
<b>Glucemia media (mg/dl), mediana (RIC)</b>	-4 (-15,5 – 8)	-3 (-14,7 – 8,2)	-6 (-16,5 – 7,7)	0,744
<b>Desviación estándar, mediana (RIC)</b>	0 (-6 – 8,5)	-1 (-6,5 – 7,5)	2 (-5 – 10,7)	0,424
<b>Coefficiente de variación, mediana (RIC)</b>	1 (-2 – 4)	1 (-2 – 3)	3 (-2 – 5)	0,145
<b>% Tiempo hipoglucemia (&lt;70 mg/dl), mediana (RIC)</b>	0 (-2 – 3)	0 (-2 – 3)	1 (-2 – 3,5)	0,574
<b>% Tiempo en hiperglucemia (&gt;180 mg/dl), media (DT)</b>	-2,7 (11,6)	-2,7 (12,4)	-2,6 (9,1)	0,975
<b>% Tiempo en rango (70-180 mg/dl), mediana (RIC)</b>	2 (-3,2 – 7,2)	2 (-3 – 8)	1,5 (-4,7 – 6,7)	0,512

<b>N.º eventos de hipoglucemia % (&lt;70 mg/dl/14 días), mediana (RIC)</b>	2 (-2,2 – 6)	2 (-2 – 6,5)	2,5 (-3 – 5)	0,987
--	--------------	--------------	--------------	-------

HbA1c (hemoglobina glicosilada), DS (desviación estándar), CV (coeficiente de variación), TIR (tiempo en rango). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico).

En el análisis estratificado en función de la HbA1c, los pacientes con HbA1c basal >8% mostraron una reducción estadísticamente superior a los pacientes con HbA1c <8% en los valores de HbA1c (tabla 18).

Tabla 18: Cambio en los parámetros de control glucémico en los pacientes en función de la HbA1c basal.

<b>Variables de control glucémico, mediana (RIC)</b>	<b>Muestra completa (n=114)</b>	<b>HbA1c &lt; 8% basal (n=76)</b>	<b>HbA1c&gt;8% basal (n=38)</b>	<b>P valor</b>
<b>HbA1c plasmática (%), mediana (RIC)</b>	0,2 (-0,2-0,7)	0 (-0,3 – 0,3)	0,6 (0,2-1,25)	<0,001
<b>Glucemia media (mg/dl), mediana (RIC)</b>	-4 (-15,5 – 8)	-4 (-13,5 – 7,7)	-1 (-22,2 – 12,2)	0,954
<b>Desviación estándar, mediana (RIC)</b>	0 (-6 – 8,5)	0 (-5 – 8)	2,5 (-8 – 11,2)	0,580
<b>Coeficiente de variación, mediana (RIC)</b>	1 (-2 – 4)	1 (-2 – 3)	2 (-2 – 5)	0,404

<b>% Tiempo hipoglucemia (&lt;70 mg/dl), mediana (RIC)</b>	0 (-2 – 3)	0 (-2 – 3)	1 (-1,2 – 3)	0,438
<b>% Tiempo en hiperglucemia (&gt;180 mg/dl), media (DT)</b>	-2,7 (11,6)	-2,1 (10,2)	-3,7 (14,1)	0,489
<b>% Tiempo en rango (70-180 mg/dl), mediana (RIC)</b>	2 (-3,2 – 7,2)	2 (-2 – 7)	1,5 (-5,2 – 11,2)	0,926
<b>N.º eventos de hipoglucemia % (&lt;70 mg/dl/14 días), mediana (RIC)</b>	2 (-2,2 – 6)	2 (-2 – 6)	1,5 (-3,2 – 5,2)	0,573

HbA1c (hemoglobina glicosilada), DS (desviación estándar), CV (coeficiente de variación), TIR (tiempo en rango). Los valores con datos entre paréntesis representan medias y desviación estándar, mientras que los datos con datos entre corchetes representan medianas y RIQ (rango intercuartílico)

### 9.2.1 Valor medio de concentración de glucosa intersticial

Se halló un aumento significativo de la glucemia media a los 3 meses del inicio de la MFG (162,5 mg/dl [142-185] frente a 166,5 mg/dl [147-188,5], p=0,035) (figura 25, tabla 16).

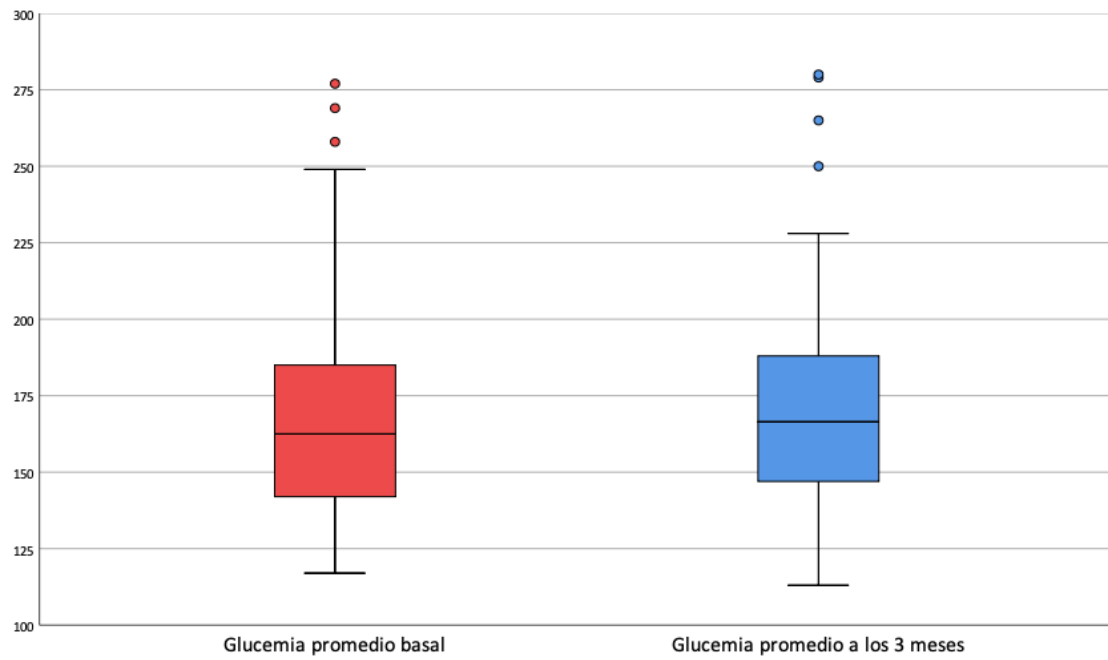


Figura 25: Gráfico de cajas con el cambio en la glucemia promedio a nivel basal y a los tres meses.

### 9.2.2 Desviación estándar (DS) de la concentración de glucosa intersticial

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la desviación estándar a los tres meses de iniciar la MFG (figura 26, tabla 16).

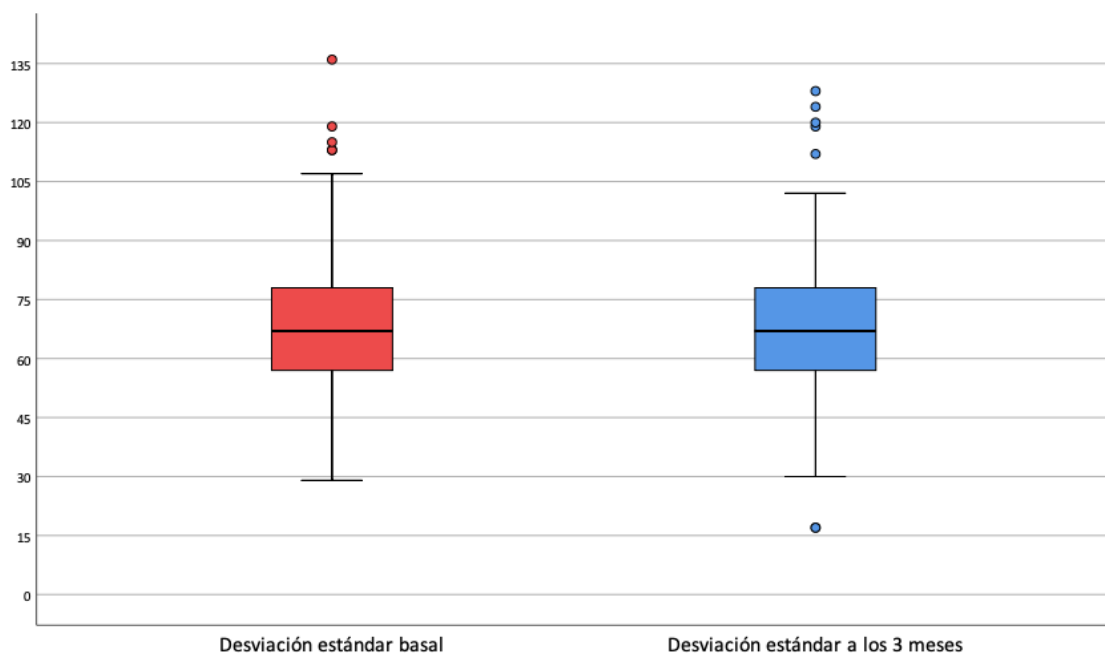


Figura 26: Gráfico de cajas con el cambio en la desviación estándar a nivel basal y a los tres meses.

### 9.2.3 Coeficiente de variación (CV)

El valor del CV disminuyó de manera estadísticamente significativa a los tres meses de iniciar la MFG (41 [37-46] vs. 40 [36-44-3],  $p=0,049$ ) (figura 27, tabla 16).

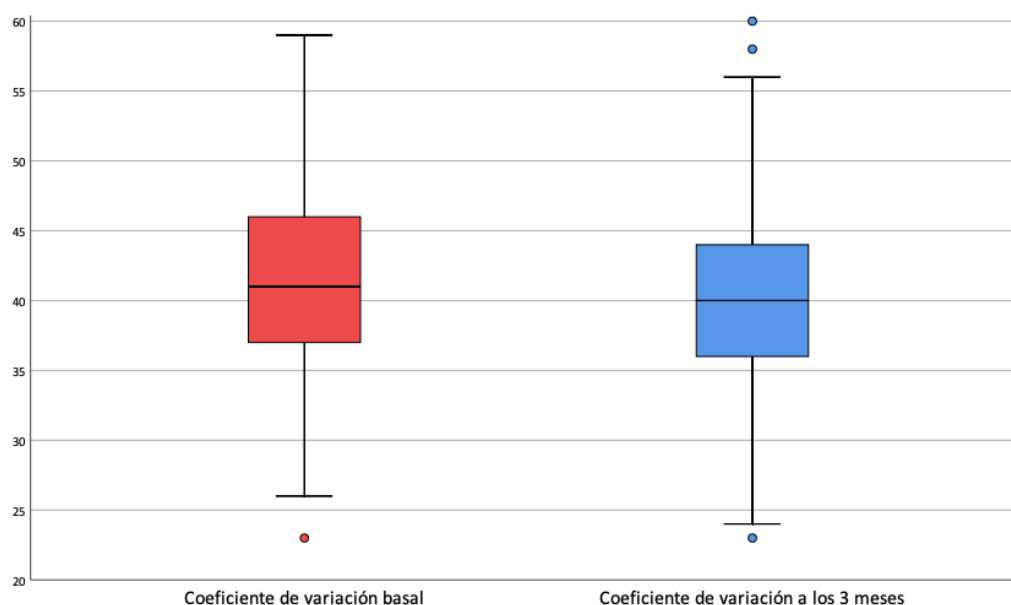


Figura 27: Gráfico de cajas con el cambio en el coeficiente de variación a nivel basal y a los tres meses.

### 9.2.4 Porcentaje del tiempo en rango (TIR) (70-180 mg/dl)

El valor de TIR disminuyó significativamente a los 3 meses del inicio de la MFG (55,4 (14,5) frente a 53,3 (16,1),  $p=0,036$ ) (figura 28, tabla 16).

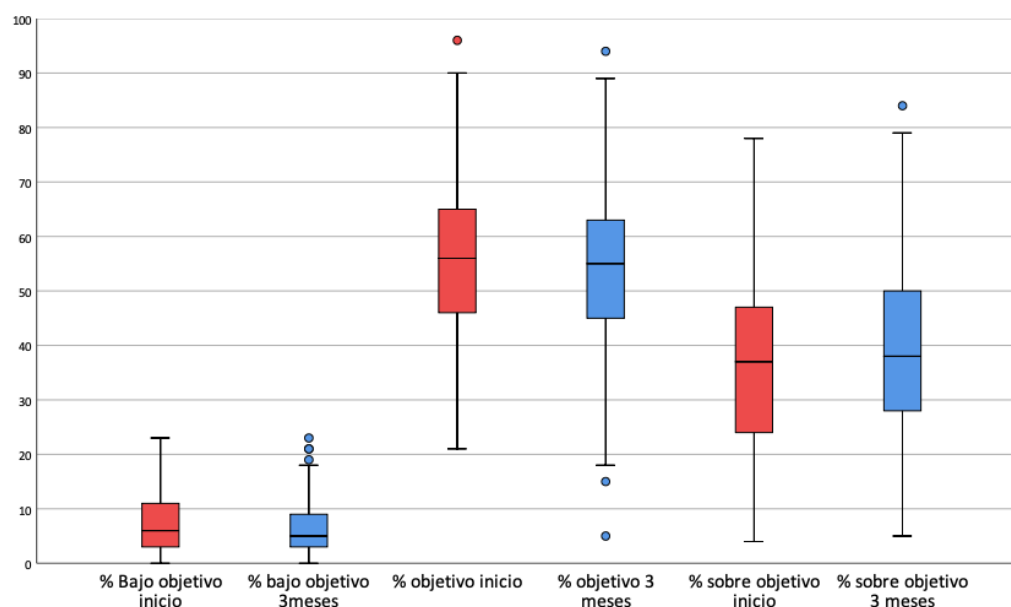


Figura 28: Gráfico de cajas con el cambio en el porcentaje de tiempo bajo objetivo, en objetivo o sobre objetivo, a nivel basal (rojo) y a los tres meses (azul).

### 9.2.5 Porcentaje del tiempo en hipoglucemia (TBR) (< 70 mg/dl)

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de tiempo en hipoglucemia a los tres meses frente a nivel basal (6 [3-11] frente a 5 [3-9,3],  $p=0,213$ ) (figura 28, tabla 16).

### 9.2.6 Porcentaje del tiempo en hiperglucemia (TAR) (>180 mg/dl)

El valor del tiempo en hiperglucemia aumentó de manera estadísticamente significativamente a los 3 meses de la intervención (37,1 (16,3) frente a 39,8 (16,9),  $p=0,016$ ) (figura 28, tabla 16).

## 10. Correlación entre el número de escaneos y el control metabólico

### 10.1 Correlación entre el número de escaneos y tiempo en rango

Se objetivo una correlación entre el número de escaneos y el TIR al inicio de 0,304 ( $p<0,001$ ) (figura 29) y a los 3 meses de 0,293 ( $p=0,002$ ) (figura 30).

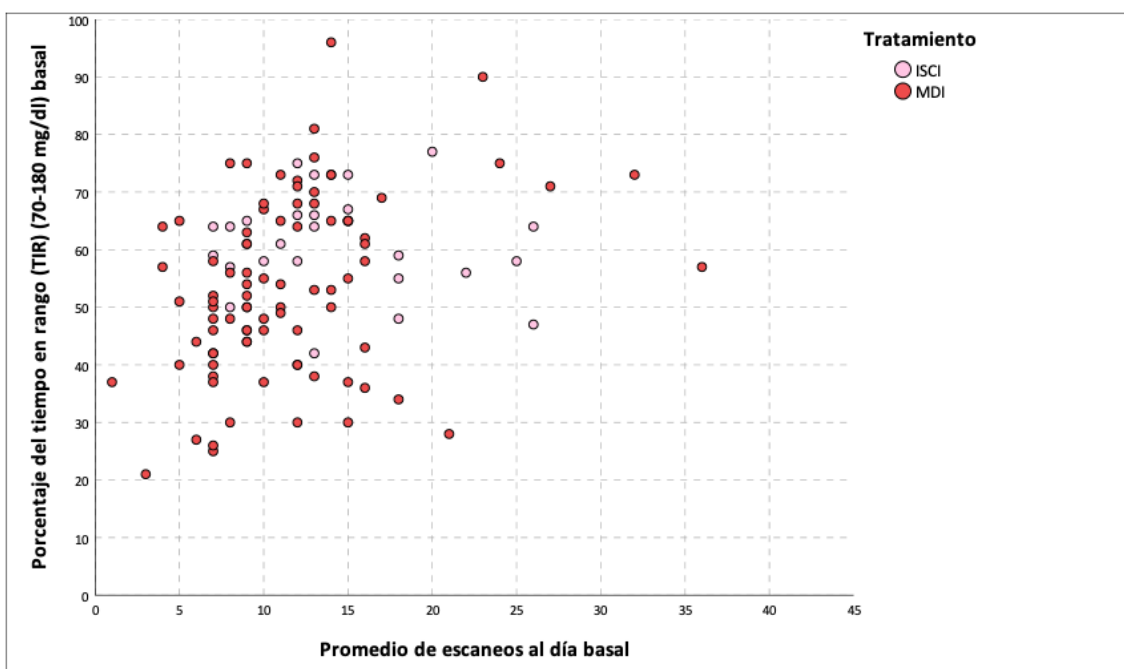


Figura 29: Gráfico de dispersión que representa la correlación entre el tiempo en rango y el promedio de escaneos al día en el periodo basal. MDI: Múltiples dosis de insulina.

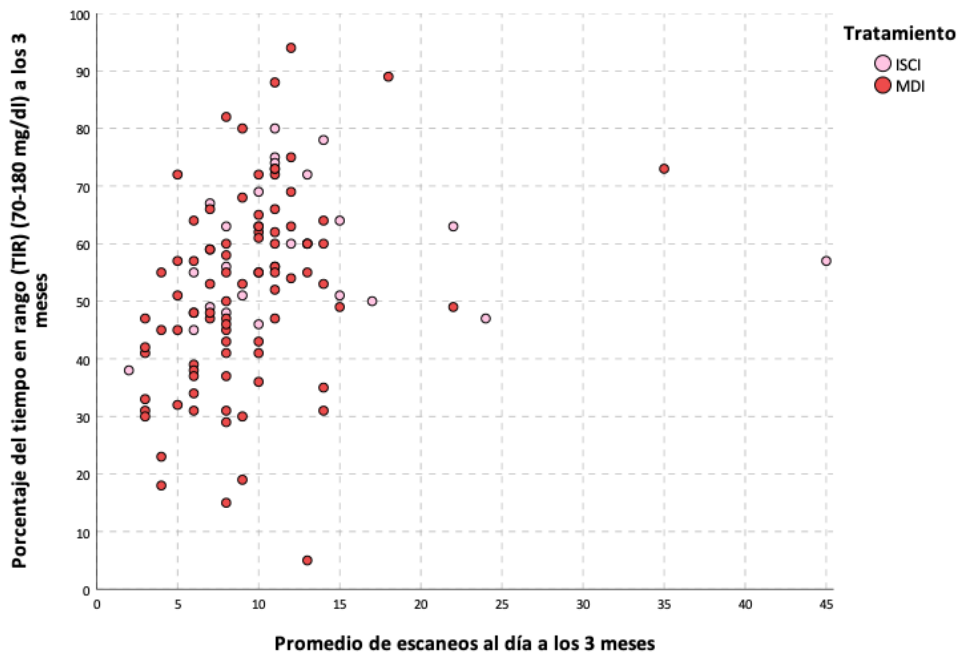


Figura 30: Gráfico de dispersión que representa la correlación entre el tiempo en rango y el promedio de escaneos al día a los 3 meses. MDI: Múltiples dosis de insulina.

En el análisis estratificado en función de la modalidad de tratamiento, se observó un descenso estadísticamente significativo en el número medio de escaneos por día a los tres meses, respecto de la situación basal, en ambos grupos de pacientes (tabla 19).

En el grupo de pacientes tratados con MDI se observó una reducción estadísticamente significativa, en el valor mediano durante el periodo basal y los tres meses, en la HbA1c plasmática, en el tiempo en rango, y en el número de eventos de hipoglucemia y se observó un aumento en el tiempo en hiperglucemia (tabla 19). En el grupo de pacientes tratados con MDI, se observó una correlación entre el número de escaneos y el TIR basal (coeficiente de correlación = 0,346;  $p=0,001$ ); y a los tres meses (coeficiente de correlación = 0,351;  $p=0,001$ ). Por el contrario, en los usuarios de ISCI no se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de escaneos y el TIR a nivel basal (coeficiente de correlación = -0,074;  $p=0,710$ ) ni a los 3 meses (coeficiente de correlación = 0,078;  $p=0,694$ ).

Tabla 19: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses en función del tratamiento empleado.

<i>Subgrupo</i>	<b>MDI (n=86)</b>			<b>ISCI (n=28)</b>		
	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>P valor</b>	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>P valor</b>
<b>Número de escaneos</b>	10 [7-14]	8 [6-11]	<b>&lt;0,001</b>	13 [9,25-18]	11 [8-13,75]	<b>0,038</b>
<b>HbA1c plasmática (%), mediana (RIC)</b>	7,8 (7-8,5)	7,5 (7-8)	<b>0,001</b>	7,1 (6,8-7,6)	7 (6,6-7,5)	0,209
<b>Glucemia media (mg/dl), mediana (RIC)</b>	167,5 (147-189,2)	169 (150,7-197)	0,111	149,5 (141-169,7)	156 (143-176)	0,127
<b>Desviación estándar, mediana (RIC)</b>	69 (57,5-80,5)	69 (57-82,2)	0,931	65,5 (57-69,5)	63 (55-70,7)	0,509
<b>Coefficiente de variación, mediana (RIC)</b>	41 (37-46)	41 (36-45)	0,226	40,5 (38-44,7)	40 (36-44)	0,104
<b>% Tiempo hipoglucemia (&lt;70 mg/dl), mediana (RIC)</b>	6 (2-11)	4 (2-9,2)	0,426	6,5 (4-11,7)	6 (4-10,2)	0,321
<b>% Tiempo en hiperglucemia (&gt;180 mg/dl), media (DT)</b>	39 (17,1)	41,7 (17,8)	<b>0,018</b>	31,2 (11,9)	33,8 (12,5)	0,174
<b>% Tiempo en rango (70-180 mg/dl), mediana (RIC)</b>	52,5 (42,7-65)	52,5 (40,5-62,2)	<b>0,018</b>	61 (56,2-65,7)	58,5 (50,2-66,2)	0,463



<b>N.º eventos de hipoglucemia % (&lt;70 mg/dl/14 días), mediana (RIC)</b>	13,5 (6-19,5)	10 (5-15,2)	<b>0,034</b>	16 (8,2-20,7)	13,5 (9-19,5)	0,081
--	---------------	-------------	--------------	---------------	---------------	-------

ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina, MDI: Múltiples dosis de insulina, RIC: rango intercuartílico. Los valores en negrita denotan los resultados estadísticamente significativos.

Cuando se analizó en función de control glucémico, se observó una reducción estadísticamente significativa en el número de escaneos tanto en el grupo con buen control glucémico como en aquellos sujetos con mal control glucémico (tabla 20). En los sujetos con buen control glucémico, se observó un aumento estadísticamente significativo del tiempo en hiperglucemia, un descenso del tiempo en rango y un descenso en el número de eventos de hipoglucemia (tabla 20). En el grupo de mal control glucémico, se observó una reducción estadísticamente significativa del número de escaneos y de los valores de la HbA1c plasmática (tabla 20). En los sujetos con buen control glucémico se observó una correlación entre el número de escaneos y el tiempo en rango en el periodo basal (coeficiente de correlación 0,336;  $p=0,003$ ) y a los tres meses (coeficiente de correlación 0,294;  $p=0,010$ ). En los sujetos con mal control glucémico, la correlación entre el número de escaneos y el tiempo en rango no se observó a nivel basal (coeficiente de correlación = 0,158;  $p=0,343$ ), pero sí a los tres meses (coeficiente de correlación = 0,368;  $p=0,023$ ).

Tabla 20: Comparación en los valores de los parámetros de control glucémico entre el periodo basal y los tres meses en función de la hemoglobina glicosilada basal.

<i>Subgrupo</i>	<b>HbA1c &lt; 8% basal (n=76)</b>			<b>HbA1c &gt; 8% basal (n=38)</b>		
	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>P valor</b>	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>P valor</b>
<b>Número de escaneos</b>	12 [9-15]	10 [7-11]	<b>&lt;0,001</b>	10,5 [7-14,25]	8 [6-12]	<b>0,020</b>
<b>HbA1c plasmática (%), mediana (RIC)</b>	7,1 (6,6-7,5)	7 (6,6-7,5)	0,648	8,6 (8,4-9,6)	8 (7,7-8,6)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Glucemia media (mg/dl), mediana (RIC)</b>	152 (137,2-169,5)	156 (142-169,7)	0,058	185,5 (173-203)	189,5 (173,7-212,5)	0,323
<b>Desviación estándar, mediana (RIC)</b>	62 (54-72)	64 (51,5-74,2)	0,976	77,5 (65,7-95,7)	74 (63,5-92,5)	0,536
<b>Coefficiente de variación, mediana (RIC)</b>	41 (38-46)	41 (36-44,7)	0,215	40,5 (36,7-46)	39,5 (36-45)	0,121
<b>% Tiempo hipoglucemia (&lt;70 mg/dl), mediana (RIC)</b>	8 (4-12)	6,5 (4-11)	0,552	3 (2-6,2)	3 (1,7-5,2)	0,149
<b>% Tiempo en hiperglucemia (&gt;180 mg/dl), media (DT)</b>	29 (22,2-39)	33,5 (24,2-41)	<b>0,034</b>	47 (41,7-59,2)	52,5 (43,7-64)	0,081
<b>% Tiempo en rango (70-180 mg/dl), mediana (RIC)</b>	63,5 (51-68,7)	59 (49,2-67,7)	<b>0,017</b>	45 (37-53)	44 (33,5-51,2)	0,276
<b>N.º eventos de hipoglucemia % (&lt;70 mg/dl/14 días), mediana (RIC)</b>	15,5 (10-21)	13,5 (8-17,7)	<b>0,004</b>	8 (4-16,2)	8 (4-11)	0,155

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. Los valores en negrita denotan los resultados estadísticamente significativos.

### 10.2 Correlación entre el número de escaneos y tiempo bajo rango

No se observó una correlación entre el número de escaneos y el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo al inicio (coeficiente de correlación = -0,164; p=0,082) y sí una correlación negativa a los tres meses (coeficiente de correlación = -0,245; p=0,009).

En el análisis estratificado en base a la modalidad de tratamiento, en los usuarios de múltiples dosis de insulina no se observó una correlación entre el número medio de escaneos y el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo, ni basal (coeficiente de correlación =  $-0,152$ ;  $p=0,162$ ), ni a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,204$ ;  $p=0,059$ ). En los usuarios de ISCI sí se observó una correlación moderada entre el número de escaneos basal y el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo (coeficiente de correlación =  $0,338$ ;  $p=0,041$ ) y a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,591$ ;  $p=0,001$ ).

En el análisis por subgrupos en función del grado de control glucémico, en los sujetos con mal control glucémico basal no se observó una correlación entre el número medio de escaneos al día y el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo (coeficiente de correlación =  $-0,246$ ;  $p=0,136$ ), ni tampoco a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,305$ ;  $p=0,063$ ). En el subgrupo de sujetos con buen control glucémico basal no se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre el número medio de escaneos basal y el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo (coeficiente de correlación =  $-0,178$ ;  $p=0,124$ ) y se observó una correlación inversa a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,269$ ;  $p=0,019$ ).

### **10.3 Correlación entre el número de escaneos y tiempo sobre rango**

Se objetivó una correlación inversa ligera entre el número medio de escaneos y el porcentaje del tiempo por encima de rango de glucosa objetivo al inicio (coeficiente de correlación =  $-0,212$ ;  $p=0,024$ ) y una correlación inversa a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,331$ ;  $p<0,001$ ).

En el análisis estratificado en función de la modalidad de tratamiento, en los usuarios de múltiples dosis de insulina se observó una correlación inversa entre el número medio de escaneos al día y el porcentaje del tiempo por encima de rango de glucosa objetivo basal (coeficiente de correlación =  $-0,257$ ;  $p=0,017$ ) y una correlación inversa a los tres meses (coeficiente de correlación =  $-0,353$ ;  $p=0,001$ ). En los usuarios de ISCI no se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número medio de escaneos al día y el porcentaje del tiempo por encima de rango de glucosa objetivo basal (coeficiente de correlación =  $0,282$ ;  $p=0,146$ ) ni a los tres meses (coeficiente de correlación =  $0,023$ ;  $p=0,907$ ).

En el análisis por subgrupos en función de control glucémico basal, en los pacientes con mal control glucémico no se observó una correlación entre el número medio de escaneos al día basal y el porcentaje del tiempo por encima de rango de glucosa objetivo en el periodo basal (coeficiente de correlación = 0,016;  $p=0,926$ ), pero sí una correlación moderada inversa a los tres meses (coeficiente de correlación = -0,423;  $p=0,008$ ). En el subgrupo de pacientes con buen control glucémico basal, se observó una correlación negativa entre el número medio de escaneos al día basal y el porcentaje del tiempo por encima de rango de glucosa objetivo tanto en el periodo basal (coeficiente de correlación = -0,261;  $p=0,023$ ), como a los tres meses (coeficiente de correlación = -0,293;  $p=0,010$ ).

La figura 31 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día inicial, el porcentaje del tiempo en rango inicial, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo inicial y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo inicial en todos los participantes del estudio.

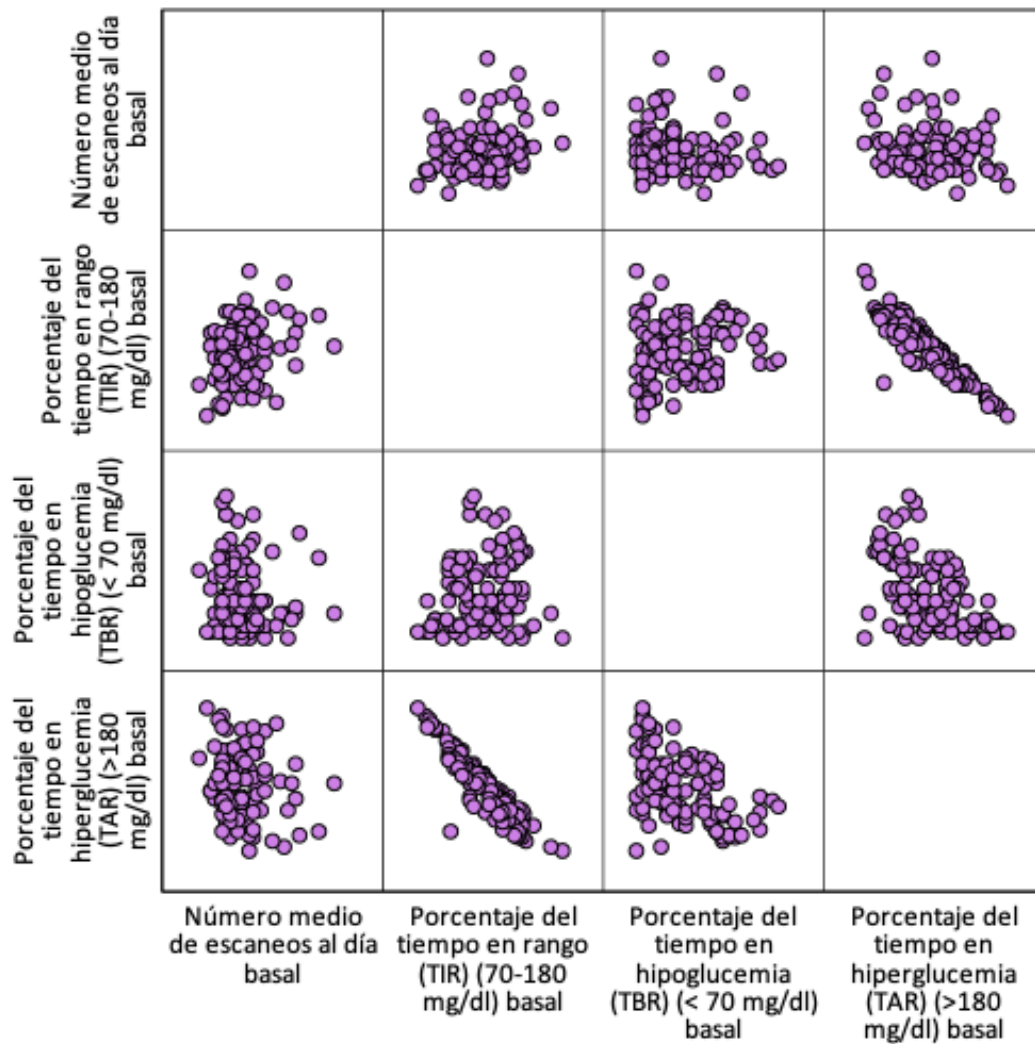


Figura 31: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en todos los sujetos.

La figura 32 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día a los tres meses, el porcentaje del tiempo en rango a los tres meses, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo a los tres meses y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo a los tres meses en todos los participantes del estudio.

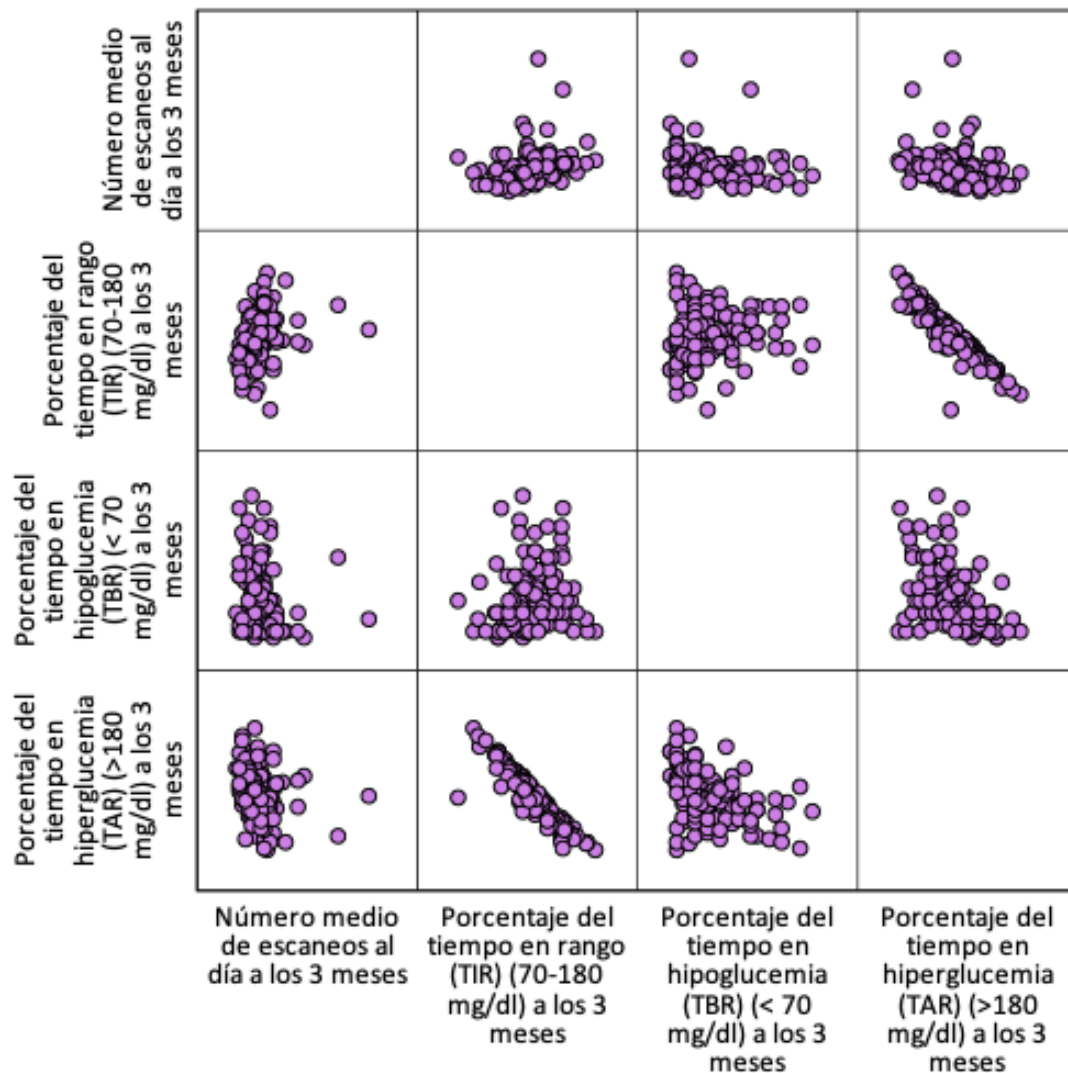


Figura 32: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en todos los sujetos.

La figura 33 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día inicial, el porcentaje del tiempo en rango inicial, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo inicial y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo inicial en los sujetos tratados con múltiples dosis de insulina.

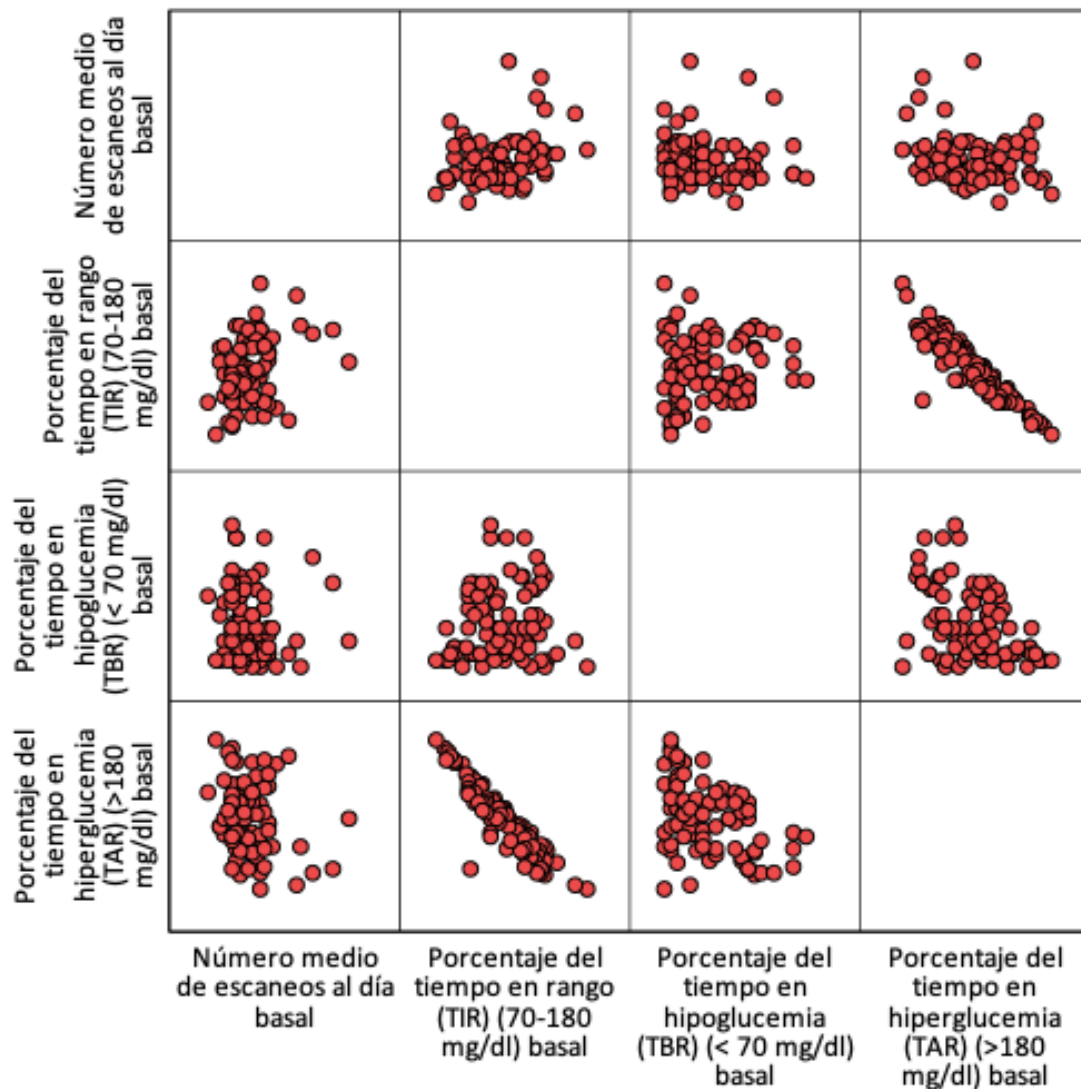


Figura 33: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos tratados con MDI.

La figura 34 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día a los 3 meses, el porcentaje del tiempo en rango a los 3 meses, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo a los 3 meses y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo a los 3 meses en los sujetos tratados con múltiples dosis de insulina.

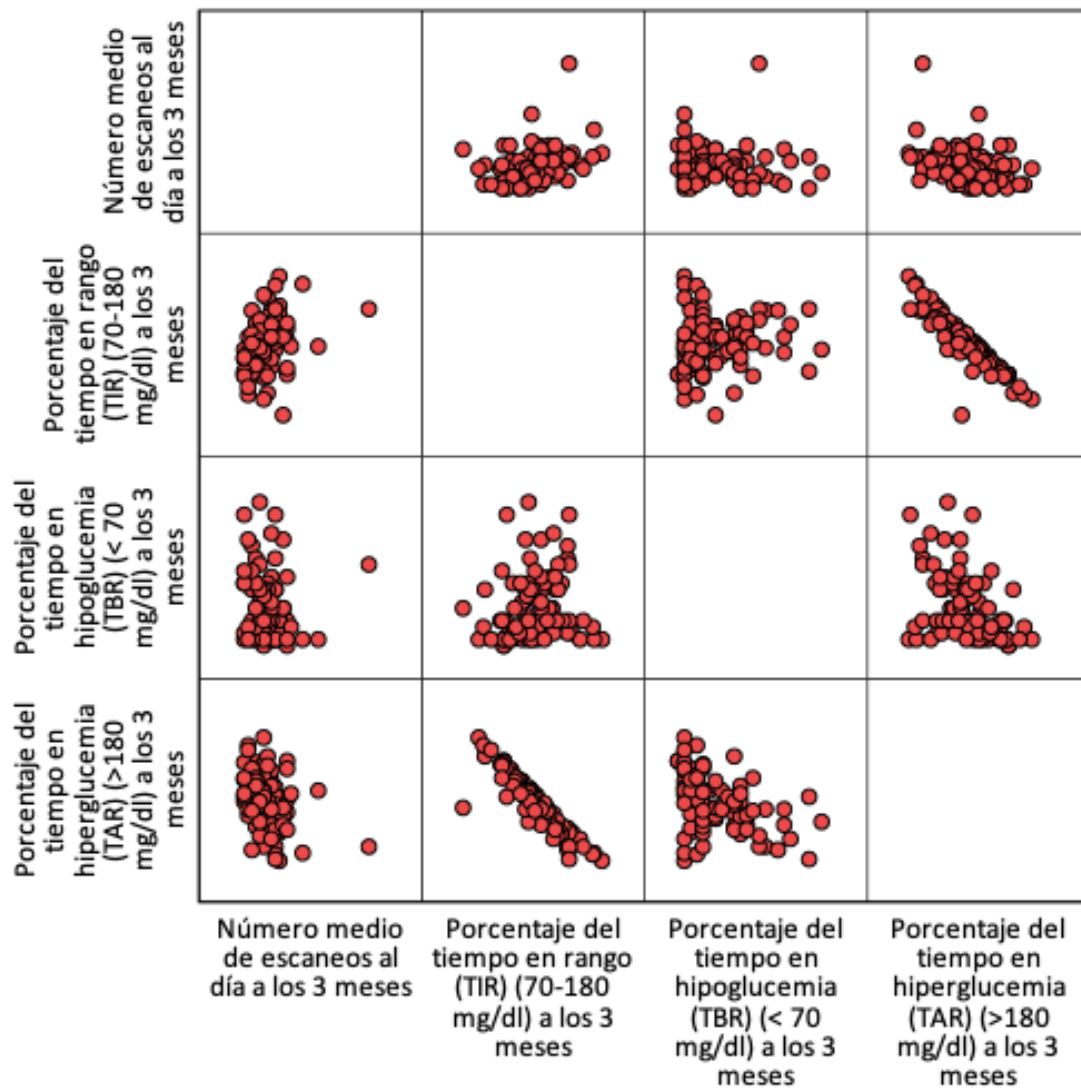


Figura 34: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos tratados con MDI.

La figura 35 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día inicial, el porcentaje del tiempo en rango, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo inicial en los sujetos tratados con ISCI.



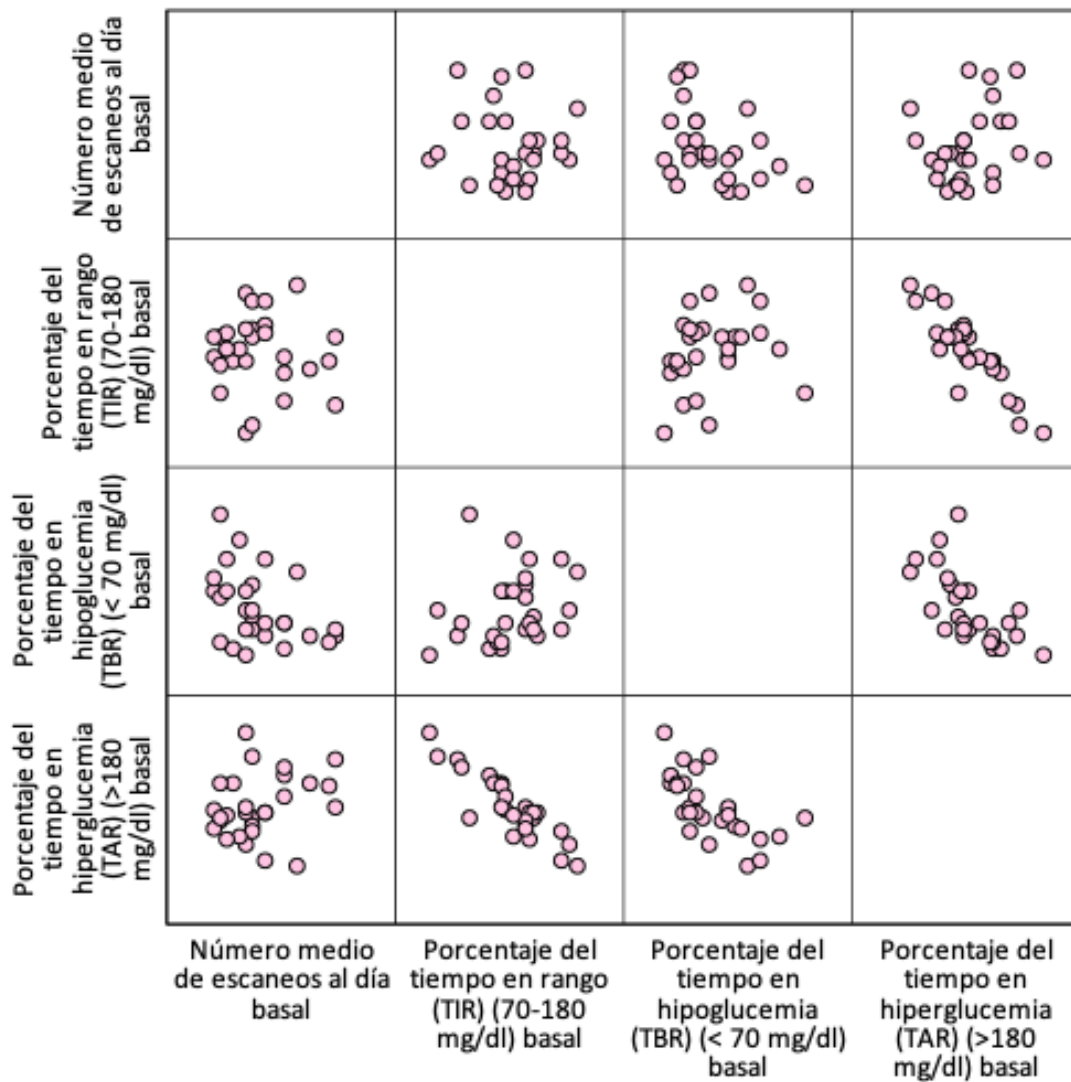


Figura 35: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos tratados con ISCI.

La figura 36 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día a los 3 meses, el porcentaje del tiempo en rango a los 3 meses, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo a los 3 meses y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo a los 3 meses en los sujetos tratados con ISCI.

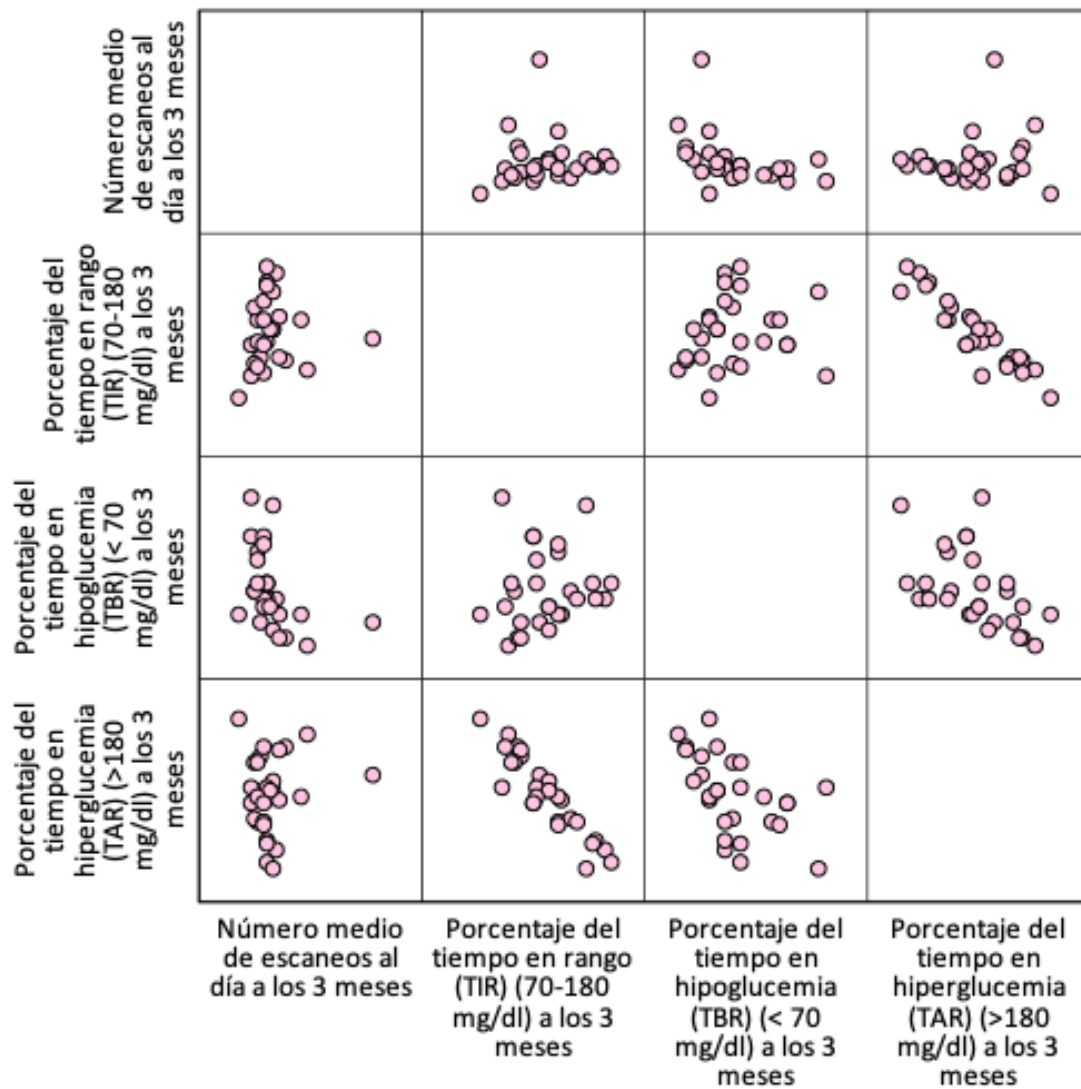


Figura 36: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos tratados con ISCI.

La figura 37 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día inicial, el porcentaje del tiempo en rango inicial, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo inicial y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo inicial en los sujetos con buen control glucémico basal.

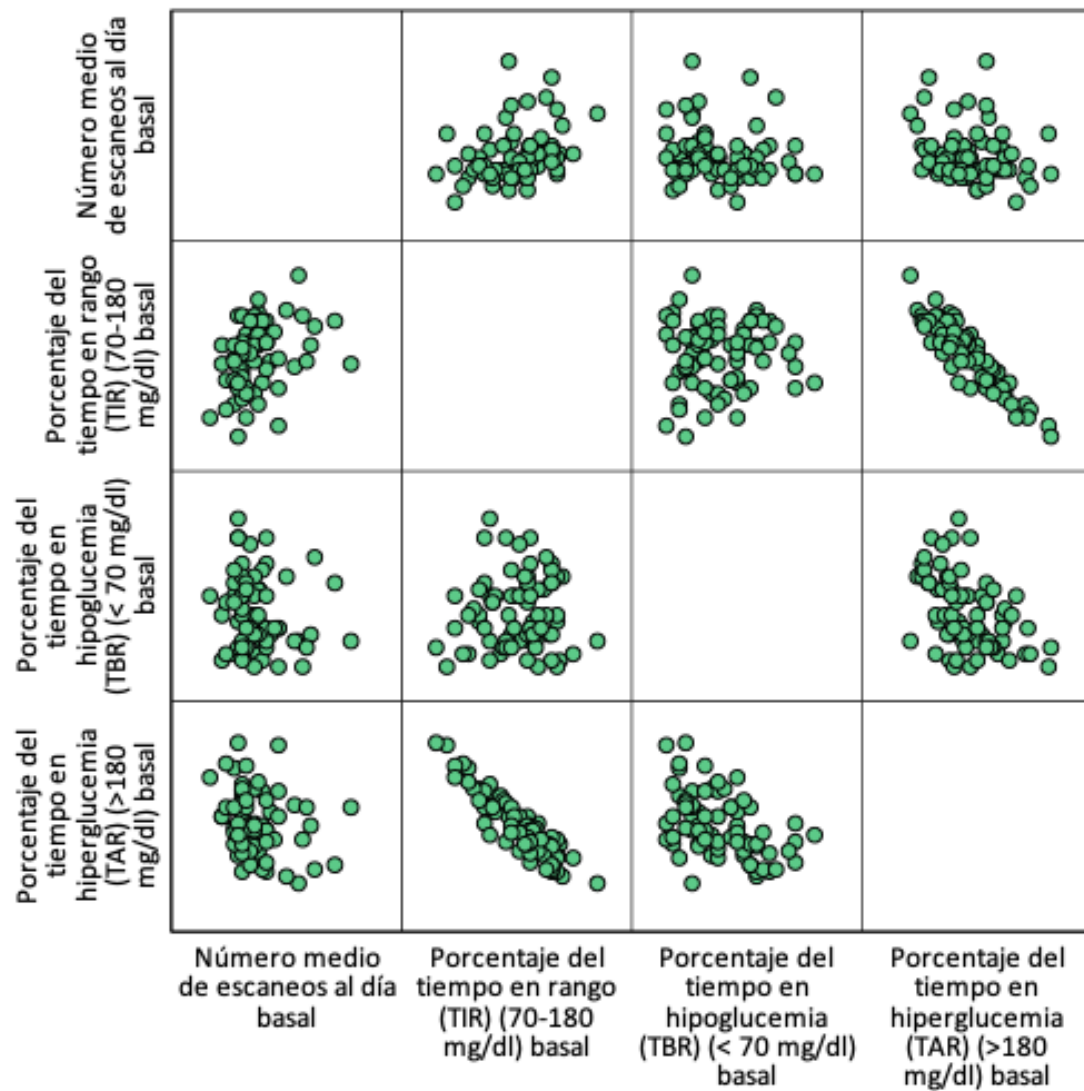


Figura 37: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos con buen control glucémico inicial.

La figura 38 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día a los 3 meses, el porcentaje del tiempo en rango a los 3 meses, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo a los 3 meses y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo a los 3 meses en los sujetos con buen control glucémico basal.

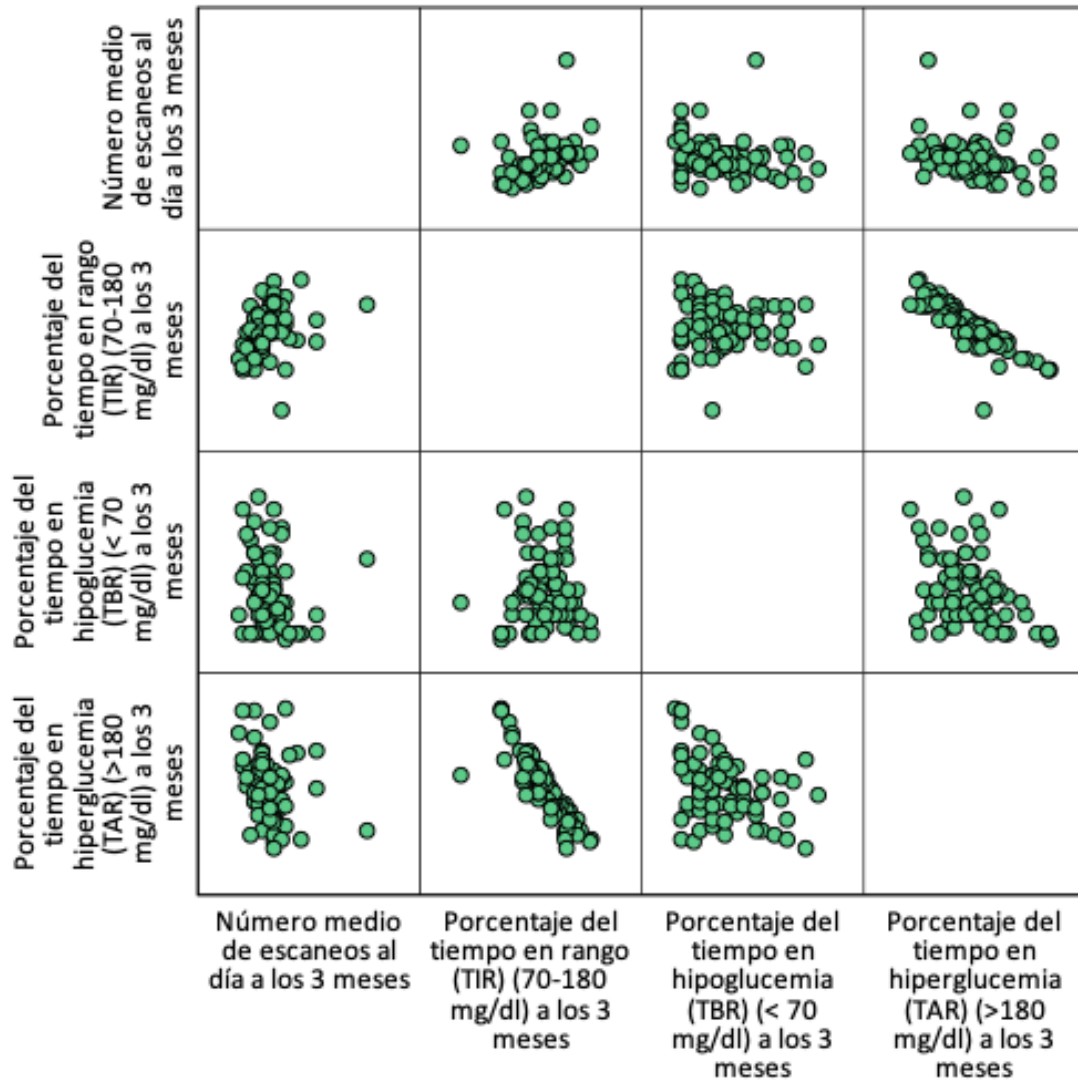


Figura 38: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos con buen control glucémico inicial.

La figura 39 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día inicial, el porcentaje del tiempo en rango inicial, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo inicial y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo inicial en los sujetos con mal control glucémico basal.

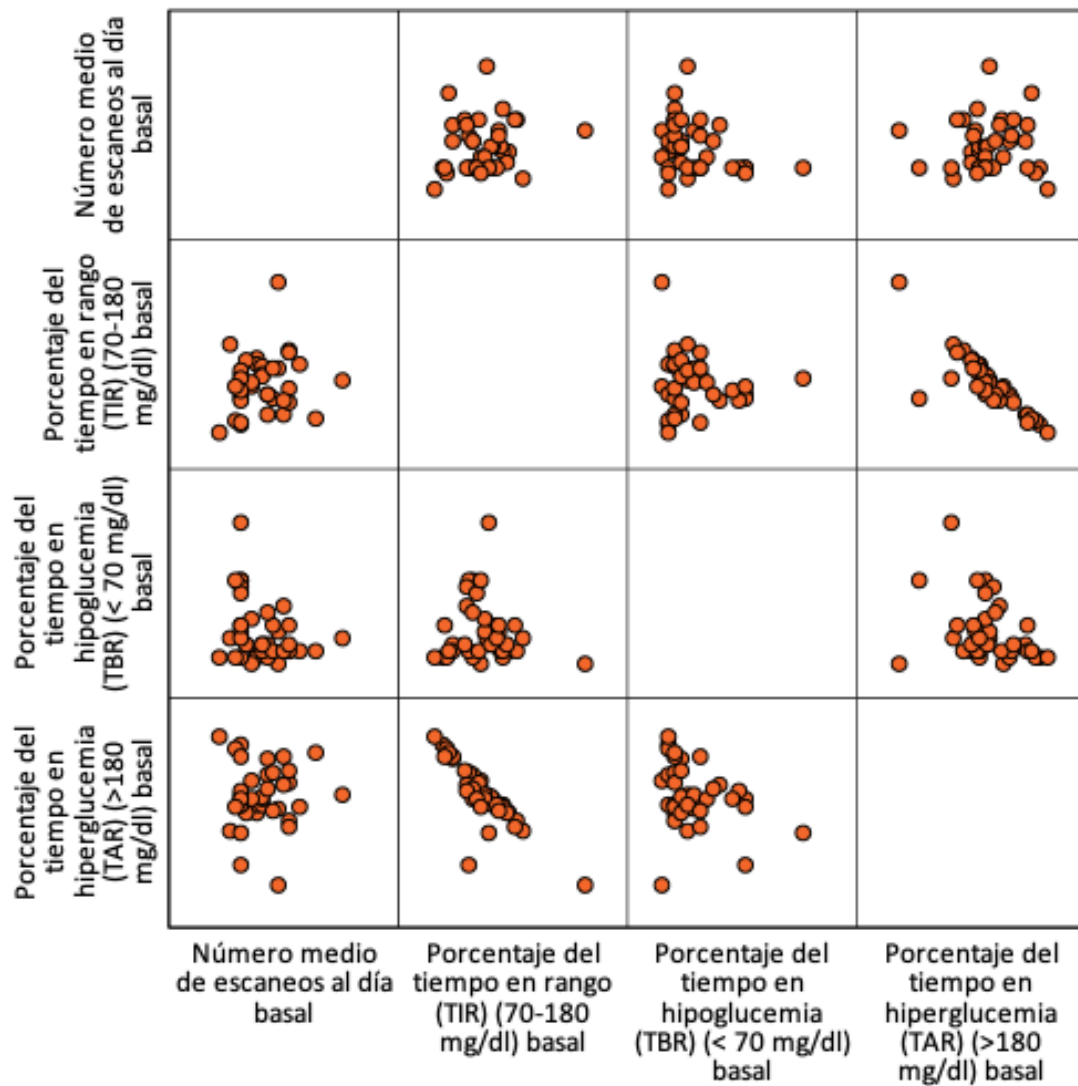


Figura 39: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables en el periodo inicial en los sujetos con mal control glucémico inicial.

La figura 40 muestra el gráfico de dispersión múltiple incluyendo la correlación entre el número medio de escaneos al día a los 3 meses, el porcentaje del tiempo en rango a los 3 meses, el porcentaje del tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo a los 3 meses y el porcentaje del tiempo por encima del rango de glucosa objetivo a los 3 meses en los sujetos con mal control glucémico basal.

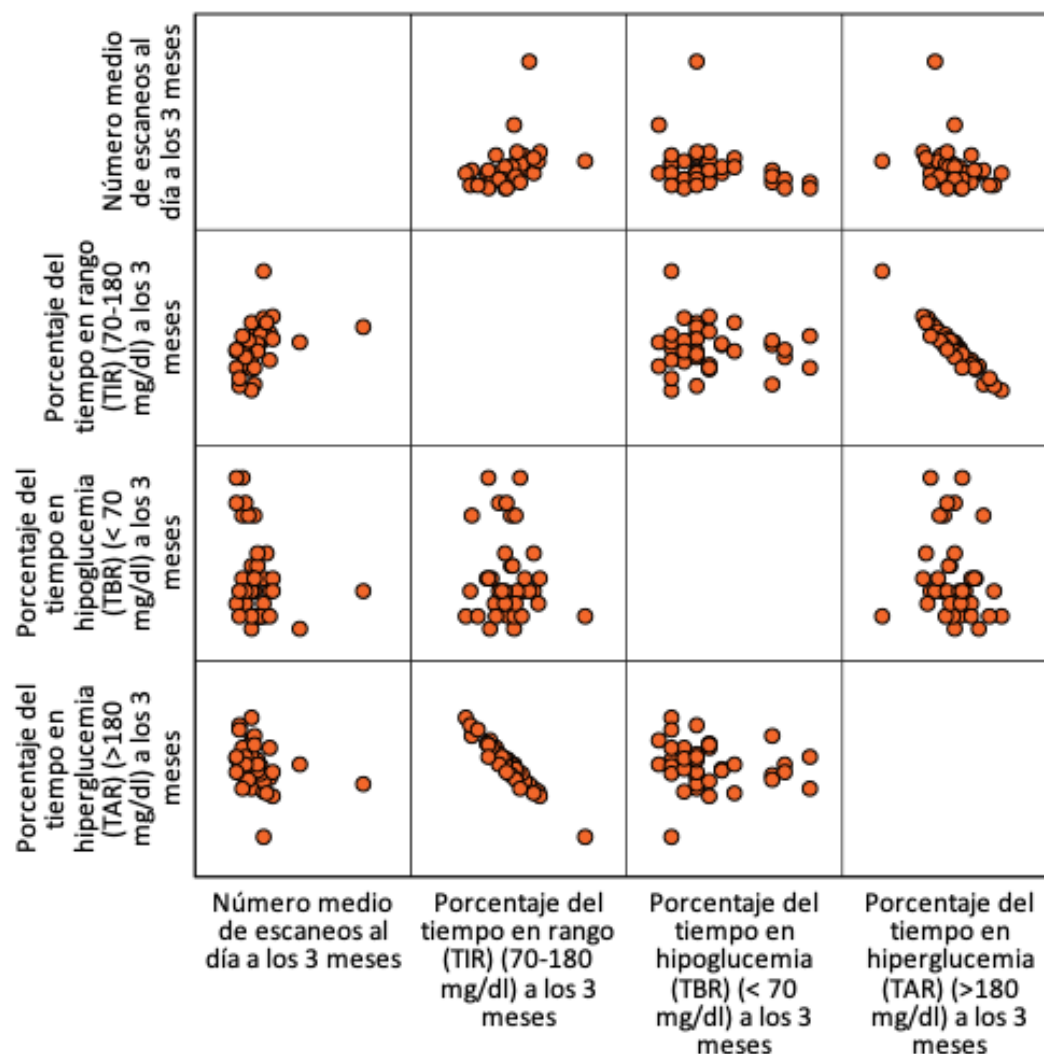


Figura 40: gráfico de dispersión múltiple de correlación entre variables a los tres meses en los sujetos con mal control glucémico inicial.

### **11. Variables asociadas con un mayor tiempo en rango basal**

En el análisis de regresión lineal univariante (tabla 21), las variables que se asociaron a un mayor tiempo en rango basal fueron un mayor número de autoanálisis diarios inicial (coeficiente de regresión (CR): 1.948; IC95%: 0.414 – 3.482, P=0.013); EVA inicial (CR: 1.805; IC95%: 0.201 – 3.409, P=0.028); puntuación total en la escala DTSSQ inicial (CR: 0.521; IC95%: 0.143 – 0.899, P=0.007); un mayor promedio de escaneos diarios al inicio (CR: 0.756; IC95%: 0.313 – 1.200, P=0.001); un mayor porcentaje de datos capturados inicial (CR: 0.234; IC95%: 0.035 – 0.433, P=0.021); un mayor número de eventos de glucemia baja inicial (CR: 0.318; IC95%: 0.022 – 0.614, P=0.035) y un mayor promedio de eventos de glucemia baja diarios iniciales (CR: 5.245; IC95%: 1.742 – 8.749, P=0.004).

Por el contrario, las variables que se asociaron a un menor tiempo en rango basal fueron el uso de múltiples dosis de insulina (CR: -6.719; IC95%: -12.852 - -0.587, P=0.032), una mayor dosis de insulina basal en el periodo basal (-0.497; IC95%: -0.760 - -0.234, P<0.001), una mayor HbA1c inicial (-6.942; IC95%: -8.602 - -5.282, P<0.001); también una puntuación mayor en la escala DQoL en los subtests S (CR: -0.335; IC95%: -0.640 - -0.029, P=0.032); I (CR: -0.297; IC95%: -0.590 - -0.003, P=0.048); PD (CR: -1.545; IC95%: -2.474 - -0.616, P=0.001) y la puntuación total del test DQoL: (CR: -0.173; IC95%: -0.302 - -0.044, P=0.009). También una mayor puntuación en la escala DDS, en los subtests A: (CR: -0.536; IC95%: -0.955 - -0.118, p=0.013) y C (CR: -0.538; IC95%: -0.915 - -0.161, P=0.006) y en la puntuación total del test DDS (CR: -0.154; IC95%: -0.280 - -0.029; p=0.017). También una mayor glucemia promedio inicial (CR: -0.397; IC95%: -0.438 - -0.357; P<0.001); un mayor porcentaje de eventos de hiperglucemia inicial (CR: -1.064; IC95%: -1.167 - -0.961, P<0.001), un mayor coeficiente de variación (CR: -0.727; IC95%: -1.098 - -0.356, P<0.001), una mayor desviación estándar inicial (CR: -0.664; IC95%: -0.745 - -0.583, P<0.001), una mayor HbA1c estimada inicial (CR: -10.676; IC95%: -11.885 - -9.467, P<0.001) y un mayor rango intercuartílico inicial (CR: -0.366; IC95%: -0.414 - -0.319, P<0.001).

Tabla 21: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociados a un mayor tiempo en rango inicial

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del intervalo de confianza</b>	<b>Extremo superior del intervalo de confianza</b>	<b>Valor P</b>
Edad	0,040	-0,177	0,257	0,716
Peso inicial	-0,004	-0,194	0,186	0,970
Talla	0,121	-0,154	0,395	0,395
IMC inicial	0,399	-0,242	1,040	0,220
TAS inicial	0,055	-0,103	0,212	0,493
TAD inicial	0,146	-0,138	0,429	0,311
FC inicial	-0,060	-0,261	0,141	0,557

Meses de evolución de la diabetes	0,011	-0,009	0,031	0,277
Uso de MDI	-6,719	-12,852	-0,587	0,032
Dosis de insulina basal inicial	-0,497	-0,760	-0,234	<0,001
Dosis de insulina rápida inicial	-0,036	-0,310	0,237	0,793
HbA1c inicial	-6,942	-8,602	-5,282	<0,001
Autoanálisis diarios inicial	1,948	0,414	3,482	0,013
Hipoglucemias totales iniciales	0,631	-0,119	1,381	0,098
Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	0,834	-0,311	1,979	0,152
EVA inicial	1,805	0,201	3,409	0,028
DQoL S inicio	-0,335	-0,640	-0,029	0,032
DQoL I inicio	-0,297	-0,590	-0,003	0,048
DQoL PS inicio	-0,290	-0,886	0,306	0,337
DQoL PD inicio	-1,545	-2,474	-0,616	0,001
DQoL total inicio	-0,173	-0,302	-0,044	0,009
DDS A inicio	-0,536	-0,955	-0,118	0,013
DDS B inicio	-0,225	-0,622	0,171	0,262
DDS C inicio	-0,538	-0,915	-0,161	0,006
DDS D inicio	-0,370	-0,972	0,232	0,225
DDS total inicio	-0,154	-0,280	-0,029	0,017
DTSQ inicio	0,521	0,143	0,899	0,007
Glucemia promedio inicio	-0,397	-0,438	-0,357	<0,001
Promedio escaneos día inicio	0,756	0,313	1,200	0,001
% Datos capturados inicio	0,234	0,035	0,433	0,021



Promedio minutos eventos glucemia baja inicio	-0,008	-0,071	0,055	0,807
Porcentaje eventos hiper inicio	-1,064	-1,167	-0,961	<0,001
CV inicio	-0,727	-1,098	-0,356	<0,001
Eventos gluc baja inicio	0,318	0,022	0,614	0,035
DS inicio	-0,664	-0,745	-0,583	<0,001
HbA1c estimado inicio	-10,676	-11,885	-9,467	<0,001
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	5,245	1,742	8,749	0,004
Rango intercuartílico inicio	-0,366	-0,414	-0,319	<0,001

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

En el análisis de regresión multivariante mediante el método introducir, incluyendo todas las variables con un valor  $P < 0,1$  (tabla 22), las variables que se mostraron una asociación estadísticamente significativa con un mayor tiempo en rango fueron la HbA1c inicial (CR: 1,019; IC95%: 0,007-2,031,  $P=0,049$ ) y una mayor desviación estándar inicial (CR: 2,237; IC95%: 1,766 – 2,708,  $P < 0,001$ ); mientras que las variables asociadas a un menor tiempo en rango inicial fueron la glucemia promedio inicial (CR: -1,221; IC95%: -1,458 - -0,0983;  $P < 0,001$ ), el coeficiente de variación inicial (CR: -3,706; IC95%: -4,431 - -2,981,  $P < 0,001$ ) y el rango intercuartílico inicial (CR: -0,232; IC95%: -0,347 - -0,116;  $P < 0,001$ ), no obstante, se observó una importante multicolinealidad en el caso de la

glucemia promedio inicial, el coeficiente de variación inicial, la desviación estándar inicial y el rango intercuartílico inicial.

Tabla 22: Análisis de regresión lineal multivariante mediante el método de introducir de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango inicial.

<b>Variable</b>	<b>Coeficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del IC95%</b>	<b>Extremo superior del IC95%</b>	<b>VIF</b>	<b>Valor P</b>
Uso de MDI	-0,543	-3,066	1,980	1,844	0,668
Dosis de insulina basal inicial	-0,053	-0,164	0,058	1,809	0,345
HbA1c inicial	1,019	0,007	2,031	2,914	0,049
Autoanálisis diarios inicial	0,142	-0,497	0,781	2,410	0,658
Hipoglucemias totales iniciales	-0,027	-0,316	0,263	1,711	0,854
EVA inicial	-0,548	-1,201	0,104	1,717	0,098
DQoL S inicio	0,028	-0,134	0,189	2,997	0,733
DQoL I inicio	-0,003	-0,131	0,124	2,053	0,958
DQoL PD inicio	0,110	-0,043	0,262	1,378	0,155
DQoL total inicio	0,001	-0,060	0,060	2,650	0,993
DDS A inicio	-0,041	-0,335	0,254	5,047	0,782
DDS C inicio	0,148	-0,222	0,519	9,544	0,426
DDS total inicio	-0,063	-0,202	0,076	11,912	0,366
DTSQ inicio	-0,013	-0,216	0,190	2,688	0,896
Glucemia promedio inicio	-1,221	-1,458	-0,983	89,289	<0,001

Promedio escaneos día inicio	0,006	-0,192	0,205	1,869	0,948
% Datos capturados inicio	-0,049	-0,138	0,040	1,856	0,276
Porcentaje eventos hiper inicio	-0,049	-0,351	0,254	19,629	0,749
CV inicio	-3,706	-4,431	-2,981	39,177	<0,001
Eventos gluc baja inicio	-0,134	-0,353	0,086	6,221	0,227
DS inicio	2,237	1,766	2,708	112,464	<0,001
HbA1c estimado inicio	0,827	-2,584	4,238	24,378	0,629
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	1,359	-1,553	4,271	7,521	0,354
Rango intercuartílico inicio	-0,232	-0,347	-0,116	20,539	<0,001

MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

El modelo de análisis de regresión multivariable con estrategia *backwards* (tabla 23) incluyó ocho variables, que explicaban un 86,9% de la variación del tiempo en rango inicial, de las cuales, las variables que mostraron un valor estadísticamente significativo fueron la puntuación en la escala DQoL total inicial (CR: 0,131; IC95%: 0,034 – 0,228,

p=0,009), la glucemia promedio inicial (CR: -0,448; IC95%: -0,504 - -0,383, p<0,001), el promedio de escaneos al día inicial (CR: 0,252; IC95%: 0,019 – 0,484, p=0,034), el coeficiente de variación inicial (CR: -0,469; IC95%: -0,781 - -0,221, p<0,001) y el número de eventos de glucemia baja iniciales (CR: -0,199; IC95%: -0,397 - -0,001; p=0,049). No se observó una multicolinealidad importante entre las variables incluidas en el modelo.

Tabla 23: Análisis de regresión lineal multivariante mediante el método *backwards* de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango inicial.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del IC95%</b>	<b>Extremo superior del IC95%</b>	<b>VIF</b>	<b>Valor P</b>
HbA1c inicial	1,221	-0,174	2,616	2,663	0,085
DQoL PD inicial	-0,616	-1,268	0,037	2,330	0,064
DQoL total inicial	0,131	0,034	0,228	2,805	0,009
DDS A inicial	-0,244	-0,504	0,017	1,902	0,066
Glucemia promedio inicial	-0,448	-0,514	-0,383	3,249	<0,001
Promedio de escaneos al día inicial	0,252	0,019	0,484	1,237	0,034
CV inicial	-0,469	-0,718	-0,221	2,220	<0,001
Eventos de gluc baja iniciales	-0,199	-0,397	-0,001	2,446	0,049

DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; CV: coeficiente de variación; gluc: glucosa.

## **12. Variables asociadas con un mayor tiempo en rango a los 3 meses**

En el análisis univariante (tabla 24), las variables que se asociaron con un mayor tiempo en rango a los tres meses fueron el número de autoanálisis diarios inicial (CR: 2,154; IC95%: 0,490 - 3,818, P=0,012), el número de hipoglucemias totales a los tres meses (CR: 0,771; IC95%: 0,254 - 1,288, P=0,004), el número de hipoglucemias no sintomáticas iniciales (CR: 1,382; IC95%: 0,146 - 2,617, P=0,029), la puntuación EVA a los 3 meses (CR: 2,180; IC95%: 0,154- 4,207, P= 0,035), la puntuación del test DTSQ inicial (CR: 0,532; IC95%: 0,111 - 0,953, P=0,014), el promedio de escaneos al día inicial (CR: 0,797; IC95%: 0,301 - 1,293; P=0,002) y el promedio de escaneos al día a los tres meses (CR: 0,828; IC95%: 0,322 - 1,335, P=0,002), el tiempo en rango en el periodo basal (CR: 0,852; IC95%: 0,718 - 0,986, P<0,001), el porcentaje de datos capturados a los tres meses (CR: 0,443; IC95%: 0,187 - 0,700, P=0,001), el número de eventos de glucosa baja a los tres meses (CR: 0,777; IC95%: 0,366 - 1,189, P<0,001) y el promedio de eventos de glucemia baja diarios a los tres meses (CR: 3,484; IC95%: 0,178 - 6,791, P=0,039). Las variables que se asociaron con un menor tiempo en rango fueron el uso de múltiples dosis de insulina (CR: -7,616; IC95%: -14,437 - -0,796, P=0,029), la dosis de insulina basal inicial (CR: -0,510; IC95%: -0,795 - -0,225, P=0,001), la dosis de insulina basal a los tres meses (CR: -0,679; IC95%: -0,967 - -0,392, P<0,001), la dosis de insulina rápida a los tres meses (CR: -0,322; IC95%: -0,622 - -0,022, P=0,036), la HbA1c inicial (CR: -6,225; IC95%: -8,262 - -4,188, P<0,001), la HbA1c a los tres meses (CR: -11,400; IC95%: -13,642 - -9,158, P<0,001), la puntuación en el test DQoL a los tres meses en las subescalas S (CR: -0,351; IC95%: -0,673 - -0,028; P=0,033) e I (CR: -0,514; IC95%: -0,813 - -0,215; P=0,001) y la puntuación DQoL total a los tres meses: (CR: -0,213; IC95%: -0,342 - -0,085; P=0,001), la puntuación en el test DDS inicial en la subescala A (CR: -0,500; IC95%: -0,969 - -0,030, P=0,037), subescala C (CR: -0,737; IC95%: -1,149 - -0,325, P=0,001) y la puntuación total en el test DDS inicial (CR: -0,178; IC95%: -0,317 - -0,038; P=0,013); la puntuación en el test DDS a los tres meses en las subescalas A (CR: -0,822; IC95%: -1,302 - -0,342, P=0,001), B (CR: -0,483; IC95%: -0,908 - -0,058, P=0,026), C (CR: -0,892; IC95%: -1,307 - -0,477, P<0,001) y D (CR: -0,928; IC95%: -1,575 - -0,281, P=0,005) y la puntuación total del test DDS (CR: -0,270; IC95%: -0,406 - -0,133,

P<0,001); la glucemia promedio inicial (CR: -0,331; IC95%: -0,402 - -0,261, P<0,001), y la glucemia promedio a los tres meses (CR: -0,394; IC95%: -0,439 - -0,348, P<0,001), el porcentaje de eventos de hiperglucemia inicial (CR: -0,886; IC95%: -1,072 - -0,701, P<0,001) y el porcentaje de eventos de hiperglucemia a los 3 meses (CR: -1,010; IC95%: -1,131 - -0,890, P<0,001), el coeficiente de variación inicial (CR: -1,005; IC95%: -1,400 - -0,611, P<0,001) y el coeficiente de variación a los tres meses (CR: -0,702; IC95%: -1,110 - -0,294, P=0,001), la desviación estándar al inicio (CR: -0,652; IC95%: -0,762 - -0,542, P<0,001) y la desviación estándar a los tres meses (CR: -0,521; IC95%: -0,635 - -0,406, P<0,001), la HbA1c estimada al inicio (CR: -9,159; IC95%: -11,119 - -7,199, P<0,001), y la HbA1c estimada a los tres meses (CR: -10,931; IC95%: -12,385 - -9,478, P<0,001), el rango intercuartílico inicial (CR: -0,359; IC95%: -0,423 - -0,296; P<0,001) y el rango intercuartílico a los tres meses (CR: -0,415; IC95%: -0,476 - -0,353, P<0,001).

Tabla 24: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociados a un mayor tiempo en rango a los tres meses.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del intervalo de confianza</b>	<b>Extremo superior del intervalo de confianza</b>	<b>Valor P</b>
Edad	0,076	-0,166	0,317	0,537
Peso inicial	-0,091	-0,302	0,120	0,393
Peso 3 meses	-0,054	-0,252	0,144	0,588
Talla	0,016	-0,290	0,322	0,919
IMC inicial	0,287	-0,430	1,003	0,430
IMC a los 3 meses	0,311	-0,381	1,003	0,375
TAS inicial	-0,024	-0,199	0,152	0,789
TAS a los 3 meses	-0,145	-0,348	0,057	0,157
TAD inicial	0,072	-0,245	0,389	0,652
TAD a los 3 meses	-0,246	-0,566	0,075	0,132
FC inicial	-0,070	-0,294	0,154	0,538
FC a los 3 meses	-0,219	-0,437	-0,001	0,049
Meses de evolución de la diabetes	0,001	-0,021	0,024	0,899

Uso de MDI	-7,616	-14,437	-0,796	0,029
Dosis de insulina basal inicial	-0,510	-0,795	-0,225	0,001
Dosis de insulina basal a los 3 meses	-0,679	-0,967	-0,392	<0,001
Dosis de insulina rápida inicial	-0,130	-0,435	0,174	0,398
Dosis de insulina rápida a los 3 meses	-0,322	-0,622	-0,022	0,036
HbA1c inicial	-6,225	-8,262	-4,188	<0,001
HbA1c a los 3 meses	-11,400	-13,642	-9,158	<0,001
Autoanálisis diarios inicial	2,154	0,490	3,818	0,012
Autoanálisis diarios a los 3 meses	-0,325	-1,508	0,858	0,587
Hipoglucemias totales iniciales	0,672	-0,147	1,491	0,107
Hipoglucemias totales a los 3 meses	0,771	0,254	1,288	0,004
Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	1,382	0,146	2,617	0,029
Hipoglucemias no sintomáticas a los 3 meses	0,195	-0,825	1,214	0,706
EVA inicial	1,059	-0,755	2,874	0,250
EVA a los 3 meses	2,180	0,154	4,207	0,035
DQoL S inicio	-0,246	-0,590	0,098	0,160
DQoL I inicio	-0,211	-0,541	0,120	0,209
DQoL PS inicio	-0,103	-0,768	0,563	0,761
DQoL PD inicio	-0,950	-2,018	0,118	0,081
DQoL total inicio	-0,118	-0,265	0,028	0,113

DQoL S a los 3 meses	-0,351	-0,673	-0,028	0,033
DQoL I a los 3 meses	-0,514	-0,813	-0,215	0,001
DQoL PS a los 3 meses	-0,372	-0,934	0,189	0,192
DQoL PD a los 3 meses	-0,152	-0,677	0,373	0,567
DQoL total a los 3 meses	-0,213	-0,342	-0,085	0,001
DDS A inicio	-0,500	-0,969	-0,030	0,037
DDS B inicio	-0,348	-0,787	0,090	0,118
DDS C inicio	-0,737	-1,149	-0,325	0,001
DDS D inicio	-0,619	-1,283	0,046	0,068
DDS total inicio	-0,178	-0,317	-0,038	0,013
DDS A a los 3 meses	-0,822	-1,302	-0,342	0,001
DDS B a los 3 meses	-0,483	-0,908	-0,058	0,026
DDS C a los 3 meses	-0,892	-1,307	-0,477	<0,001
DDS D a los 3 meses	-0,928	-1,575	-0,281	0,005
DDS total a los 3 meses	-0,270	-0,406	-0,133	<0,001
DTSQ inicio	0,532	0,111	0,953	0,014
DTSQ a los 3 meses	0,523	-0,096	1,141	0,097
Glucemia promedio inicio	-0,331	-0,402	-0,261	<0,001
Glucemia promedio a los 3 meses	-0,394	-0,439	-0,348	<0,001
Promedio escaneos día inicio	0,797	0,301	1,293	0,002



Promedio escaneos día a los 3 meses	0,828	0,322	1,335	0,002
Tiempo en rango inicial	0,852	0,718	0,986	<0,001
% Datos capturados inicio	0,164	-0,060	0,389	0,150
% Datos capturados a los 3 meses	0,443	0,187	0,700	0,001
Promedio minutos eventos glucemia baja inicio	-0,007	-0,077	0,064	0,847
Promedio minutos eventos glucemia baja a los 3 meses	-0,016	-0,087	0,054	0,644
Porcentaje eventos hiper inicio	-0,886	-1,072	-0,701	<0,001
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	-1,010	-1,131	-0,890	<0,001
CV inicio	-1,005	-1,400	-0,611	<0,001
CV a los 3 meses	-0,702	-1,110	-0,294	0,001
Eventos gluc baja inicio	0,174	-0,160	0,509	0,305
Eventos gluc baja a los 3 meses	0,777	0,366	1,189	<0,001
DS inicio	-0,652	-0,762	-0,542	<0,001
DS a los 3 meses	-0,521	-0,635	-0,406	<0,001
HbA1c estimado inicio	-9,159	-11,119	-7,199	<0,001
HbA1c estimado a los 3 meses	-10,931	-12,385	-9,478	<0,001
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	2,303	-1,702	6,309	0,257

Promedio eventos glucemia baja diario a los 3 meses	3,484	0,178	6,791	0,039
Rango intercuartílico inicio	-0,359	-0,423	-0,296	<0,001
Rango intercuartílico a los 3 meses	-0,415	-0,476	-0,353	<0,001

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

En el análisis multivariable mediante el método introducir, incluyendo todas las variables con un valor  $P < 0,1$  del análisis univariable (tabla 25), las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con un mayor tiempo en rango fueron la puntuación EVA a los tres meses (CR: 1,223; IC95%: 0,010 - 2,437,  $P=0,048$ ), el tiempo en rango inicial (CR: 0,466; IC95%: 0,042 - 0,889,  $P=0,032$ ); mientras que la glucemia promedio en los tres meses previos se asoció a un menor tiempo en rango (CR: -0,566; IC95%: -0,904 - -0,227,  $P=0,002$ ).

Tabla 25: Análisis de regresión lineal multivariante mediante método de introducir de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango a los tres meses.

Variable	Coefficiente de regresión	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%	VIF	Valor P
FC a los 3 meses	-0,072	-0,172	0,028	1,793	0,150
Uso de MDI	0,673	-3,050	4,397	2,878	0,716
Dosis de insulina basal inicial	0,041	-0,450	0,533	25,669	0,866

Dosis de insulina basal a los 3 meses	-0,005	-0,535	0,525	27,877	0,984
Dosis de insulina rápida a los 3 meses	0,053	-0,106	0,212	2,392	0,506
HbA1c inicial	0,926	-0,872	2,724	4,966	0,303
HbA1c a los 3 meses	-0,874	-4,028	2,281	10,145	0,577
Autoanálisis diarios inicial	-0,153	-1,075	0,769	3,549	0,739
Hipoglucemias totales a los 3 meses	-0,129	-0,448	0,190	3,253	0,418
Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	0,123	-0,441	0,687	2,241	0,662
EVA a los 3 meses	1,223	0,010	2,437	3,788	0,048
DQoL PD inicial	0,206	-0,472	0,884	3,666	0,541
DQoL S a los 3 meses	-0,042	-0,441	0,358	15,857	0,834
DQoL I a los 3 meses	0,170	-0,223	0,562	15,824	0,386
DQoL total a los 3 meses	-0,014	-0,282	0,254	41,502	0,919
DDS A inicial	0,001	-0,565	0,567	14,125	0,998
DDS C inicial	-0,035	-0,839	0,769	33,150	0,930
DDS D inicial	-0,050	-0,842	0,741	10,939	0,898
DDS total inicial	0,058	-0,368	0,483	78,154	0,785
DDS A a los 3 meses	0,099	-0,394	0,592	9,854	0,685
DDS B a los 3 meses	0,043	-0,478	0,564	14,042	0,868
DDS C a los 3 meses	-0,088	-0,609	0,433	13,730	0,734
DDS D a los 3 meses	0,107	-0,450	0,663	6,194	0,700
DDS total a los 3 meses	-0,044	-0,339	0,251	39,088	0,764
DTSQ inicial	0,053	-0,192	0,298	2,962	0,664
DTSQ a los 3 meses	0,066	-0,312	0,444	3,482	0,725

Glucemia promedio inicio	-0,119	-0,692	0,454	307,248	0,675
Glucemia promedio a los 3 meses	-0,566	-0,904	-0,227	114,351	0,002
Promedio escaneos día inicio	0,129	-0,234	0,491	4,494	0,476
Promedio escaneos día a los 3 meses	-0,206	-0,653	0,241	6,141	0,356
Tiempo en rango inicial	0,466	0,042	0,889	37,196	0,032
% Datos capturados a los 3 meses	0,182	-0,064	0,428	3,174	0,142
Porcentaje eventos hiper inicio	0,166	-0,336	0,667	30,868	0,507
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	0,459	-0,223	1,141	63,861	0,181
CV inicio	-0,717	-2,462	1,028	154,559	0,410
CV a los 3 meses	0,203	-0,401	0,806	19,186	0,499
Eventos gluc baja a los 3 meses	-0,344	-0,787	0,098	8,906	0,123
DS inicio	0,556	-0,505	1,617	361,111	0,295
DS a los 3 meses	-0,082	-0,205	0,040	5,489	0,182
HbA1c estimado inicio	1,151	-3,712	6,014	31,009	0,634
HbA1c estimado a los 3 meses	2,540	-2,370	7,450	28,693	0,301
Promedio eventos glucemia baja diario a los 3 meses	1,096	-0,549	2,742	2,563	0,185
Rango intercuartílico inicio	-0,035	-0,225	0,155	36,798	0,711

Rango intercuartílico a los 3 meses	-0,168	-0,356	0,021	26,745	0,079
-------------------------------------	--------	--------	-------	--------	-------

FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

En el análisis multivariable incluyendo todas las variables con un valor  $P < 0,1$  del análisis univariable, mediante el método *backward* (tabla 26), se seleccionaron 13 variables que explicaban un 93,7% de la variación del tiempo en rango, de las que 11 mostraron una asociación estadísticamente significativa con el tiempo en rango. En este modelo, la glucemia promedio a los tres meses, el porcentaje de eventos de hiperglucemia, la desviación estándar inicial, la HbA1c estimada a los tres meses y el rango intercuartílico mostraron una multicolinealidad importante (factor de inflación de la varianza  $> 5$ ).

Tabla 26: Análisis de regresión lineal multivariante mediante método *backward* de las variables asociadas a un mayor tiempo en rango a los tres meses.

Variable	Coefficiente de regresión	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%	VIF	Valor P
FC a los 3 meses	-0,069	-0,134	-0,004	1,125	0,039
EVA a los 3 meses	1,064	0,497	1,631	1,224	$< 0,001$
DQoL I a los 3 meses	0,093	-0,009	0,194	1,566	0,072
Glucemia promedio a los 3 meses	-0,614	-0,769	-0,459	35,679	$< 0,001$
Tiempo en rango inicial	0,476	0,352	0,600	4,713	$< 0,001$
% Datos capturados a los 3 meses	0,144	0,018	0,271	1,242	0,026
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	0,497	0,161	0,833	22,908	0,004
CV inicio	-0,546	-0,785	-0,307	4,286	$< 0,001$

Eventos gluc baja a los 3 meses	-0,289	-0,518	-0,061	3,522	0,014
DS inicio	0,431	0,287	0,575	9,828	<0,001
DS a los 3 meses	-0,060	-0,129	0,010	2,595	0,090
HbA1c estimado a los 3 meses	3,052	0,273	5,831	13,603	0,032
Rango intercuartílico a los 3 meses	-0,108	-0,202	-0,013	9,988	0,026

FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

### **13. Variables asociadas con la puntuación en la escala DTSQ a los tres meses**

En el análisis de regresión univariante (tabla 27), las variables que se asociaron con una mayor puntuación en la escala DTSQ a los tres meses fueron el peso inicial (CR: 0,071; IC95%: 0,009 – 0,133, p=0,025), el IMC inicial (CR: 0,240; IC95%: 0,030 – 0,450, p=0,026), la EVA inicial (CR: 0,619; IC95%: 0,088 – 1,149, p=0,023), y a los tres meses (CR: 1,196; IC95%: 0,620 – 1,772, p<0,001), la puntuación DTSQ inicial (CR: 0,267; IC95%: 0,149 – 0,386, p<0,001), el tiempo en rango inicial (CR: 0,077; IC95%: 0,016 – 0,137, p=0,014), el promedio en minutos de eventos de glucemia baja inicial (CR: 0,024; IC95%: 0,004 – 0,045, p=0,020), el tiempo bajo rango inicial (CR: 0,231; IC95%: 0,073 – 0,389, p=0,004) y a los tres meses (Cr: 0,204; IC95%: 0,036 – 0,373, p=0,018), los eventos de glucemia baja iniciales (CR: 0,151; IC95%: 0,054 – 0,247, p=0,002) y a los tres meses (CR: 0,197; IC95%: 0,072 – 0,322, p=0,002), y el promedio de eventos de glucemia baja diario al inicio (CR: 1,478; IC95%: 0,302 – 2,654, p=0,014). Las variables que se asociaron a una menor puntuación en la escala DTSQ a los tres meses fueron el uso de múltiples dosis de insulina (CR: -3,104; IC95%: -5,104 - -1,104, p=0,003), la HbA1c inicial (CR: -1,121; IC95%: -1790 - -0,451, p=0,001), la puntuación en la escala DQoL basal en todos los subtests y la puntuación total (CR: -0,105; IC95%: -0,145 - -0,065, p<0,001), la puntuación en la escala DQoL a los tres meses en las escalas S, I, PS y total (CR: -0,101; IC95%: -0,137 - -0,066, p<0,001), la puntuación en el test DDS subtest A inicial (CR: -0,248; IC95%: -0,383 - -0,112, p<0,001), y a los tres meses (CR: -0,231; IC95%: -0,375 - -0,086, p=0,002), la glucemia promedio inicial (CR: -0,046;

IC95%: -0,072 - -0,019, p=0,001) y a los tres meses (CR: -0,027; IC95%: -0,053 - -0,002, p=0,035), el tiempo sobre rango inicial (CR: -0,086; IC95%: -0,138 - -0,033, p=0,002) y a los tres meses (CR: -0,068; IC95%: -0,119 - -0,016, p=0,011), el porcentaje de eventos de hiperglucemia inicial (CR: -0,102; IC95%: -0,175 - -0,030, p=0,006), la HbA1c estimada inicial (CR: -1,093; IC95%: -1,851 - -0,335, p=0,005) y a los tres meses (CR: -0,829; IC95%: -1,567 - -0,091, p=0,028).

Tabla 27: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DTSQ a los tres meses.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del IC95%</b>	<b>Extremo superior del IC95%</b>	<b>Valor P</b>
Edad	-0,065	-0,136	0,007	0,076
Peso inicial	0,071	0,009	0,133	0,025
Peso 3 meses	0,053	-0,006	0,111	0,077
Talla	-0,011	-0,103	0,080	0,807
IMC inicial	0,240	0,030	0,450	0,026
IMC a los 3 meses	0,194	-0,010	0,399	0,062
TAS inicial	-0,010	-0,062	0,043	0,718
TAS a los 3 meses	-0,008	-0,069	0,053	0,790
TAD inicial	0,058	-0,036	0,152	0,224
TAD a los 3 meses	-0,017	-0,114	0,080	0,725
FC inicial	0,014	-0,052	0,080	0,678
FC a los 3 meses	0,030	-0,036	0,097	0,365
Meses de evolución de la diabetes	-0,002	-0,009	0,005	0,564
Uso de MDI	-3,104	-5,104	-1,104	0,003

Dosis de insulina basal inicial	0,022	-0,073	0,116	0,652
Dosis de insulina basal a los 3 meses	0,019	-0,075	0,113	0,684
Dosis de insulina rápida inicial	0,045	-0,046	0,135	0,329
Dosis de insulina rápida a los 3 meses	0,012	-0,079	0,104	0,792
HbA1c inicial	-1,121	-1,790	-0,451	0,001
HbA1c a los 3 meses	-0,756	-1,667	0,155	0,103
Autoanálisis diarios inicial	0,318	-0,178	0,814	0,206
Autoanálisis diarios a los 3 meses	0,250	-0,126	0,627	0,190
Hipoglucemias totales iniciales	0,067	-0,173	0,306	0,582
Hipoglucemias totales a los 3 meses	0,104	-0,060	0,268	0,211
Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	0,056	-0,327	0,438	0,773



Hipoglucemias no sintomáticas a los 3 meses	-0,020	-0,327	0,287	0,898
EVA inicial	0,619	0,088	1,149	0,023
EVA a los 3 meses	1,196	0,620	1,772	<0,001
DQoL S inicio	-0,252	-0,344	-0,159	<0,001
DQoL I inicio	-0,191	-0,284	-0,099	<0,001
DQoL PS inicio	-0,261	-0,454	-0,068	0,009
DQoL PD inicio	-0,478	-0,789	-0,167	0,003
DQoL total inicio	-0,105	-0,145	-0,065	<0,001
DQoL S a los 3 meses	-0,258	-0,344	-0,172	<0,001
DQoL I a los 3 meses	-0,208	-0,293	-0,122	<0,001
DQoL PS a los 3 meses	-0,222	-0,386	-0,058	0,008
DQoL PD a los 3 meses	-0,107	-0,263	0,049	0,177
DQoL total a los 3 meses	-0,101	-0,137	-0,066	<0,001
DDS A inicio	-0,248	-0,383	-0,112	<0,001
DDS B inicio	0,047	-0,085	0,180	0,479
DDS C inicio	-0,036	-0,165	0,094	0,587
DDS D inicio	0,041	-0,160	0,242	0,688
DDS total inicio	-0,022	-0,064	0,021	0,317

DDS A a los 3 meses	-0,231	-0,375	-0,086	0,002
DDS B a los 3 meses	0,013	-0,117	0,143	0,842
DDS C a los 3 meses	-0,099	-0,231	0,034	0,143
DDS D a los 3 meses	-0,047	-0,247	0,153	0,644
DDS total a los 3 meses	-0,028	-0,071	0,015	0,196
DTSQ inicio	0,267	0,149	0,386	<0,001
Glucemia promedio inicio	-0,046	-0,072	-0,019	0,001
Glucemia promedio a los 3 meses	-0,027	-0,053	-0,002	0,035
Promedio escaneos día inicio	0,009	-0,146	0,164	0,908
Promedio escaneos día a los 3 meses	-0,044	-0,202	0,114	0,580
Tiempo en rango inicial	0,077	0,016	0,137	0,014
Tiempo en rango a los 3 meses	0,047	-0,009	0,102	0,097
% Datos capturados inicio	0,044	-0,023	0,112	0,195
% Datos capturados a los 3 meses	-0,003	-0,084	0,077	0,934

Promedio minutos eventos glucemia baja inicio	0,024	0,004	0,045	0,020
Promedio minutos eventos glucemia baja a los 3 meses	0,017	-0,004	0,038	0,107
Tiempo bajo rango inicio	0,231	0,073	0,389	0,004
Tiempo bajo rango a los 3 meses	0,204	0,036	0,373	0,018
Tiempo sobre rango inicio	-0,086	-0,138	-0,033	0,002
Tiempo sobre rango a los 3 meses	-0,068	-0,119	-0,016	0,011
Porcentaje eventos hiper inicio	-0,102	-0,175	-0,030	0,006
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	-0,058	-0,124	0,008	0,084
CV inicio	0,108	-0,022	0,237	0,103
CV a los 3 meses	0,096	-0,031	0,223	0,136
Eventos gluc baja inicio	0,151	0,054	0,247	0,002
Eventos gluc baja a los 3 meses	0,197	0,072	0,322	0,002

DS inicio	-0,032	-0,081	0,017	0,198
DS a los 3 meses	-0,017	-0,062	0,027	0,443
HbA1c estimado inicio	-1,093	-1,851	-0,335	0,005
HbA1c estimado a los 3 meses	-0,829	-1,567	-0,091	0,028
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	1,478	0,302	2,654	0,014
Promedio eventos glucemia baja diario a los 3 meses	0,517	-0,485	1,520	0,309
Rango intercuartílico inicio	-0,015	-0,042	0,013	0,293
Rango intercuartílico a los 3 meses	-0,006	-0,036	0,023	0,672

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

El análisis de regresión multivariante mediante la estrategia *backwards* (tabla 28), incluyó siete variables, que explicaban un 42,4% de la variación de la prueba DTSQ a los tres meses, de las cuales, siete de ellas mostraron una asociación estadísticamente

significativa. La glucemia promedio a los tres meses y el tiempo sobre rango a los tres meses mostraron una multicolinealidad importante (VIF >10).

Tabla 28: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DTSQ a los tres meses.

Variable	Coefficiente de regresión	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%	VIF	Valor P
IMC Inicial	0,350	0,181	0,519	1,057	0,000
EVA a los 3 meses	0,556	0,038	1,073	1,168	0,036
DQoL S inicial	-0,183	-0,289	-0,078	1,760	0,001
Puntuación DDS 3 meses	-0,051	-0,095	-0,008	1,992	0,021
Glucemia promedio a los 3 meses	0,072	0,004	0,140	11,448	0,038
Promedio de minutos de eventos de glucosa baja iniciales	0,026	0,009	0,042	1,030	0,002
% sobre objetivo a los 3 meses	-0,138	-0,278	0,002	11,562	0,053

IMC: índice de masa corporal; EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”.

#### **14. Variables asociadas a la puntuación en la escala DQoL a los 3 meses**

En el análisis de regresión univariante (tabla 29), las variables que se asociaron con una mayor puntuación en la escala DQoL a los tres meses fueron la edad (CR: 0,457; IC95%: 0,131-0,783,  $p=0,006$ ), la HbA1c inicial (CR: 6,520; IC95%: 3,492-9,548,  $p<0,001$ ) y la HbA1c a los 3 meses (CR: 11,509; IC95%: 7,780-15,238,  $p<0,001$ ), la puntuación todas las subescalas del test DQoL inicial y la puntuación total DQoL (CR: 0,846; IC95%: 0,714-0,978,  $p<0,001$ ), la puntuación en todas las subescalas del test DQoL a los tres meses, la puntuación inicial en el test DDS en la subescala A (CR: 2,036; IC95%: 1,489 – 2,582,  $p<0,001$ ) y en la subescala C (CR: 1,082; IC95%: 0,512 – 1,651,  $p<0,001$ ), y la puntuación DDS total inicial (CR: 0,391; IC95%: 0,205 – 0,577,  $p<0,001$ ), la puntuación en la escala DDS a los tres meses en la subescala A (CR: 1,973; IC95%: 1,377 – 2,569,  $p<0,001$ ), en la subescala C (CR: 0,987; IC95%: 0,393 – 1,581,  $p=0,001$ ) y en la subescala D (CR: 0,947; IC95%: 0,032 – 1,862,  $p=0,043$ ), y la puntuación DDS total a los tres meses (CR: 0,342; IC95%: 0,150 – 0,534,  $p=0,001$ ), la glucemia promedio inicial (CR: 0,294; IC95%: 0,175 – 0,413,  $p<0,001$ ) y a los tres meses (CR: 0,276; IC95%: 0,167 – 0,385,  $p<0,001$ ), el tiempo sobre rango inicial (CR: 0,591; IC95%: 0,359 – 0,823,  $p<0,001$ ) y a los tres meses (CR: 0,407; IC95%: 0,192 – 0,623,  $p<0,001$ ), el porcentaje de eventos de hiperglucemia inicial (CR: 0,613; IC95%: 0,285 – 0,941,  $p<0,001$ ), y a los tres meses (CR: 0,603; IC95%: 0,311 – 0,894,  $p<0,001$ ), la desviación estándar inicial (CR: 0,376; IC95%: 0,158 – 0,595,  $p=0,001$ ), la HbA1c estimada basal (CR: 7,405; IC95%: 4,031 – 10,778,  $p<0,001$ ) y a los tres meses (CR: 7,830; IC95%: 4,636 – 11,024,  $p<0,001$ ), el rango intercuartílico inicial (CR: 0,189; IC95%: 0,065 – 0,314,  $p=0,003$ ) y a los tres meses (CR: 0,169; IC95%: 0,035 – 0,303,  $p=0,014$ ).

Las variables que se asociaron a una menor puntuación en la escala DQoL a los tres meses (tabla 29) fueron el número de autoanálisis diarios a los tres meses (CR: -1,907; IC95%: -3,560 - -0,255,  $p=0,024$ ), el número de hipoglucemias totales a los tres meses (CR: -1,226; IC95%: -1,950 - -0,502,  $p=0,001$ ), la puntuación EVA a los tres meses (CR: -4,443; IC95%: -7,196 - -1,689,  $p=0,002$ ), la puntuación en el test DTSQ inicial (CR: -1,284; IC95%: -1,838 - -0,730,  $p<0,002$ ) y a los tres meses (CR: -2,193; IC95%: -2,961 - -1,424,  $p<0,001$ ), el tiempo en rango inicial (CR: -0,544; IC95%: -0,815 - -0,272,  $p<0,001$ ), y a los 3 meses (CR: -0,446; IC95%: -0,672- -0,221,  $p<0,001$ ), el tiempo bajo rango inicial (CR: -0,961; IC95%: -1,702 - -0,220,  $p=0,012$ ) y a los 3 meses (CR: -0,828; IC95%: -1,554 - -0,102,  $p=0,026$ ), los eventos de glucemia baja iniciales (CR: -0,712; IC95%: -

1,160 - -0,263, p=0,002) y a los tres meses (CR: -1,352; IC95%: -1,904 - -0,800, p<0,001), el promedio de eventos de glucemia baja diarios inicial (CR: -8,078; IC95%: -13,491 - -2,666, p=0,004) y a los tres meses (CR: -6,256; IC95%: -10,797 - -1,716, p=0,007).

Tabla 29: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DQoL a los tres meses.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del IC95%</b>	<b>Extremo superior del IC95%</b>	<b>Valor P</b>
Edad	0,457	0,131	0,783	0,006
Peso inicial	-0,033	-0,327	0,261	0,825
Peso 3 meses	0,022	-0,254	0,298	0,872
Talla	-0,072	-0,498	0,354	0,739
IMC inicial	0,269	-0,729	1,267	0,595
IMC a los 3 meses	0,385	-0,578	1,348	0,430
TAS inicial	0,079	-0,165	0,322	0,524
TAS a los 3 meses	0,090	-0,193	0,373	0,530
TAD inicial	-0,225	-0,665	0,214	0,312
TAD a los 3 meses	0,078	-0,373	0,528	0,733
FC inicial	0,125	-0,184	0,434	0,425
FC a los 3 meses	-0,063	-0,374	0,249	0,690
Meses de evolución de la diabetes	0,012	-0,020	0,043	0,462
Uso de MDI	5,982	-3,647	15,611	0,221
Dosis de insulina basal inicial	0,227	-0,208	0,662	0,303

Dosis de insulina basal a los 3 meses	0,201	-0,235	0,637	0,364
Dosis de insulina rápida inicial	0,026	-0,401	0,452	0,906
Dosis de insulina rápida a los 3 meses	0,108	-0,317	0,533	0,614
HbA1c inicial	6,520	3,492	9,548	<0,001
HbA1c a los 3 meses	11,509	7,780	15,238	<0,001
Autoanálisis diarios inicial	-1,306	-3,729	1,116	0,287
Autoanálisis diarios a los 3 meses	-1,907	-3,560	-0,255	0,024
Hipoglucemias totales iniciales	0,113	-1,020	1,245	0,844
Hipoglucemias totales a los 3 meses	-1,226	-1,950	-0,502	0,001
Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	-0,484	-2,257	1,288	0,589
Hipoglucemias no sintomáticas a los 3 meses	-0,164	-1,582	1,253	0,819
EVA inicial	-1,999	-4,497	0,498	0,115



EVA a los 3 meses	-4,443	-7,196	-1,689	0,002
DQoL S inicio	1,613	1,237	1,990	<0,001
DQoL I inicio	1,565	1,206	1,923	<0,001
DQoL PS inicio	2,964	2,222	3,706	<0,001
DQoL PD inicio	4,802	3,594	6,010	<0,001
DQoL total inicio	0,846	0,714	0,978	<0,001
DQoL S a los 3 meses	2,060	1,813	2,307	<0,001
DQoL I a los 3 meses	2,022	1,804	2,241	<0,001
DQoL PS a los 3 meses	2,986	2,433	3,540	<0,001
DQoL PD a los 3 meses	1,416	0,735	2,098	<0,001
DDS A inicio	2,036	1,489	2,582	<0,001
DDS B inicio	0,408	-0,204	1,021	0,189
DDS C inicio	1,082	0,512	1,651	<0,001
DDS D inicio	0,790	-0,137	1,716	0,094
DDS total inicio	0,391	0,205	0,577	<0,001
A a los 3 meses	1,973	1,377	2,569	<0,001
B a los 3 meses	0,393	-0,207	0,993	0,197
C a los 3 meses	0,987	0,393	1,581	0,001
DDS D a los 3 meses	0,947	0,032	1,862	0,043

DDS total a los 3 meses	0,342	0,150	0,534	0,001
DTSQ inicio	-1,284	-1,838	-0,730	<0,001
DTSQ a los 3 meses	-2,193	-2,961	-1,424	<0,001
Glucemia promedio inicio	0,294	0,175	0,413	<0,001
Glucemia promedio a los 3 meses	0,276	0,167	0,385	<0,001
Promedio escaneos día inicio	0,088	-0,633	0,808	0,810
Promedio escaneos día a los 3 meses	0,143	-0,593	0,879	0,701
Tiempo en rango inicial	-0,544	-0,815	-0,272	<0,001
Tiempo en rango a los 3 meses	-0,446	-0,672	-0,221	<0,001
% Datos capturados inicio	-0,147	-0,462	0,167	0,356
% Datos capturados a los 3 meses	-0,293	-0,664	0,078	0,120
Promedio minutos eventos glucemia baja inicio	-0,020	-0,118	0,078	0,693

Promedio minutos eventos glucemia baja a los 3 meses	-0,075	-0,172	0,021	0,126
Tiempo bajo rango inicio	-0,961	-1,702	-0,220	0,012
Tiempo bajo rango a los 3 meses	-0,828	-1,554	-0,102	0,026
Tiempo sobre rango inicio	0,591	0,359	0,823	<0,001
Tiempo sobre rango a los 3 meses	0,407	0,192	0,623	<0,001
Porcentaje eventos hiper inicio	0,613	0,285	0,941	<0,001
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	0,603	0,311	0,894	<0,001
CV inicio	-0,035	-0,646	0,575	0,909
CV a los 3 meses	-0,355	-0,947	0,238	0,238
Eventos gluc baja inicio	-0,712	-1,160	-0,263	0,002
Eventos gluc baja a los 3 meses	-1,352	-1,904	-0,800	<0,001
DS inicio	0,376	0,158	0,595	0,001
DS a los 3 meses	0,205	-0,001	0,410	0,051

HbA1c estimado inicio	7,405	4,031	10,778	<0,001
HbA1c estimado a los 3 meses	7,830	4,636	11,024	<0,001
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	-8,078	-13,491	-2,666	0,004
Promedio eventos glucemia baja diario a los 3 meses	-6,256	-10,797	-1,716	0,007
Rango intercuartílico inicio	0,189	0,065	0,314	0,003
Rango intercuartílico a los 3 meses	0,169	0,035	0,303	0,014

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

En el modelo de regresión multivariante mediante la estrategia backwards (tabla 30), se incluyeron 17 variables que explicaban un 75,7% de la variación de la puntuación en la escala DQoL, de las cuales, 15 mostraron asociación estadísticamente significativa. La glucemia promedio inicial, el tiempo en rango inicial, el porcentaje sobre objetivo inicial y la HbA1c estimada inicial mostraron importante multicolinealidad.

Tabla 30: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DQoL a los tres meses.

Variable	Coefficiente de regresión	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%	VIF	Valor P
Edad	0,295	0,044	0,546	1,615	0,022
HbA1c 3 meses	5,519	0,665	10,372	3,994	0,026
Autoanálisis diarios 3 meses	-1,277	-2,240	-0,313	1,150	0,010
EVA 3 meses	-2,687	-4,405	-0,969	1,200	0,003
DQoL S inicial	0,638	0,225	1,051	2,188	0,003
DQoL I inicial	0,412	0,046	0,778	1,993	0,028
DQoL PS inicial	1,440	0,778	2,101	1,689	<0,001
DDS A 3 meses	0,808	0,187	1,428	2,372	0,011
DDS D 3 meses	-0,739	-1,461	-0,017	1,778	0,045
DTSQ inicial	0,473	-0,007	0,952	1,934	0,053
Glucemia promedio inicio	0,600	0,114	1,086	38,176	0,016
% objetivo inicio	1,194	0,254	2,134	30,975	0,014
% bajo objetivo inicio	1,105	-0,173	2,384	8,920	0,089

% bajo objetivo 3 meses	1,386	0,332	2,439	4,048	0,011
% sobre objetivo inicio	1,015	0,290	1,741	22,350	0,007
Eventos glucemia baja 3 meses	-1,032	-1,746	-0,318	3,521	0,005
% HbA1c estimada inicial	-12,795	-21,580	-4,011	17,024	0,005

EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes disability scale*”.

### **15. Variables asociadas con una diferente puntuación en la escala DDS a los 3 meses**

En el análisis de regresión univariante (tabla 31), las variables que se asociaron con una mayor puntuación en la escala DDS a los tres meses fueron el uso de múltiples dosis de insulina (CR: 10,405; IC95%: 1,653 – 19,158,  $p=0,020$ ), la dosis de insulina basal a los tres meses (CR: 0,517; IC95%: 0,124 – 0,910,  $p=0,010$ ), la HbA1c inicial (CR: 4,404; IC95%: 1,499 - 7,309,  $p=0,003$ ), y a los tres meses (CR: 7,849; IC95%: 4,156 – 11,543,  $p<0,001$ ), la puntuación en la escala DQoL inicial en los subtests I, PS, PD y total (CR: 0,300; IC95%: 0,117 – 0,482,  $p=0,001$ ), la puntuación en la escala DQoL a los tres meses en los subtests S, I, PS y total (CR: 0,293; IC95%: 0,128 – 0,457,  $p=0,001$ ), la puntuación en la escala DDS basal en los subtests A, B, C, D y total (CR: 0,622 – 0,479 – 0,766,  $p<0,001$ ) y la puntuación en la escala DDS a los 3 meses en todos los subtests, la glucemia promedio inicial (CR: 0,195; IC95%: 0,080 – 0,310,  $p=0,001$ ) y a los tres meses (CR: 0,195; IC95%: 0,089 – 0,300,  $p<0,001$ ), el tiempo sobre rango inicial (CR: 0,419; IC95%: 0,195 – 0,644,  $p<0,001$ ) y a los tres meses (CR: 0,553; IC95%: 0,328 – 0,778,  $p<0,001$ ), el porcentaje de eventos de hiperglucemia basal (CR: 0,5000; IC95%: 0,195 – 0,805,  $p=0,002$ ) y a los tres meses (CR: 0,421; IC95%: 0,143 – 0,699,  $p=0,003$ ), la desviación estándar inicial (CR: 0,327; IC95%: 0,126 – 0,529,  $p=0,002$ ) y a los tres meses (CR: 0,243; IC95%: 0,055 – 0,431,  $p=0,012$ ), la HbA1c estimada inicial (CR: 5,080; IC95%:

1,836 – 8,323,  $p=0,002$ ) y a los tres meses (CR: 5,895; IC95%: 2,839 – 8,950,  $p<0,001$ ) y el rango intercuartílico inicial (CR: 0,221; IC95%: 0,110 – 0,332,  $p<0,001$ ) y a los tres meses (CR: 0,179; IC95%: 0,056 – 0,302,  $p=0,005$ ). Las variables que se asociaron con una menor puntuación en la escala DDS fueron la edad (CR: -0,329; IC95%: -0,635 - -0,024,  $p=0,035$ ), los meses de evolución de la diabetes (CR: -0,031; IC95%: -0,059 - -0,002,  $p=0,034$ ), las hipoglucemias totales iniciales (CR: -1,387; IC95%: -2,426 - -0,348,  $p=0,009$ ) y a los tres meses (CR: -1,460; IC95%: -2,107 - -0,812,  $p<0,001$ ), el tiempo en rango inicial (CR: -0,456; IC95%: -0,711 - -0,202,  $p=0,001$ ) y a los tres meses (CR: -0,413; IC95%: -0,662 - -0,164,  $p=0,001$ ), el tiempo bajo rango a los tres meses (CR: -1,437; IC95%: -2,193 - -0,681,  $p<0,001$ ), los eventos de glucemia baja a los tres meses (CR: -0,661; IC95%: -1,209 - -0,113,  $p=0,019$ ) y el promedio de eventos de glucemia baja diarios a los tres meses (CR: -4,753; IC95%: -8,998 - -0,508,  $p=0,029$ ).

Tabla 31: Análisis de regresión lineal univariante de las variables asociadas a una mayor puntuación en la escala DDS a los tres meses.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Extremo inferior del IC95%</b>	<b>Extremo superior del IC95%</b>	<b>Valor P</b>
Edad	-0,329	-0,635	-0,024	0,035
Peso inicial	0,170	-0,101	0,440	0,216
Peso 3 meses	0,055	-0,200	0,310	0,672
Talla	-0,125	-0,519	0,268	0,530
IMC inicial	-0,263	-1,186	0,660	0,573
IMC a los 3 meses	-0,276	-1,168	0,616	0,541
TAS inicial	-0,137	-0,362	0,087	0,228
TAS a los 3 meses	-0,069	-0,332	0,193	0,601
TAD inicial	-0,184	-0,591	0,223	0,373
TAD a los 3 meses	-0,103	-0,519	0,314	0,626
FC inicial	0,033	-0,244	0,311	0,812
FC a los 3 meses	0,075	-0,212	0,362	0,605

Meses de evolución de la diabetes	-0,031	-0,059	-0,002	0,034
Uso de MDI	10,405	1,653	19,158	0,020
Dosis de insulina basal inicial	0,262	-0,133	0,657	0,192
Dosis de insulina basal a los 3 meses	0,517	0,124	0,910	0,010
Dosis de insulina rápida inicial	-0,054	-0,447	0,338	0,784
Dosis de insulina rápida a los 3 meses	0,039	-0,353	0,431	0,844
HbA1c inicial	4,404	1,499	7,309	0,003
HbA1c a los 3 meses	7,849	4,156	11,543	<0,001
Autoanálisis diarios inicial	-1,295	-3,529	0,938	0,252
Autoanálisis diarios a los 3 meses	-0,661	-2,201	0,878	0,396
Hipoglucemias totales iniciales	-1,387	-2,426	-0,348	0,009
Hipoglucemias totales a los 3 meses	-1,460	-2,107	-0,812	<0,001



Hipoglucemias no sintomáticas iniciales	-1,268	-2,910	0,374	0,129
Hipoglucemias no sintomáticas a los 3 meses	-1,166	-2,445	0,113	0,074
EVA inicial	1,349	-0,979	3,677	0,253
EVA a los 3 meses	-0,434	-3,093	2,225	0,747
DQoL S inicio	0,357	-0,084	0,799	0,112
DQoL I inicio	0,607	0,194	1,020	0,004
DQoL PS inicio	1,418	0,603	2,233	0,001
DQoL PD inicio	1,786	0,433	3,138	0,010
DQoL total inicio	0,300	0,117	0,482	0,001
DQoL S a los 3 meses	0,471	0,057	0,886	0,026
DQoL I a los 3 meses	0,585	0,196	0,974	0,004
DQoL PS a los 3 meses	0,969	0,264	1,674	0,008
DQoL PD a los 3 meses	0,502	-0,168	1,172	0,140
DQoL total a los 3 meses	0,293	0,128	0,457	0,001
DDS A inicio	1,512	0,965	2,060	<0,001
DDS B inicio	1,819	1,361	2,278	<0,001
DDS C inicio	1,798	1,351	2,245	<0,001

DDS D inicio	2,468	1,734	3,203	<0,001
DDS total inicio	0,622	0,479	0,766	<0,001
DDS A a los 3 meses	2,575	2,141	3,009	<0,001
DDS B a los 3 meses	2,552	2,261	2,842	<0,001
DDS C a los 3 meses	2,798	2,560	3,036	<0,001
DDS D a los 3 meses	3,940	3,494	4,386	<0,001
DTSQ inicio	-0,314	-0,870	0,241	0,265
DTSQ a los 3 meses	-0,525	-1,325	0,275	0,196
Glucemia promedio inicio	0,195	0,080	0,310	0,001
Glucemia promedio a los 3 meses	0,195	0,089	0,300	<0,001
Promedio escaneos día inicio	-0,148	-0,814	0,518	0,660
Promedio escaneos día a los 3 meses	-0,175	-0,855	0,506	0,612
Tiempo en rango inicial	-0,456	-0,711	-0,202	0,001
Tiempo en rango a los 3 meses	-0,413	-0,662	-0,164	0,001

% Datos capturados inicio	0,060	-0,232	0,352	0,685
% Datos capturados a los 3 meses	0,051	-0,296	0,397	0,772
Promedio minutos eventos glucemia baja inicio	0,022	-0,068	0,113	0,628
Promedio minutos eventos glucemia baja a los 3 meses	-0,016	-0,106	0,075	0,733
Tiempo bajo rango inicio	-0,309	-1,012	0,394	0,385
Tiempo bajo rango a los 3 meses	-1,437	-2,193	-0,681	<0,001
Tiempo sobre rango inicio	0,419	0,195	0,644	<0,001
Tiempo sobre rango a los 3 meses	0,553	0,328	0,778	<0,001
Porcentaje eventos hiper inicio	0,500	0,195	0,805	0,002
Porcentaje eventos hiper a los 3 meses	0,421	0,143	0,699	0,003
CV inicio	0,237	-0,322	0,795	0,403

CV a los 3 meses	-0,033	-0,584	0,518	0,906
Eventos gluc baja inicio	-0,367	-0,794	0,060	0,091
Eventos gluc baja a los 3 meses	-0,661	-1,209	-0,113	0,019
DS inicio	0,327	0,126	0,529	0,002
DS a los 3 meses	0,243	0,055	0,431	0,012
HbA1c estimado inicio	5,080	1,836	8,323	0,002
HbA1c estimado a los 3 meses	5,895	2,839	8,950	<0,001
Promedio eventos glucemia baja diario inicio	-3,403	-8,520	1,713	0,190
Promedio eventos glucemia baja diario a los 3 meses	-4,753	-8,998	-0,508	0,029
Rango intercuartílico inicio	0,221	0,110	0,332	<0,001
Rango intercuartílico a los 3 meses	0,179	0,056	0,302	0,005

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; MDI: múltiples dosis de insulina, EVA: Escala visual analógica; DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DTSQ: cuestionario

de satisfacción con el tratamiento de la diabetes “*diabetes treatment satisfaction questionnaire*”; CV: coeficiente de variación; DS: desviación estándar; gluc: glucosa.

En el análisis de regresión lineal multivariante mediante la estrategia Backwards (tabla 32), se incluyeron nueve variables que explicaban un 58,7% de la variación en la puntuación de la escala DDS a los tres meses, de las cuales siete mostraron asociación estadísticamente significativa. El porcentaje de eventos de hiperglucemia a los tres meses y la desviación estándar a los tres meses mostraron importante multicolinealidad.

Tabla 32: Análisis de regresión multivariante sobre las variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DDS a los tres meses.

Variable	Coficiente de regresión	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%	VIF	Valor P
Edad	-0,300	-0,559	-0,041	1,260	0,024
HbA1c a los 3 meses	5,633	-0,113	11,380	4,066	0,055
Hipoglucemias totales a los 3 meses	-1,354	-2,087	-0,621	1,777	<0,001
DQoL I inicial	0,589	0,242	0,937	1,275	0,001
DDS B inicial	1,364	0,895	1,833	1,146	<0,001
% eventos hiper 3 meses	-1,438	-2,269	-0,608	13,513	0,001
Eventos glucemia baja 3 meses	0,735	-0,014	1,484	3,172	0,054
DS Inicial	-1,135	-1,897	-0,374	21,297	0,004

% HbA1c estimada a los 3 meses	12,238	4,538	19,939	9,466	0,002
Rango intercuartíli co inicial	0,576	0,181	0,972	18,271	0,005
Rango intercuartíli co a los tres meses	0,291	0,014	0,568	7,415	0,040

DQoL: escala de calidad de vida de la diabetes “*diabetes quality of life*”; DDS: escala de angustia asociada a la diabetes “*diabetes distress scale*”; DS: desviación estándar.

## **16. Análisis de la relación entre el TIR con la HbA1c y GMI, ajustado por el CV.**

### **16.1 Análisis de la relación entre el TIR con la HbA1c y, ajustado por el CV.**

En el análisis de regresión lineal se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre el porcentaje del tiempo en rango y la HbA1c, tanto a nivel basal (B=-0,55 (IC95%: -0,068 - -0,042);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,380$ ) como a los tres meses (B=-0,042 (IC95%: -0,051- - 0,034);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,482$ ).

Esta asociación permaneció estadísticamente significativa al ajustar por el coeficiente de variación, tanto a nivel basal (B=-0,61 (IC95%: -0,075 - -0,047);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,419$ ) como a los tres meses (B=-0,044 (IC95%: -0,053- - 0,036);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,494$ ).

### **16.2 Análisis de la relación entre el TIR con el GMI y, ajustado por el CV.**

En el análisis de regresión lineal, se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre el porcentaje del tiempo en rango y el GMI, tanto a nivel basal (B= -0,069 (IC95%: -0,077 - -0,061);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,734$ ) como a los tres meses (B= -0,061 (IC95%: -0,069- - 0,053);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,667$ ).

Esta asociación permaneció estadísticamente significativa al realizar ajuste por el coeficiente de variación, tanto a nivel basal (B= -0,076 (IC95%: -0,084 - -0,069);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,810$ ) como a los tres meses (B= -0,065 (IC95%: -0,073- - 0,057);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,698$ ).

## **17. Relación entre GMI y HbA1c**

En el análisis de regresión lineal, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la GMI y la HbA1c, tanto a nivel basal ( $B=0,639$  (IC95%: 0,521 – 0,758);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,506$ ) como a los tres meses ( $B=0,946$  (IC95%: 0,801- 1,092);  $p < 0,001$ ;  $R^2=0,606$ ).

## **18. Impacto de la MFG en el desarrollo de hipoglucemias basales y a los 3 meses (correlación también con el número de escaneos).**

### **18.1 Número de hipoglucemias totales referidas por el paciente en las últimas 2 semanas.**

La figura 41 muestra el número mediano de hipoglucemias. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el número de hipoglucemias, pasando en las dos semanas previas al inicio de la MFG de 4 [3-7] a 6 [3-10] a los 3 meses de emplear la MFG ( $p < 0,001$ ).

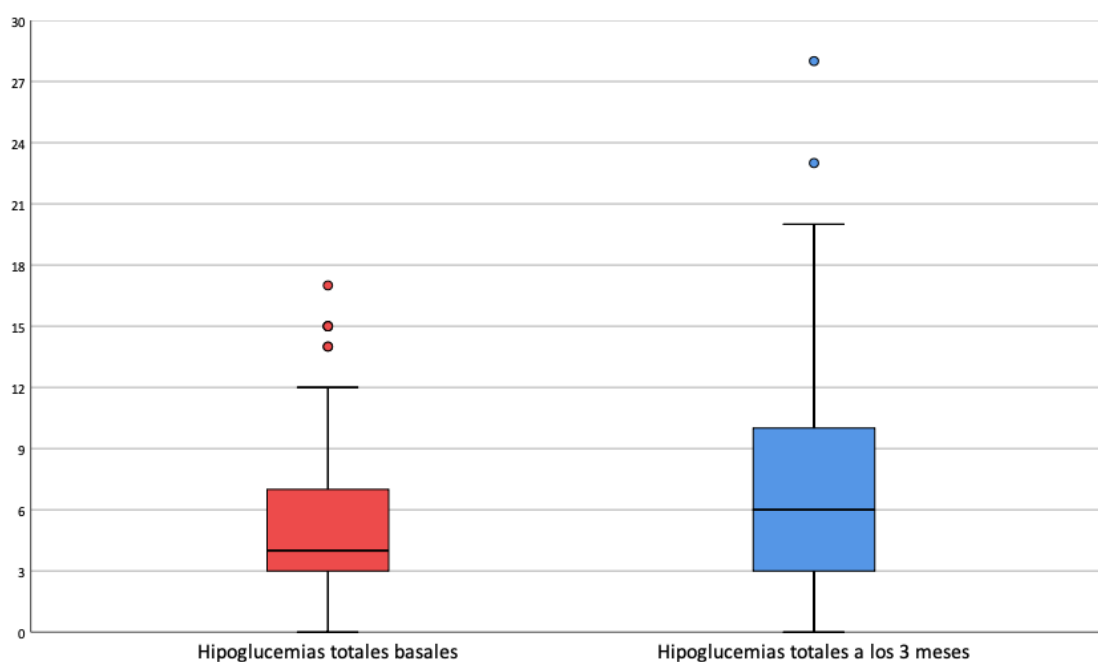


Figura 41: Gráfico de cajas que muestra el número de hipoglucemias basales y a los tres meses.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de hipoglucemias totales en el periodo basal y el número medio de escaneos al día (coeficiente de correlación = -0,019;  $p=0,854$ ) (figura 42).

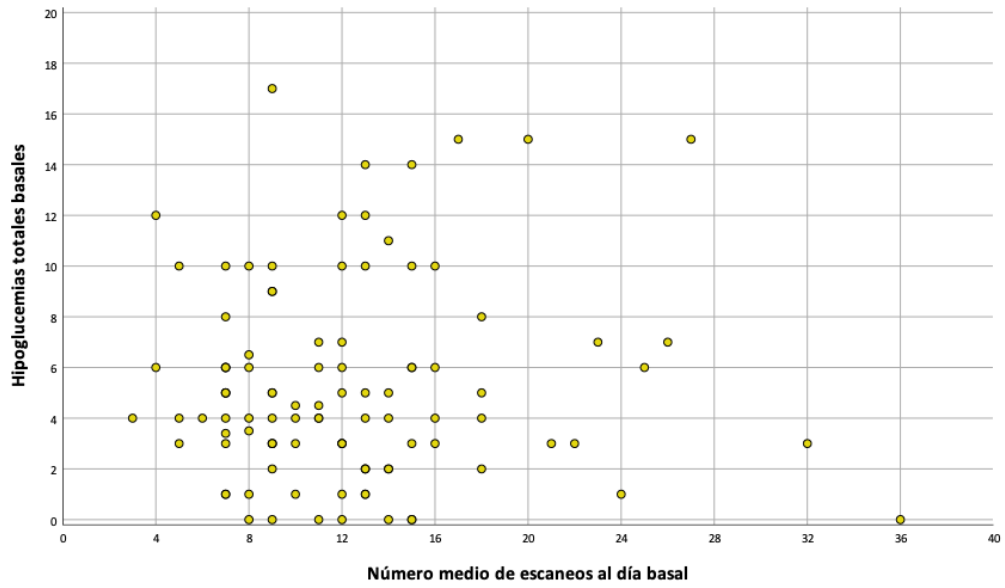


Figura 42: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales en el periodo basal y el número medio de escaneos al día en el periodo basal.

Tampoco se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de hipoglucemias totales a los 3 meses y el número medio de escaneos al día a los 3 meses (coeficiente de correlación = 0,085;  $p=0,377$ ) (figura 43).

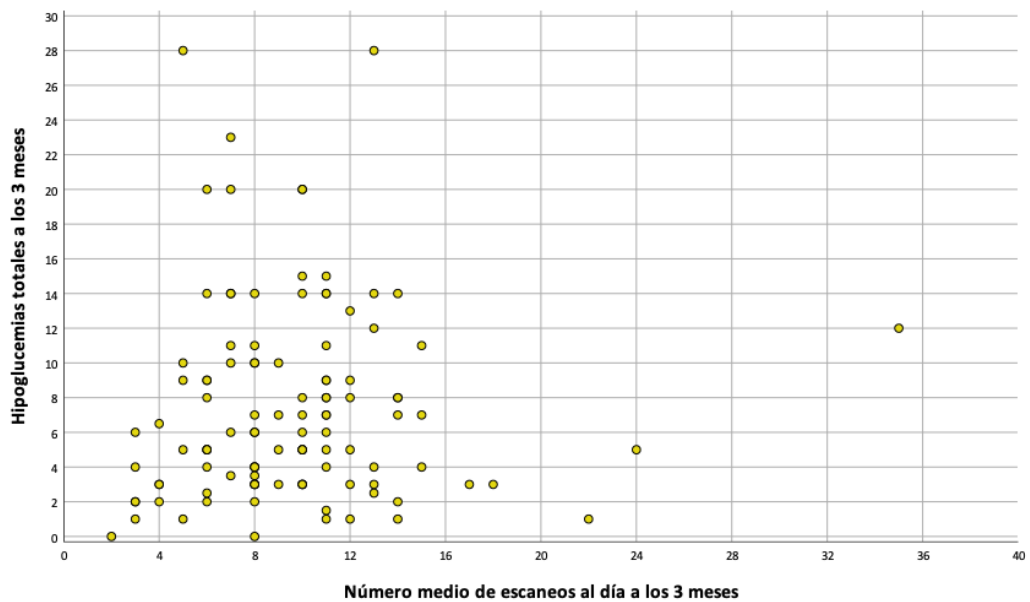


Figura 43: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales a los 3 meses y el número medio de escaneos al día a los 3 meses.



## 18.2 Número de hipoglucemias asintomáticas referidas por el paciente en las últimas 2 semanas.

La figura 44 muestra el número mediano de hipoglucemias no sintomáticas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de hipoglucemias no sintomáticas entre el periodo basal y los tres meses de uso de la MFG (0 [0-2] frente a 0 [0-3];  $p=0,132$ ).

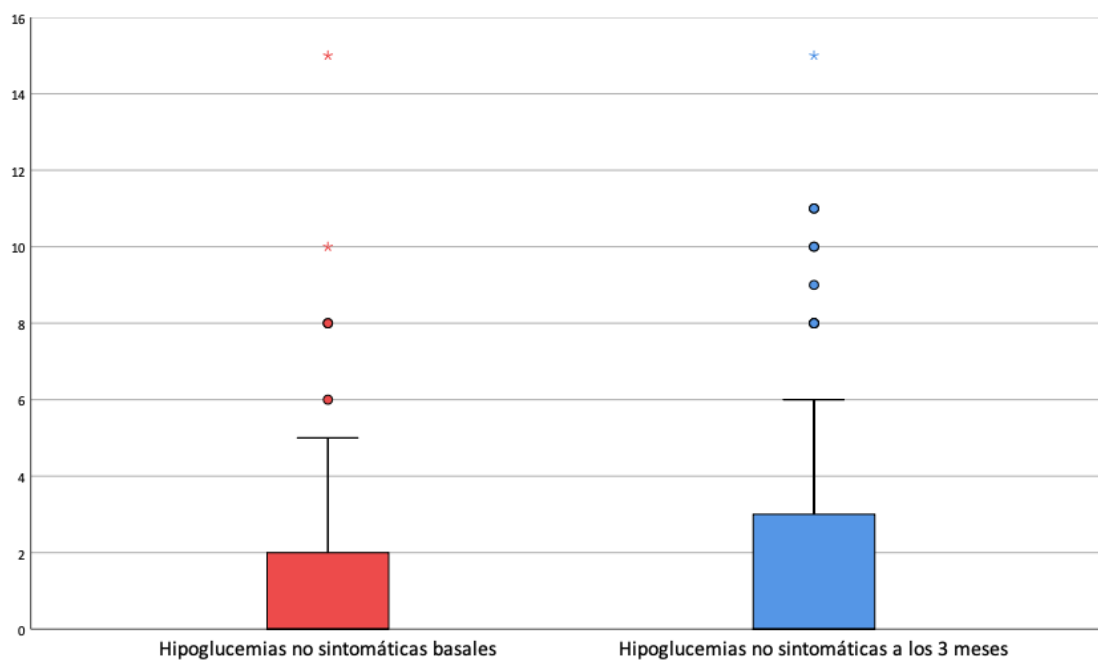


Figura 44: Gráfico de cajas que muestra el número de hipoglucemias no sintomáticas basales y a los 3 meses.

## 18.3 Número de eventos de hipoglucemia registrados en MFG.

Se observó una reducción estadísticamente significativa en el número de eventos de hipoglucemia registrados en la MFG, pasando de 14,0 (9,0) en el periodo basal a 11,5 (6,9) a los tres meses ( $p<0,001$ ) (figura 45).

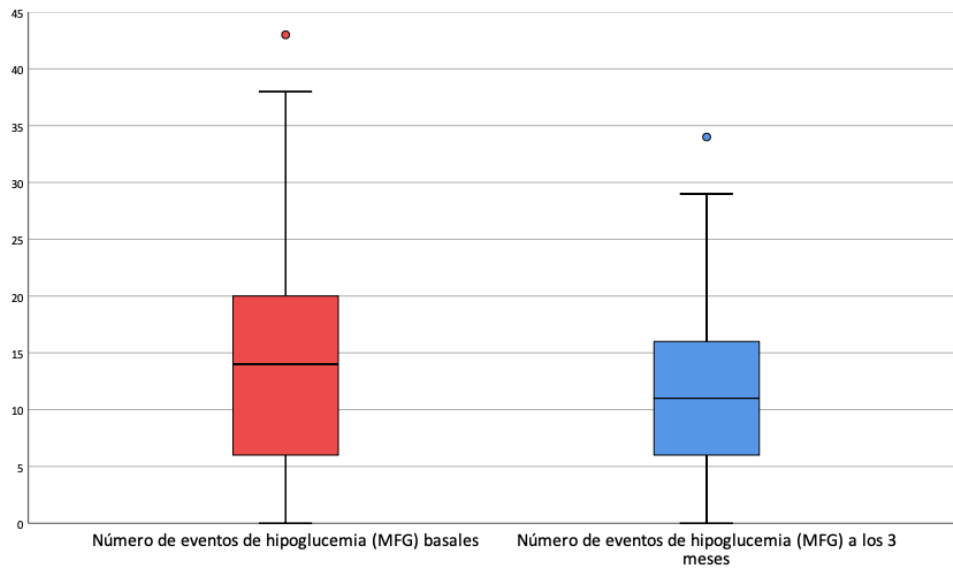


Figura 45: Gráfico de cajas que muestra el número mediano de número de eventos de hipoglucemia detectados por la MFG en el periodo basal y a los 3 meses.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número total de hipoglucemias a nivel basal y el número de eventos de hipoglucemia detectados por la MFG en el periodo basal (coeficiente de correlación = 0,176;  $p=0,079$ ) (figura 46), pero sí una correlación moderada a los tres meses (coeficiente de correlación = 0,587;  $p<0,001$ ) (figura 47).

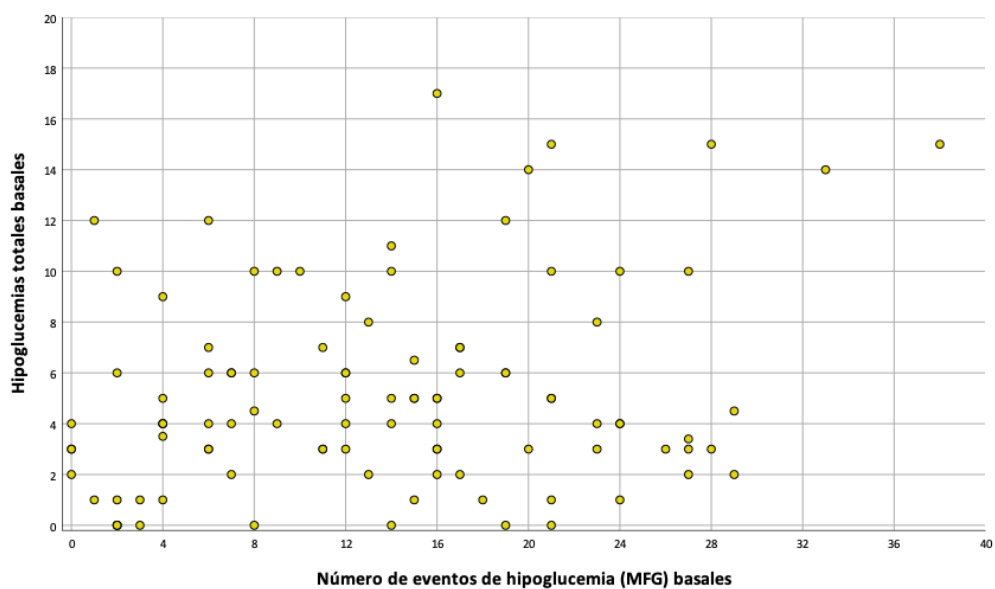


Figura 46: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales basales y el número medio de hipoglucemia detectados por la MFG basales.

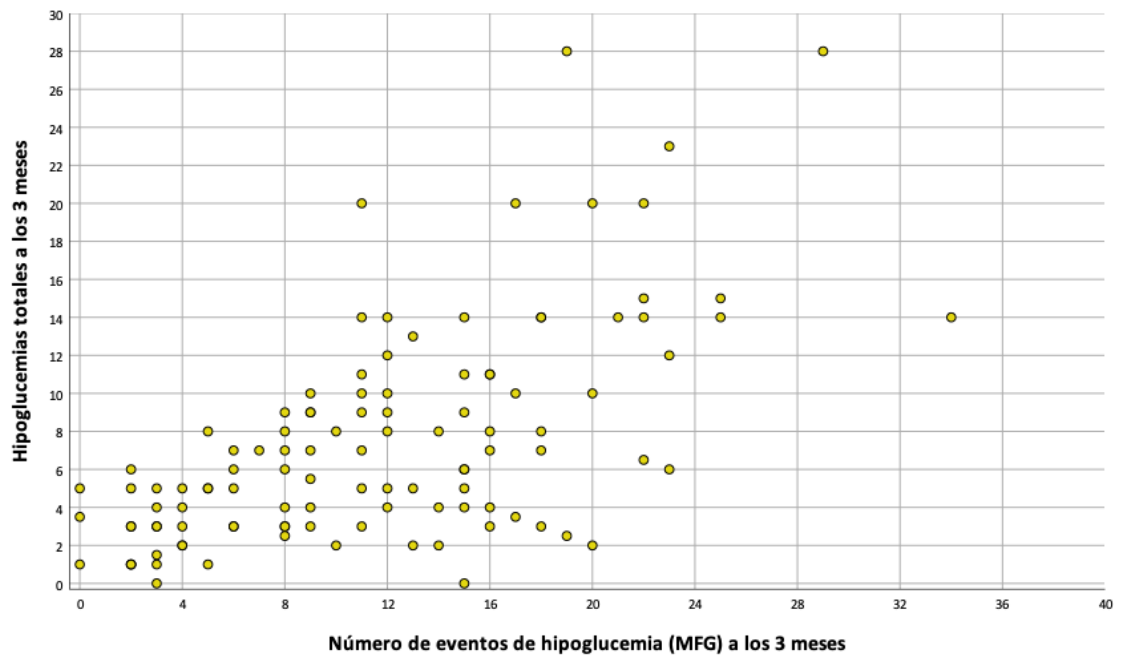


Figura 47: Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el número de hipoglucemias totales a los tres meses y el número medio de hipoglucemia detectados por la MFG a los tres meses.

#### 18.4 Duración de los eventos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de los eventos de hipoglucemia (96,02 (42,75) minutos en el periodo basal frente a 98,9 (42,861);  $p=0,512$ ) (figura 48).

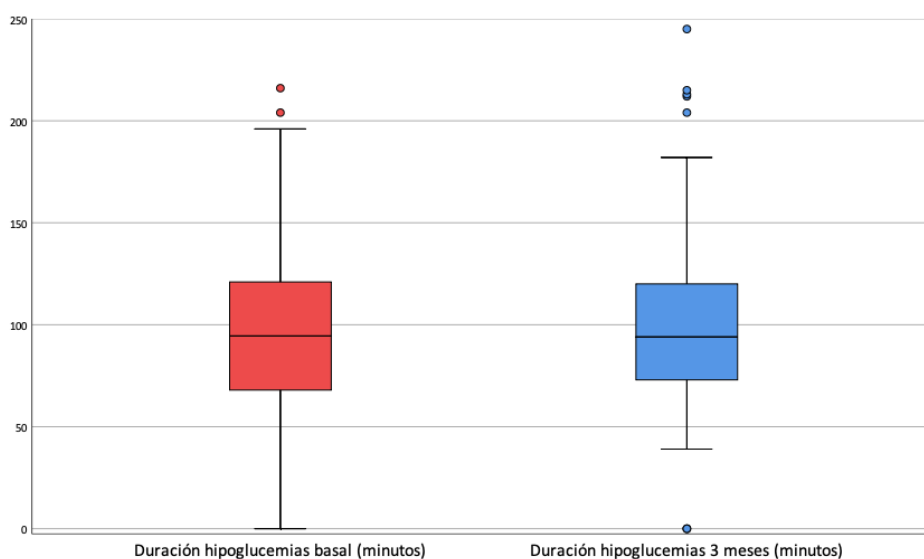


Figura 48: Gráfico de cajas representando la duración media de los eventos de hipoglucemia, en minutos.

### 18.5 Percepción de hipoglucemias mediante el test de Clarke.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el resultado del test de Clarke. Previo al inicio de la MFG 20 (17,5%) sujetos presentaba hipoglucemias inadvertidas, mientras que a los 3 meses 22 (19,3%) sujetos las presentaba ( $p < 0,001$ ). (figura 49).

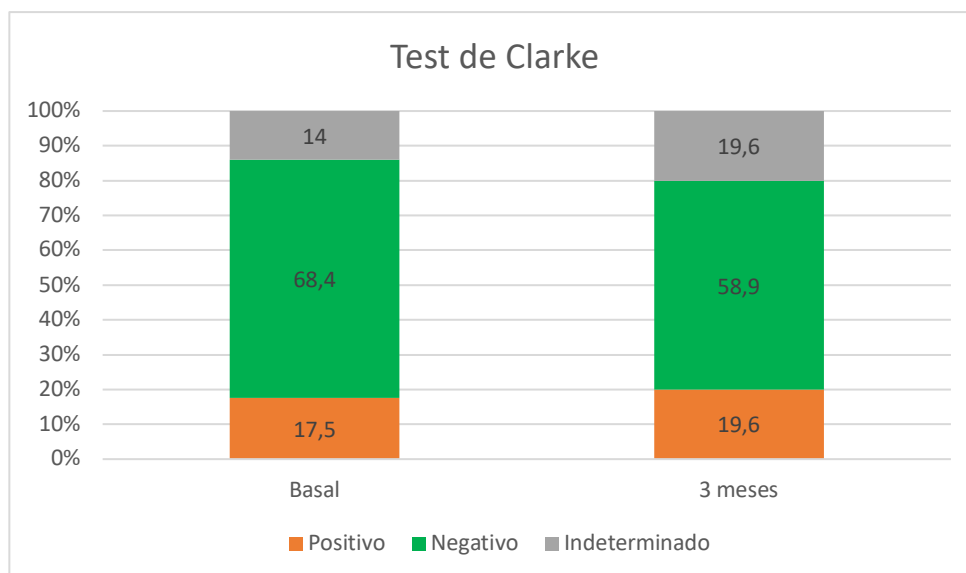


Figura 49: Gráfico de barras apilado mostrando los resultados del test de Clarke en el periodo basal y a los 3 meses.

## **19. Grado de cumplimiento de los objetivos de tiempo del consenso internacional tras tres meses de uso de monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.**

Se evaluó la proporción de pacientes que mostraban parámetros de acuerdo con los puntos de corte recomendados por el Consenso Internacional sobre el tiempo en rango: TIR  $>70\%$ , TAR  $<25\%$  y TBR  $<4\%$ , comparando la situación al inicio de la MFG y la situación a los tres meses mediante la prueba de McNemar (Figura 50).

### 19.1 Tiempo por encima del rango de glucosa objetivo (TAR)

Inicialmente 29 (25,4%) pacientes presentaban un TAR  $< 25\%$ , mientras que a los tres meses 20 (17,5%) alcanzaban un TAR  $< 25\%$  ( $p < 0,001$ ).

### 19.2 Tiempo dentro de objetivo (TIR)

Inicialmente 18 (15,8%) pacientes presentaban un TIR  $>70\%$ , mientras que a los tres meses 17 (14,9%) alcanzaba un TIR  $>70\%$  ( $p = < 0,001$ ).

### 19.3 Tiempo por debajo del rango de glucosa objetivo (TBR)

Inicialmente un 46 (40,4%) de los pacientes presentaban un TBR<4%, mientras que a los tres meses un 56 (46,5%) alcanzaban un TBR<4% ( $p<0,001$ ).

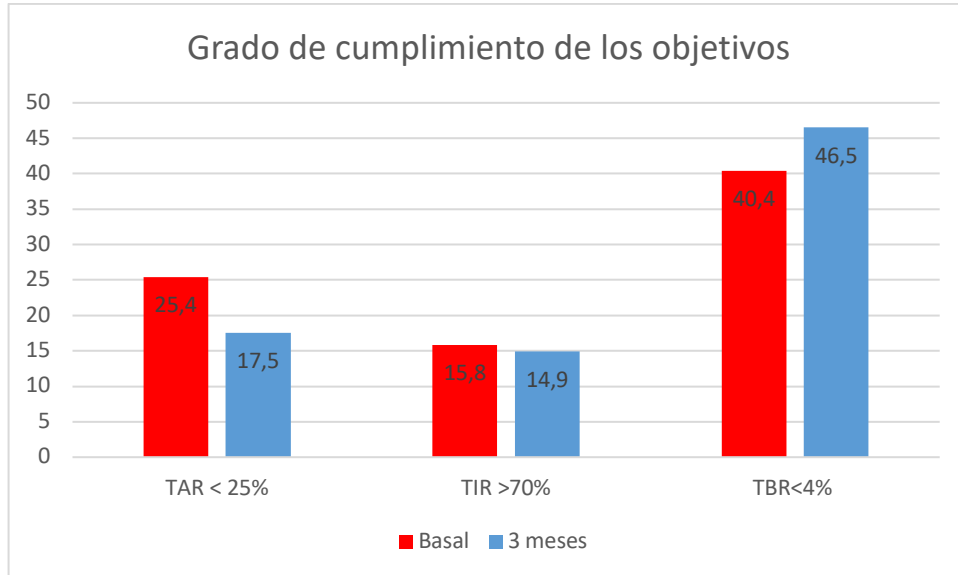


Figura 50: Gráfico de barras que muestra el porcentaje de pacientes que cumplió los objetivos.

# V.DISCUSIÓN



## **1. Discusión general**

En este trabajo, se estudió en una cohorte prospectiva de 114 personas con diabetes tipo 1 que iniciaron MFG el cambio en parámetros relativos a la calidad de vida y de control metabólico tras tres meses de uso del dispositivo. Además, se compararon los subgrupos de usuarios de MDI frente a los que empleaban ISCI y se comparó entre los sujetos que tenían peor control glucémico basal frente a quienes tenían un mejor control glucémico.

Los principales resultados fueron una mayor satisfacción con el tratamiento y en la calidad de vida, pero no de distrés relacionado con la diabetes tras el inicio de la MFG. Estos mismos resultados fueron observados en los usuarios de MDI, mientras que en los pacientes en tratamiento con ISCI se observó mejoría en la satisfacción con el tratamiento y un mayor distrés relacionado con la diabetes. En los sujetos con mejor control glucémico basal, se observó mejoría en satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y distrés relacionado con la diabetes, mientras que en el grupo de peor control glucémico únicamente se observó mejoría estadísticamente significativa en la satisfacción con el tratamiento.

En cuanto a las variables de control metabólico, se observó disminución en la HbA1c, en el número de autoanálisis y en el número de eventos de hipoglucemia. Se observó un aumento discreto del tiempo en hiperglucemia y una disminución del tiempo en rango. Las principales variables que se asociaron a un mayor tiempo en rango a los tres meses fueron el tiempo en rango inicial, el porcentaje de datos capturados, el porcentaje de eventos de hiperglucemia, la desviación estándar inicial, la puntuación EVA a los 3 meses y el GMI a los 3 meses, mientras que las variables que se asociaron a un menor TIR fueron la frecuencia cardíaca, la glucemia promedio, el CV inicial, el número de eventos de glucosa baja a los 3 meses, y el rango intercuartílico a los tres meses.

### *Monitorización de la glucemia*

La DM1 es una enfermedad en la que el tratamiento con insulina es necesario. Para realizar un ajuste del tratamiento acorde a las necesidades del paciente, es fundamental monitorizar los niveles de glucemia (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). Los parámetros que informan del control glucémico de manera más inmediata incluyen el análisis de glucemia, generalmente obtenido en muestra de sangre venosa antecubital y de manera pre-prandrial, en ayunas, también llamada glucemia basal,



siendo este parámetro el más estandarizado (Goldstein & Little, 1997). Los niveles elevados de glucemia basal suelen asociarse a dosis insuficientes de insulina, y los niveles bajos de glucemia basal pueden indicar un riesgo de hipoglucemias inadvertidas nocturnas, lo que puede requerir de un descenso en las dosis de insulina. Las consecuencias de la venoclisis repetida implican que este no es un parámetro que pueda emplearse en la monitorización diaria del paciente diabético. En circunstancias especiales, como el paciente hospitalizado o con un acceso venoso persistente, puede emplearse de manera excepcional (Healy & Dungan, 2015). No obstante, si la vía venosa está siendo empleada o ha sido empleada para la administración de medicación, puede modificar los niveles reales (Healy & Dungan, 2015).

La hemoglobina glicada plasmática es otro parámetro determinado en sangre que aporta información acerca de los niveles medios de glucemia en los tres meses previos (Weykamp, 2013). Es un parámetro de utilidad en el diagnóstico de la diabetes y la pre-diabetes, así como un indicador de la efectividad del tratamiento (Schnell et al, 2017), siendo incluido en las guías de práctica clínica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). No obstante, su utilidad en el manejo agudo o diario del paciente con DM1 es más limitada.

Las limitaciones de estas técnicas motivaron el desarrollo de la determinación de glucemia en sangre capilar (Bloomgarden, 2017). Generalmente realizado en sangre de la cara lateral y ventral de los pulpejos digitales, tras la realización de una punción que realice una pequeña incisión que permita la obtención de al menos una gota de sangre. Este parámetro ha mostrado una adecuada asociación con la glucemia determinada en sangre venosa (Nathan et al, 2008), lo que permite la medición de los niveles de glucemia no solo basal, sino también postprandrial (Oser & Oser, 2022). En el manejo actual de la DM1, se recomienda la determinación de glucemia pre-prandrial para ajustar la dosis de insulina rápida, así como la optimización de la insulina basal (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). En algunos casos, puede ser necesaria la determinación postprandrial dos horas tras las comidas. Entre las indicaciones de la determinación de glucemia postprandrial se encuentra la existencia de un mal control glucémico en presencia de valores preprandriales en rango ( $<130$  mg/dl), o pacientes en los que se esté realizando un ajuste del tratamiento con insulina rápida. También puede ser necesaria la realización de autoanálisis a demanda en caso de

presencia de síntomas de hipo o hiperglucemia, en pacientes en los que se haya documentado una hiperglucemia y se hayan realizado medidas correctoras, en caso de transgresiones dietéticas o en pacientes que realicen actividad física (Jafar & Pasqua, 2024). En algunos pacientes con hiperglucemia al amanecer puede ser necesaria la realización de autoanálisis a las tres de la mañana para diferenciar un posible efecto Somogy de un fenómeno del alba (Rybicka et al, 2011).

La monitorización de glucemia capilar tiene importantes limitaciones (Olczuk & Priefer, 2018). En primer lugar, las cifras pueden ser imprecisas, y en pacientes que hayan manipulado alimentos que contengan azúcares puede arrojar cifras falsamente elevadas. En segundo lugar, requiere de la capacidad del paciente para realizar de manera adecuada la técnica, interpretar los resultados, y actuar en consecuencia (O’Kane & Pickup, 2009). En tercer lugar, se trata de un procedimiento cruento que no goza de una alta aceptación por parte de los pacientes con diabetes, siendo uno de los aspectos generalmente señalados como más negativos de la enfermedad (Heinemann & Boecker, 2011).

Las primeras experiencias acerca de la monitorización continua de glucosa en sangre datan de la década de los 70, en pacientes en los que se realizaba una determinación continua intraoperatoria (Landor et al, 1970; Molnar et al, 1972). En el año 1977, la Sociedad Alemana de Química Clínica, publicó un documento de consenso en el que enfatizaba que la determinación continua de glucosa tenía aplicaciones prometedoras, como el diagnóstico y tratamiento de la diabetes, la monitorización intraoperatoria, el paciente crítico o el manejo durante el embarazo (Gottstein et al, 1977). El progreso de la tecnología ha permitido el desarrollo de sistemas de MFG, que aportan información, no sólo de la glucemia, en este caso intersticial, sino también de otros múltiples parámetros de control glucémico, que permiten un manejo más preciso del paciente (Cappon et al, 2019).

El desarrollo de las tecnologías asociadas a la diabetes no se ha restringido sólo al aspecto diagnóstico y de monitorización, sino también al terapéutico. La administración continua de insulina no es tampoco un concepto nuevo, sino que también desde los años 70 se ha empleado en el manejo intraoperatorio del paciente, el manejo de la paciente periparto o en el manejo de complicaciones hiperglucémicas (Drop et al, 1977; Taitelman et al, 1977; Heber et al, 1977; Edwards et al, 1977; Yeast et al, 1978). Tras una serie de experimentos

iniciales en roedores (Pickup et al, 1978), en 1977 se realizó un estudio con diseño cruzado en el que comparó la administración continuada de insulina actrapid® por vía intravenosa o por vía subcutánea en tres sujetos sanos, cuatro pacientes con diabetes insulino-dependiente y un paciente con pre-diabetes (Katsilambros et al, 1979). Dicho estudio sirvió como prueba de concepto y motivó el desarrollo posterior de los sistemas de ISCI (Pickup et al, 1978 (2), Diaz-Balzac et al, 2023).

Esta modalidad de tratamientos se fundamenta en el uso de sistemas de infusión subcutánea de insulina rápida cuya administración continuada simula los efectos de la insulina basal. Además, permite la administración de bolos, cuya dosis se calcula en función de la cantidad de hidratos de carbono a ingerir, los niveles de glucemia preprandiales, los ratios de insulina/hidratos de carbono y el factor de sensibilidad (Valla, 2012; Diaz-Balzac et al, 2023). La ratio insulina/hidratos de carbono indica la cantidad de insulina rápida requerida para cubrir una ración de hidratos de carbono equivalente a 10 gramos (Basu & Basu, 2015). El factor de sensibilidad o factor de corrección es el descenso de glucemia, en mg/dl, que se produce en sangre por cada unidad de insulina rápida (Rodboard, 2018). Tanto los ratios como el factor de sensibilidad varían a lo largo del día, en función de la edad del paciente y de su nivel de actividad (Aronson et al, 2019).

La diabetes no se toma vacaciones. Se trata de una enfermedad autoexigente, en la que el paciente, o su cuidador, deben monitorizar la situación clínica y adaptar el tratamiento a las necesidades. Esta situación puede producir una sensación de sobrecarga y angustia al paciente y su entorno, causando una peor calidad de vida (Oluchi et al, 2021). De acuerdo con los estudios de *Global Burden of Disease*, entre el año 2010 y el año 2021, la cantidad de años de vida ajustados por discapacidad se han incrementado en un 14% en el caso de la diabetes, siendo una de las tres enfermedades en las que más se ha intensificado en este periodo, pasando del puesto 13 al puesto 7, elevándose la carga en millones de años de vida ajustados por discapacidad de 52,7 a 78,9 millones de años a nivel mundial (GBD 2021 Diseases and Injuries collaborators, 2024). La diabetes representa el 4,5% de todas las causas de años de vida vividos con discapacidad, sólo por detrás del dolor de espalda, los trastornos depresivos, las cefaleas, la hipoacusia, la patología musculoesquelética y los trastornos de ansiedad. A nivel europeo, la diabetes se encuentra en la sexta posición, y en los Estados Unidos de América (EEUU), ocupa la cuarta posición de causas de años de vida vividos con discapacidad (GBD 2021 Diseases and Injuries collaborators, 2024).

Esta preocupación de los pacientes no carece de fundamento, ya que la diabetes se asocia a complicaciones micro y macrovasculares, que impactan no solo en la calidad de vida, sino en la esperanza de vida de los pacientes. De hecho, la diabetes y sus complicaciones han pasado de ser la 14ª causa más frecuente de muerte en el año 1990 al puesto número 10º en el año 2021, sin que se observe una mejoría en la tasa de mortalidad ajustada por edad, que ha pasado de 18,2 a 19,6 por 100,000 personas y año (GBD 2021 Causes of Death Collaborators, 2024).

En el presente estudio la muestra representa los primeros 114 pacientes que tuvieron acceso a la MFG, de acuerdo con los criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud, en nuestro Hospital. Desde el punto de vista demográfico, las características de esta muestra, no difirieron de las observadas en pacientes DM tipo 1 a nivel nacional (Gómez-Peralta et al, 2021). El trabajo SED1 fue un estudio observacional descriptivo, transversal, publicado en el año 2021, y que incluyó a 647 personas con DM tipo 1, tanto niños como adultos, procedentes de 75 hospitales públicos españoles. El objetivo del estudio fue describir el perfil demográfico y clínico de los pacientes (Gómez-Peralta et al, 2021). En el caso de nuestro estudio, la distribución por sexos, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el tiempo medio desde el diagnóstico de DM tipo 1 fue comparable a la observada en el estudio SED 1 (Gómez-Peralta et al, 2021).

Con respecto al tipo de tratamiento empleado al inicio del estudio los datos también fueron similares, siendo la proporción de pacientes en tratamiento con ISCI o MDI del 24,6% y 75,4%, respectivamente en el caso de nuestro estudio, y 20,7% y 76,5% en el caso del estudio SED1 (Gómez-Peralta et al, 2021). Estudios más recientes y realizados en otros medios han mostrado que el uso de las nuevas tecnologías, tanto implicadas en el diagnóstico, monitorización o tratamiento de la diabetes, está en aumento (Ebekoizen et al, 2023), no obstante, las condiciones de financiación de otros estudios, como los estudios *Exchange* de los EEUU (Ebekoizen et al, 2023), no son totalmente equiparables a la población atendida en nuestro medio, principalmente debido a las diferentes características de los sistemas sanitarios.

En este sentido, en nuestro estudio, la HbA1c al inicio del estudio tuvo un valor medio de 7,8%, comparable a la observada en el estudio SED1, que fue de 7,6% (Gómez-Peralta et

al, 2021), pero diferente a la observada en los estudios de la serie *Exchange*, en los que las cifras medias han variado entre 8,7% (2016-2017) y 8,4% (2021-2022) (Ebekoizen et al, 2023). Estas diferencias también se han observado en otros estudios internacionales, en los que las cifras de HbA1c en países como Alemania, Austria o Suecia diferían de las observadas en EEUU (Albanese-Oneil et al, 2022).

Un parámetro en el que observamos cierta diferencia respecto a lo descrito en el estudio SED1, fue el número de autoanálisis diarios iniciales, que fue ligeramente superior en nuestro estudio, comparado con el estudio SED1: 6 frente a 4,6 autoanálisis al día, respectivamente (Gómez-Peralta et al, 2021). En el caso del número de escaneos, el número basal de escaneos fue de 11 escaneos al día. En nuestra muestra, tanto el número de autoanálisis como el número de escaneos fue superior en el grupo de usuarios de ISCI: 6 frente a 5 y 13 frente a 10, respectivamente, si bien la magnitud de la diferencia, pese a ser estadísticamente significativa, fue modesta. Una de las posibles explicaciones para el hallazgo de estos resultados es que los pacientes con ISCI podrían tener un perfil más autoexigente en lo que respecta al control de su diabetes. Una parte esencial para lograr ese control es conocer en todo momento su nivel de glucosa, ya sea a través de autoanálisis de glucemia capilar, o bien a través de los escaneos de la MFG (Schütt et al, 2006).

En el presente estudio, la calidad de vida y la esfera psicosocial de los pacientes con DM1 fue evaluada a tres niveles: la satisfacción con el tratamiento, la calidad de vida y el estrés relacionado con la diabetes. Además de describir el estado de manera basal y tres meses tras el inicio de la MFG, se evaluó qué factores podían asociarse a un mayor o menor cambio de cada una de ellas.

## **2. Discusión del objetivo principal: evaluar en vida real el cambio en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los tres meses del inicio de la monitorización flash de glucosa.**

### *Cambios en la satisfacción con el tratamiento*

En este estudio se empleó el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes - *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) (Bradley C et al,1994), en su versión española (EsDTSQ) (Gomis et al, 2006). Esta escala evalúa múltiples aspectos relacionados con el tratamiento, que incluyen no solo la satisfacción, sino también la conveniencia, la flexibilidad, la satisfacción con el entendimiento propio de la diabetes, y cuan dispuesto estaría el paciente en continuar con dicho tratamiento (Bradley et al, 2007; Saisho, 2018). Todos esos ítems componen un parámetro final, que es tanto mejor, cuanto mayor sea el resultado, con un rango entre 0 y 36 puntos (Bradley et al, 2007; Saisho, 2018). La escala ha sido validada a múltiples idiomas (Plowright et al, 2000), incluyendo el castellano (Gomis et al, 2006), y con distintos tratamientos (Lewis et al, 1988).

En nuestra muestra, la puntuación basal de la escala DTSQ fue de 22 sobre 36 puntos. Otros estudios han descrito puntuaciones basales de 27-32 en pacientes en tratamiento con insulina glargina (Whithaus et al, 2001; Ashwell et al, 2008) o 24-28 en pacientes tratados con NPH (Ashwell et al, 2008). En nuestro estudio, la puntuación fue superior en los pacientes con ISCI que en los pacientes en tratamiento con MDI (26 frente a 19). Estas mejores puntuaciones observadas en el grupo de ISCI en nuestro estudio podrían estar en relación con el mayor conocimiento de la diabetes que pueden tener los pacientes usuarios de dichos dispositivos, así como un alto nivel de exigencia con respecto al control de su diabetes, por lo que disponer de tecnología que facilite la consecución de los objetivos de control podría aumentar la satisfacción con el tratamiento.

Esta mayor satisfacción observada en pacientes con ISCI en relación con pacientes tratados con MDI también ha sido observada en otros estudios. Un estudio importante fue el estudio REPOSE, que comparó la efectividad, satisfacción con el tratamiento y calidad de vida relacionada con la diabetes en pacientes que iniciaban tratamiento con insulino terapia, y eran randomizados a MDI o a ISCI (White et al, 2014). En este estudio, los pacientes que fueron tratados en el brazo de ISCI (n=156) tuvieron un mayor cambio

en su satisfacción con el tratamiento que los pacientes que fueron tratados con MDI (n=161), tanto a doce como a veinticuatro meses, si bien las puntuaciones brutas en la escala DTSQ no fueron reportadas, sino únicamente la diferencia respecto de la situación basal y entre ambos brazos (REPOSE Study Group, 2017). Una importante limitación de este estudio fue la baja proporción de pacientes que completaron todo el estudio, ya que de los 1278 pacientes que fueron invitados, 334 cumplieron los criterios de elegibilidad, 321 consintieron participar, 317 fueron aleatorizados y 246-248 completaron 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente (REPOSE Study Group, 2017).

Este cuestionario también se ha empleado para evaluar el cambio de puntuación en pacientes en los que se realiza una intervención. En un estudio publicado en 1991 que comparó el inicio del tratamiento con MDI o ISCI en 25 pacientes con mal control previo con sulfonilureas, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación: 28 a 33 en pacientes con MDI y 24 a 32 en pacientes tratados con ISCI (Jennings et al, 1991). En nuestro estudio se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación en la escala DTSQ tras tres meses de empleo de la MFG, pasando de 22 a 25 puntos. Esta mejoría se observó tanto en los pacientes en tratamiento con MDI, cuya puntuación aumentó de 19,7 a 24,4 puntos, como en los pacientes en tratamiento con ISCI, que pasaron de 26 a 27,5.

El cuestionario DTSQ tiene algunas limitaciones, que incluyen la ausencia de un punto de corte establecido aceptado por la comunidad científica como clínicamente relevante, o la posibilidad de un efecto “techo” (Pouwer et al, 1998). Por ese motivo, y para favorecer la evaluación de intervenciones en estudios, se desarrolló la versión “*change*” de este cuestionario (Bradley et al, 2007). En nuestro estudio se empleó la versión convencional, ya que es la versión que ha sido traducida y validada al español. En otro estudio que evaluó el cambio en la satisfacción con el tratamiento tras el inicio de la MFG en una serie de 40 pacientes DM1 se observó una mejoría en la escala DTSQc seis meses tras el inicio de dicho tratamiento (Kramer et al, 2019). En dicho estudio 13 pacientes estaban en tratamiento con ISCI y 27 con MDI, si bien no reportaron si se observaron diferencias entre ambas modalidades de tratamiento. Tampoco reportaron diferencias en función del control metabólico basal, pese a que dicotomizaron su muestra empleando el mismo punto de corte que fue empleado en nuestro estudio. Una contribución de dicho estudio fue la evaluación cualitativa de los aspectos principales que habían motivado a

los pacientes a emplear MFG, escogiéndose como motivo más frecuente la mejoría en la calidad de vida, en un 55% de los pacientes (Kramer et al, 2019).

Por tanto, un hallazgo interesante y novedoso de nuestro estudio fue la mejoría en la satisfacción con el tratamiento asociada al inicio de la MFG, en pacientes que ya estaban en tratamiento y en los que su tratamiento no se modificó. Además, esta mejoría se observó tanto en pacientes que presentaban un peor control glucémico, definido como una HbA1c basal mayor a 8%, cuya puntuación aumentó de 19 a 24 puntos, como en pacientes con mejor control glucémico basal, que pasaron de 21,8 a 25,6 puntos.

El estudio IMPACT fue un ensayo clínico aleatorizado, no enmascarado, de brazos paralelos, multicéntrico, realizado en 23 centros de diabetes europeos, que incluyó pacientes con DM1 con buen control glucémico basal, definido como una HbA1c <7,5% (Bolinder et al, 2016). Los pacientes eran aleatorizados al brazo de MFG o al brazo de automonitorización mediante glucemia capilar. En este estudio, los pacientes debían emplear un sensor durante un periodo de 14 días, cuyos resultados no fuesen visibles ni al participante ni al investigador. Esto fue de gran importancia, ya que permitió la obtención de datos verdaderamente basales, que no iniciales, ya que los parámetros de dicho periodo ciego constituían el verdadero estado basal, ya que en los estudios en los que los valores se obtienen de manera consciente, los pacientes podrían estar beneficiándose de la información aportada por el sensor y esto podría mejorar su control glucémico (Jiménez-Sahagún et al, 2022). El estudio evaluó 328 pacientes, de los que 252 entraron en la fase basal, y 120 fueron aleatorizados al brazo de MFG y 121 al brazo de automonitorización, de los que 110 y 101, respectivamente, completaron el estudio. Aproximadamente, un 68% de los pacientes estaban en tratamiento con MDI y un 32% en tratamiento con ISCI (Bolinder et al, 2016). En dicho estudio se empleó la versión de cambio de la escala DTSQc, y no se reportan, ni en el manuscrito ni en el material suplementario acompañante al mismo, qué valores exactos mostraron los pacientes, pero sí se reporta un mayor cambio en los pacientes que fueron incluidos en el brazo de MFG que en el brazo de automonitorización convencional, que también mostró mejoría en las puntuaciones de satisfacción, pero en menor grado (Bolinder et al, 2016).

Esta mejoría asociada al inicio de la MFG también se ha observado en otros estudios observacionales, como por ejemplo el trabajo de Mitsubishi y colaboradores, que en una



cohorte de 57 pacientes con DM1 y 27 pacientes con DM2 evaluaron el cambio en la puntuación DTSQ (Mitsuishi et al, 2018). En dicho estudio 52 pacientes DM1 recibían tratamiento con MDI y sólo cinco en tratamiento con ISCI. En el estudio se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la escala DTSQ, que pasó de 24,1 a 26,4 puntos en el caso de los pacientes DM1, sin que se observasen diferencias estadísticamente significativas en los pacientes DM2. Un aspecto interesante de dicho estudio fue que la evaluación se hizo catorce días tras el inicio de la MFG, con lo cual la mejoría en la satisfacción con el dispositivo parece ser precoz (Mitsuishi et al, 2018). Otro estudio observacional fue el estudio FUTURE, con un diseño de cohorte prospectiva, multicéntrico, realizado en tres centros de referencia de diabetes de Bélgica, que incluyó a todos los casos consecutivos de DM1 que iniciaron el uso de MFG entre julio de 2016 y julio de 2018 (n=1913). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación en la escala DTSQ, que pasó de 28 a 30,7 puntos a los seis meses y a 30,4 puntos a los doce meses. Este estudio incluyó tanto pacientes en tratamiento con MDI (n=1472) como con ISCI (n=420) (Charleer et al, 2020). La tabla 33 resume los resultados en los estudios que emplearon la escala DTSQ para evaluar el cambio en la puntuación DTSQ tras el inicio de la MFG.

El estudio FLASH-UK fue un ensayo clínico abierto, de grupos paralelos, aleatorizado a MFG o a automonitorización de glucosa realizado en siete centros del Reino Unido, que incluyó 156 pacientes con DM1, el 26-31% en tratamiento con ISCI, de los que el 60% había participado en un programa estructurado de diabetes, reportó mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la escala DTSQ en el brazo de MFG, cuya puntuación pasó de 25,2 a 31,9 puntos tras seis meses de uso de MFG, sin que se observasen diferencias en el grupo control (Leelarathna et al, 2022).

Tabla 33: Estudios que han descrito el cambio en la escala DTSQ tras el inicio de la MFG en pacientes con DM1.

Autor y año	Número de DM1	Nº de MDI	Nº de ISCI	DTSQ basal	Momento evaluación	DTSQ seguimiento
Bolinder, 2016	119	81	38	No reportado	+6 meses	Aprox. +13 (DTSQc)

Mitsubishi, 2018	57	52	5	24,1	+14 días	26,4
Charleer, 2020	1913	1472	420	28	+6 y +12 meses	30,7 y 30,4
Leelarathna, 2022	78	58	20	25,2	+6 meses	31,9
Jiménez- Sahagún, 2022	114	86	28	22	+3 meses	25

DM1: diabetes mellitus tipo 1; MDI: múltiples dosis de insulina; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; DTSQ: escala de satisfacción con el tratamiento de la diabetes.

Otra limitación de la escala DTSQ es que alguna pregunta no es tan específica de la modalidad de tratamiento como de su efectividad y de las expectativas del paciente. Preguntas como “¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?” O “¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?” pueden arrojar resultados diferentes en base al conocimiento sobre la diabetes que tiene el paciente. De hecho, una pregunta del cuestionario directamente evalúa “¿en qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?”, de ahí que una mejor educación y capacitación del paciente también podría mejorar su satisfacción, evaluada mediante esta escala. La heterogeneidad de las escalas empleadas en los distintos estudios también limita la contextualización y comparación de sus resultados (Díez-Fernández et al, 2021).

Por ello, no se puede excluir que parte de la mejoría observada en la satisfacción con el tratamiento pueda ser debida a la realización de educación de los pacientes. En el estudio FUTURE se hizo una sesión de entrenamiento individual o grupal de 2-3 horas, en las que se adiestró a los pacientes en la colocación del dispositivo, en el escaneo y la visualización de los resultados en el visor o en el teléfono, la interpretación de las flechas de tendencia y notificaciones del sensor de glucosa, la carga de datos en el software pertinente, la introducción de información adicional – como el consumo de carbohidratos, las dosis de insulina o la realización de ejercicio – y en qué circunstancias una determinación de glucosa capilar seguía siendo recomendable (Charleer et al, 2020). En

el estudio FLASH-UK un 60% de los pacientes había recibido educación diabetológica previa y todos los participantes del estudio recibieron tres sesiones de educación específica, de 60-40-60 minutos; en el momento basal, tras cuatro semanas y tras doce semanas. En dicho estudio, la educación incluyó aspectos generales y también específicos de la MFG, incluyendo el número deseable de: escaneos al día ( $>15$ ), tiempo en rango, hipoglucemias; el manejo de la hipoglucemia, cuándo está indicada una automonitorización de glucemia capilar, cuándo debe evitarse sobre corregir la insulinemia, los requisitos legales de glucemia para poder conducir y la interpretación de las alarmas del software (Leelarathna et al, 2022).

En otros estudios, como el estudio DIAMOND, que evaluó el efecto de la MCG en 158 pacientes con DM1 en los EEUU, se describe que a los pacientes se le realizaba un programa de educación diabetológica general, la duración de dicho procedimiento no fue descrita, aunque si su contenido, que, según lo reportado en el manuscrito, incluyó los objetivos de glucemia, principios de la dosificación de insulina, aspectos básicos acerca del manejo y de la planificación de comidas, y el manejo de la hipoglucemia (Beck et al, 2017). En otros estudios la descripción del programa de educación es más somera, como en el estudio de Laffel y colaboradores (Laffel et al, 2020), que fue un ensayo clínico, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en los EEUU, que incluyó pacientes DM1 entre 14 y 24 años con mal control glucémico, definido como cifras basales de HbA1c entre 7,5% y 10,9%, fueron aleatorizados a MCG o a automonitorización de glucosa. De los 153 pacientes aleatorizados, 142 completaron el estudio, y el 49% eran usuarios de ISCI. En dicho estudio, en el que se empleó la encuesta de satisfacción en la monitorización de la glucosa (Polonsky et al, 2015) sólo se describe que se realizó “educación sobre el manejo general de la diabetes”, y se describió una mejoría estadísticamente significativa en la satisfacción con el tratamiento (Laffel et al, 2020). En el estudio HypoDE, en el que también se empleó la encuesta de satisfacción en la monitorización de la glucosa (Polonsky et al, 2015) para evaluar la satisfacción con el uso de MCG, se observaron resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejor satisfacción (Heinemann et al, 2019). Se trató de un ensayo clínico abierto, de grupos paralelos, realizado en Alemania, que incluyó pacientes con DM1 en tratamiento con MDI, con “hipoglucemias problemáticas”, definidas como al menos un episodio de hipoglucemia que requiriese de ayuda de una tercera persona en el año previo, o tener poca consciencia de hipoglucemias, definido como una puntuación de cuatro o más según

el test de Clarke (Clarke et al, 1995). Los pacientes fueron aleatorizados a MCG o automonitorización de glucosa mediante glucemia capilar. En este estudio los pacientes recibieron tres sesiones de educación, que incluyeron temas como la colocación del sistema de MCG, la importancia de la calibración, cuándo deben confirmarse los resultados con autoanálisis, el uso de las flechas de tendencia y ajustes de tratamiento y el manejo de hipo e hiperglucemias (Heinemann et al, 2019).

En nuestro estudio, a los pacientes se les realizaron tres sesiones de educación diabetológica dirigida a la MFG, que abordaron aspectos como los fundamentos de la MFG, las diferencias entre la glucemia capilar y las concentraciones de glucosa intersticial, en qué circunstancias debe realizarse una medición de glucemia capilar, en qué situaciones la información aportada por el sensor podría ser limitada, cómo colocar y retirar el sensor, la activación del sensor, lectura de glucosa y manejo del dispositivo, la obtención e interpretación de datos en el medidor, la aplicación móvil y la plataforma online y el programa de descarga.

Algunos estudios han descrito también el cambio en la satisfacción con el tratamiento tras el inicio de MCG empleando el cuestionario DTSQ. Uno de ellos fue el estudio GOLD, que fue un ensayo clínico, realizado en Suecia, abierto, de diseño cruzado, que incluyó 161 pacientes con DM con mal control, definido como HbA1c basal >7,5%, tratados todos con MDI. En dicho estudio se observó también mejoría en las puntuaciones en el cuestionario DTSQ, que pasaron de 26,6 a 30,2 (Lind et al, 2017). En este estudio la educación realizada a los pacientes que se describe en el trabajo fue mediante guías generales para interpretar los niveles de glucosa y las tendencias obtenidas por la MCG (Lind et al, 2017).

Finalmente, estudios más recientes han reportado el cambio en la puntuación DTSQ en usuarios de sistemas integrados de MCG. Esto fue el caso del estudio SMILE (Bosi et al, 2019), que fue un ensayo clínico, internacional, abierto, de grupos paralelos, que aleatorizó a pacientes adultos con DM1 a ISCI o a sistemas integrados. De 169 pacientes que fueron evaluados, 153 fueron aleatorizados y 148 completaron el tratamiento. Los pacientes habían empleado ISCI con una duración previa de 8,8-9,3 años. En dicho estudio se describió que no se observaron diferencias en la puntuación DTSQ entre grupos, pero sí se observó un cambio en el cuestionario DTSQc en el grupo tratado con

el sistema integrado (Bosi et al, 2019). En un estudio observacional prospectivo realizado en tres hospitales españoles se describió el cambio en parámetros de control glucémico y variables relacionadas con los pacientes, en pacientes DM1 adultos (62%) y pediátricos (38%). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación DTSQ, que pasó de 29 a 31 puntos tras tres meses de uso del sistema integrado (Beato-Víborá et al, 2020). Un estudio observacional, abierto, multicéntrico, realizado en los EEUU incluyó a 115 adultos con DM1 en tratamiento con sistemas integrados y evaluó el cambio en la satisfacción con el tratamiento a través de la escala DTSQc, si bien reportó que de manera basal los pacientes tenían una puntuación de 28,4 puntos en la escala DTSQ. Los pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa con el tratamiento tras tres meses de tratamiento, tanto en el grupo de pacientes con buen control glucémico como en el grupo de mal control glucémico, estableciéndose el punto de corte entre ambos grupos en 7% en dicho estudio (Polonsky et al, 2022).

Un aspecto novedoso del presente trabajo de tesis fue que intentamos explicar qué factores explicaban la satisfacción con el tratamiento. Para ello, se realizó un modelo de regresión lineal, que pretendía describir cuánto cambiaba la puntuación en la escala DTSQ a los tres meses por cada unidad de cambio de las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa. La estrategia que se empleó fue explorar todas las variables de estudio de manera individual y crear un modelo que tratase de compensar posibles factores de confusión posteriores. En el caso del test DTSQ, el modelo seleccionó siete variables, de las cuales seis mantuvieron una asociación estadísticamente significativa. Las variables que se asociaron a una mayor puntuación en la escala DTSQ fueron el IMC inicial, la puntuación EVA a los tres meses, la glucemia promedio a los tres meses y el promedio de minutos de eventos de glucosa baja iniciales, mientras que la puntuación en la subescala DQOL subescala satisfacción inicial y la puntuación en la escala DDS a los tres meses mostraron una asociación negativa. Un dato notable fue que estas variables, según el coeficiente  $R^2$  del modelo, sólo explicaban un 42,4% de la variación de la puntuación DTSQ a los tres meses. Además, hubo dos variables que mostraron multicolinealidad, la glucemia promedio a los tres meses y el tiempo sobre objetivo a los tres meses, si bien esta última perdió su significación estadística en el análisis multivariable. Esto sugiere que la satisfacción con el tratamiento no sólo depende de dichas variables, sino que probablemente existan otros factores individuales y otras variables no controladas en nuestro estudio que justifiquen y predigan mejor la

satisfacción con el tratamiento en el paciente con DM1. En cuanto a la interpretación de los resultados, las variables que están relacionadas con el control glucémico pueden influir en la puntuación de la escala DTSQ, ya que dos preguntas de esta escala evalúan la frecuencia de cifras elevadas o bajas de glucosa (Bradley & Gamsu, 1994). También se observó una cierta asociación con la puntuación en la escala de calidad de vida, en la subescala que evalúa la satisfacción, probablemente por la presencia de preguntas que son comunes a ambas escalas, como “¿está satisfecho con su tratamiento actual?” o “¿está satisfecho con su conocimiento sobre diabetes?” (The DCCT Research Group, 1988). Finalmente, la puntuación de IMC también se asoció a una diferente satisfacción con el tratamiento, así, a mayor IMC inicial, los pacientes tuvieron una mayor satisfacción con el tratamiento, en el rango de que, por un aumento de 5 puntos en el IMC inicial, los pacientes tuvieron una satisfacción con el tratamiento un 4,8% mayor.

#### *Cambios en la calidad de vida*

Existen múltiples definiciones e interpretaciones sobre el concepto de calidad de vida. Su evaluación resulta compleja, ya que es un concepto multidimensional, principalmente subjetivo y cambiante (Speight et al, 2009). No obstante, desde hace años se han propuesto múltiples herramientas para evaluar al paciente diabético.

El cuestionario de calidad de vida de la diabetes - *Diabetes Quality of Life* (DQOL) fue desarrollado en la década de los ochenta, siendo empleado en el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (The DCCT Research Group, 1988). Evalúa cuatro dominios: satisfacción, impacto, preocupación por la diabetes y percepción relativa a la diabetes. De manera similar al cuestionario DTSQ, proporciona una puntuación total, que puede variar entre un mínimo de 43 y un máximo de 215 puntos, siendo tanto mejor la calidad de vida del paciente, cuanto menor sea la puntuación. Ha sido validado al castellano (Millán et al, 2002) y empleado en múltiples estudios (Alvarado-Martel et al, 2017; Vidal Flor et al, 2021; Rodríguez de Vera-Gómez et al, 2022).

En nuestro estudio, la puntuación basal mediana fue de 88 puntos. Los valores observados en los pacientes en tratamiento con MDI fueron peores, con una mediana de 92 puntos, mientras que los pacientes con ISCI tuvieron una puntuación mediana de 75 puntos, si bien dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido a la amplitud de los intervalos de confianza, reflejando una heterogeneidad en la

puntuación de las distintas poblaciones estudiadas. Un hallazgo importante del estudio fue que se observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala DQOL tras tres meses de uso de la MFG, pasando la puntuación de 88 a 84 puntos.

El diseño heterogéneo de los estudios dificulta su comparación, ya que cada uno empleó instrumentos diferentes y tuvo un diseño distinto. La ausencia de diferencias podría ser debida a la escala empleada en cada estudio, al momento en que fueron evaluados los resultados, o a la realización de sesiones de educación o capacitación para el paciente previas al uso de la MFG.

Hasta la fecha, pocos estudios han evaluado el impacto del inicio de la MFG en la calidad de vida del paciente con DM1. En el ensayo clínico IMPACT, anteriormente reseñado, se observó una menor puntuación en la escala DQOL en el grupo que inició la MFG respecto al grupo de pacientes que fueron aleatorizados al grupo de automonitorización, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística, excepto en la subescala de satisfacción con el tratamiento. En dicho estudio no se reportaron las puntuaciones totales, ni en el manuscrito ni en el material suplementario del mismo (Bolinder et al, 2016).

El estudio FLARE-NL4 fue un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron todos los casos de DM que iniciaron MFG en los Países Bajos entre 2016 y 2017 (Fokkert et al, 2019). Incluyó 1365 pacientes, de los cuales 1054 tenía diagnóstico de DM1, todos en tratamiento con insulino terapia y un 5,9% en tratamiento combinado con ADO e insulina. En dicho estudio, empleó el test EuroQoL 5D (Van Reenen & Oppe, 2015) y mostró una mejor calidad de vida a los seis y doce meses tras el inicio de la MFG (Fokkert et al, 2019).

El estudio CORRIDA fue un ensayo clínico, de grupos paralelos, que aleatorizó a pacientes adultos con DM1 al uso de MFG o de MCG. Los pacientes empleaban un sensor durante seis días, sin que tuvieran acceso a los datos, y posteriormente eran aleatorizados. De 68 pacientes evaluados, 60 fueron incluidos, de los cuales el 55% (MFG) y el 69% (MCG) estaba en tratamiento con MDI (Hásková et al, 2020). Para evaluar la calidad de vida empleó la escala breve de evaluación de la calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, “*World Health Organization Quality of Life-BREF*” assessment (WHOQOL-BREF), que incluye 26 preguntas que evalúan los dominios de salud física,

psicológica, relaciones sociales y ambiente (The WHOQOL Group, 1998, Lin et al, 2017). Curiosamente, no observaron cambios estadísticamente significativos entre la situación basal y el periodo tras cuatro semanas de uso de la MFG o de la MCG, ni tampoco se observaron diferencias en calidad de vida al comparar las puntuaciones de los grupos de MFG y MCG, ni de manera basal ni al final del estudio (Hásková et al, 2020). Los resultados del estudio CORRIDA están en línea con los resultados del estudio FUTURE, anteriormente mencionado, en el que el objetivo principal fue el cambio en la calidad de vida seis y doce meses tras el inicio de la MCG (Charleer et al, 2020). Este estudio empleó la prueba de calidad de vida general breve 36 (SF-36) (Ware, 1993); el cuestionario de áreas problemáticas en diabetes, versión breve; “*problem areas in diabetes - short form*” (PAID-SF) (McGuire et al, 2010) y el cuestionario de miedo a la hipoglucemia, “*Hypoglycemia Fear Survey*” (HFS-Worry) (Gonder-Frederick et al, 2011). En dicho estudio no se observó un cambio estadísticamente significativo en la puntuación global de ninguna de esas tres escalas, excepto en las subescalas de salud general y salud mental del cuestionario SF-36 (Charleer et al, 2020).

En el ensayo DIAMOND, también mencionado previamente, que comparó el inicio de MCG frente a la automonitorización en pacientes adultos con DM1. Evaluó la calidad de vida mediante la escala de índice bienestar de cinco elementos de la Organización Mundial de la Salud, “*World Health Organization (Five) Well-Being Index*” (WHO-5) (Hajos et al, 2013), la escala europea de calidad de vida de cinco dimensiones, EuroQoL EQ-5D (Clarke et al, 2002), la escala de miedo a la hipoglucemia (Irvine et al, 1994) y la escala de confianza en la hipoglucemia (Polonsky et al, 2017a). En el ensayo DIAMOND, tampoco se observaron cambios en la calidad de vida evaluada mediante escalas no específicas de la diabetes, sobre el bienestar general o el estado de salud general, aunque sí en las escalas de confianza en las hipoglucemias o de miedo a las hipoglucemias dentro del grupo de pacientes tratados con MCG, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto del brazo control (Polonsky et al, 2017b). En el caso del estudio GOLD, (Lind et al, 2017), que comparó MCG frente a automonitorización de glucosa, con un diseño cruzado, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación del cuestionario WHO-5 (Hajos et al, 2013) durante el periodo de MCG (Lind et al, 2017).



Otro aspecto que podría influir en los resultados es la realización de programas de formación y capacitación. En algunos estudios no se reporta que los pacientes recibiesen educación previa centrada en la MFG, como en los estudios IMPACT (Bolinder et al, 2016) o FLARE-NL4 (Fokkert et al, 2019), o si la recibían esta se limitaba a una sola sesión de capacitación, como en el estudio FUTURE (Charleer et al, 2020) o en el estudio DIAMOND, en el que se reportó la realización de una sesión de educación general sobre diabetes, pero no un programa de capacitación previo para la MCG (Polonsky et al, 2017b). La mejoría observada en nuestro estudio puede ser debida a la realización de una educación estructurada y diseñada exclusivamente para el sistema de MFG y con un seguimiento estrecho. Así pues, en el Estudio GOLD (Lind et al, 2017), los pacientes sí recibieron nociones para interpretar los niveles de glucosa y las tendencias en el sistema de MCG, capacitándose mediante ejemplos de curvas de glucosa con flechas de tendencia, y adquiriendo formación en el uso del sistema DEXCOM G4, lo que contribuyó a que se observase un aumento del bienestar general (Lind et al, 2017).

Otro posible aspecto relevante es la escala empleada para evaluar la calidad de vida, sin que exista pleno consenso de cuál es la escala más indicada en la evaluación del paciente con diabetes (Oluchi et al, 2021). Cabe recordar que en el caso de la escala DQOL, los cuatro dominios incluidos no son evaluados de una manera similar, sino que el número de preguntas es heterogéneo, incluyéndose 15 preguntas que evalúan específicamente la satisfacción, 17 preguntas acerca del impacto de la diabetes, siete preguntas relativas a la preocupación social o vocacional y finalmente cuatro preguntas atañen a la preocupación relativa a la diabetes (The DCCT Research Group, 1988). En nuestro estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las preguntas relacionadas con la satisfacción con el tratamiento, no así con las otras tres esferas evaluadas. Esto muestra cierta asociación con lo descrito en el apartado de satisfacción con el tratamiento, ya que ambas escalas podrían tener un cierto campo de evaluación común.

El elevado número de preguntas incluidas en el test DQOL supone un reto para su aplicabilidad en condiciones de práctica clínica real en las que exista una elevada presión asistencial, de ahí que en muchos casos, su uso se reserva a la investigación, o en otros estudios se han empleado herramientas más breves (The WHOQOL Group, 1998; Clarke et al, 2002; Hajos et al, 2013). Otro posible problema es su especificidad, ya que alguna pregunta puede no ser totalmente específica de la calidad de vida relacionada con la

diabetes y pacientes con otras patologías podrían tener peores puntuaciones más a consecuencia de estas que debido a su diabetes (Speight et al, 2020). Como se ha comentado anteriormente, algunas escalas no centradas en la calidad de vida específica de la diabetes podrían no tener suficiente sensibilidad en la detección de diferencias, cuando estas realmente existen. El ejemplo más paradigmático es el estudio DIAMOND, en el que sólo se observó una mejoría en la calidad de vida en las escalas específicas de diabetes y no en los cuestionarios relativos a la salud general (Polonsky et al, 2017b).

En nuestra muestra, cuando se analizó el cambio en la puntuación de la escala de calidad de vida en función de la modalidad de tratamiento, en el subgrupo de pacientes tratados con MDI se observó una mejoría estadísticamente significativa en dicha puntuación, cuyos valores pasaron de 92 a 88 puntos, sin que se observasen diferencias estadísticamente significativas en los pacientes en tratamiento con ISCI, cuyas puntuaciones pasaron de 75,5 a 77,5 puntos. Esta diferencia podría estar en relación con la gran aceptación por parte de los pacientes de la MFG. Esto viene respaldado por la disminución del número de autoanálisis diarios y la alta tasa de datos capturados a los tres meses, datos similares a los observados en un subanálisis del estudio IMPACT (Bolinder et al, 2016). En el caso de los pacientes en tratamiento con ISCI, otros estudios han observado una mejoría en la calidad de vida asociada al uso de sistemas integrados (Peyrot & Rubin, 2009; Moreno-Fernández et al, 2011) y de sistemas integrados más evolucionados como son los de asa cerrada (McAuley et al, 2020; Beato-Víborá et al, 2020). El uso de sistemas de asa cerrada junto con un programa de educación estructurada podría asociarse a una mejoría de la diabetes, no solo en términos clínicos sino también en los resultados informados por el paciente.

Al comparar el cambio en la calidad de vida atribuida a la diabetes, observamos un diferente comportamiento de la población con mejor control glucémico basal respecto de la que tenía peor control glucémico basal. Los pacientes con mejor control glucémico en el momento basal mostraron una mejoría estadísticamente significativa, pasando de 86,9 a 82,7 puntos en la escala DQOL; lo cual podría estar relacionado con una mayor conciencia de su enfermedad, mientras que los pacientes con peor control glucémico, que tenían peores valores basales en la puntuación de calidad de vida, no mostraron esta diferencia, pasando de 94,2 a 93,5 puntos en la escala. Esto podría estar en relación con que la calidad de vida de los pacientes empeora en aquellos pacientes con peor control

glucémico, por el riesgo incrementado de hipo e hiperglucemias y por la mayor frecuencia de complicaciones (Jacobson, 2004; Abbatecola et al, 2015).

En relación con los factores que podrían influir en la calidad de vida, el análisis de regresión realizado para evaluar qué variables se asociaban a una diferente puntuación en la escala DQOL a los tres meses, el modelo seleccionó diecisiete variables, que en este caso eran capaces de explicar un 75,7% de la variación en la puntuación de la escala DQOL a los tres meses. Las variables que se asociaron a una peor calidad de vida, en forma de mayor puntuación en la escala DQOL, fueron, entre las variables evaluadas en el periodo inicial: la edad de los pacientes, la puntuación en las subescalas de satisfacción, impacto y preocupación social de la escala DQoL, la glucemia promedio, el tiempo en rango inicial y el tiempo sobre rango inicial; y en cuanto a las variables evaluadas a los tres meses, la puntuación en la subescala A de la escala DDS, el tiempo bajo rango y la HbA1c. En el caso de las variables asociadas a una mejor calidad de vida, correspondieron a la HbA1c estimada de manera inicial, mientras que en el periodo tras tres meses de uso de la MFG, correspondieron con el número de eventos de glucemia baja, la puntuación en la subescala D de la escala DDS, la puntuación EVA y el número de autoanálisis diarios. La figura 51 muestra la distribución de las variables del análisis de regresión multivariable.

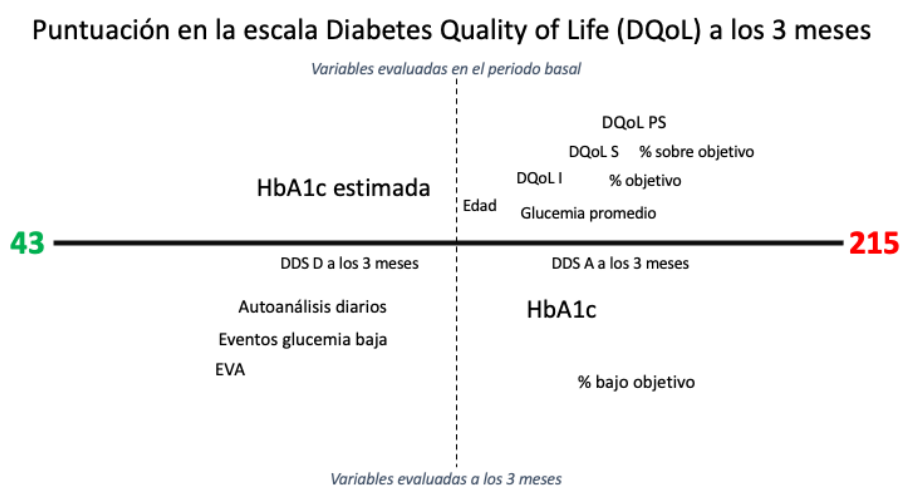


Figura 51: Variables asociadas a una diferente puntuación en la escala DQoL a los tres meses. Las variables ubicadas en la mitad derecha se asocian a una mayor puntuación y por ende, a una peor calidad de vida. Las variables asociadas a la izquierda se asocian a

una menor puntuación y mejor calidad de vida. Las variables en la parte superior se refieren a las variables evaluadas durante el periodo inicial, y las variables de la parte de abajo son las relativas al periodo tras tres meses de uso de la MFG.

#### *Distrés relacionado con la diabetes*

En el caso de la diabetes, el grupo de Polonsky y colaboradores creó la escala de distrés relacionada con la diabetes (Polonsky et al, 2005). Se trata de una escala que incluye 17 preguntas en las que el paciente debe responder de la manera más precisa posible, en relación con su situación en el mes previo. En cada pregunta, el paciente indica si no supone un problema o si es un problema, de magnitud entre “pequeño” problema o “problema muy grave”, en una escala entre 1 punto y 6 puntos. La puntuación total oscila entre 17 puntos y 102 puntos, de manera que cuanto menor sea la puntuación, menor es el distrés relacionado con la diabetes que el paciente experimenta en el mes previo. Las preguntas se organizan en torno a cuatro temáticas: carga emocional, angustia relacionada con la diabetes, angustia relacionada con el tratamiento y angustia interpersonal (Polonsky et al, 2005).

En nuestra muestra, la puntuación inicial en la escala DDS fue de 40,5 puntos y tras tres meses de uso de la MFG la puntuación se redujo a 39,5 puntos, sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas. En el caso de las cuatro subescalas, sí que se observó una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de la subescala de carga emocional, pero no en las otras tres restantes.

Esta ausencia de diferencias tampoco fue observada en los pacientes participantes del estudio IMPACT, en el que no se reportan los valores del grupo tratado con MFG ni del grupo control, únicamente se notificó, en el material suplementario, un gráfico con la media ajustada, observándose menores valores en el grupo de intervención pero sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística, con intervalos de confianza solapados entre ambos grupos. En dicho estudio, no se observaron tampoco diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las subescalas (Bolinder et al, 2016).

Uno de los primeros estudios que comunicaron el uso de MFG en condiciones de práctica clínica habitual y el cambio en el distrés asociado a la diabetes fue una carta al editor, publicada en 2017, que reportó la experiencia adquirida en un centro de Edimburgo en 25

pacientes DM, 8 de ellos en tratamiento con ISCI (Dover et al, 2017). Se describió mejoría en la puntuación DDS tras 16 semanas de uso de la MFG, no obstante, en dicho estudio no se indicaron los valores iniciales ni posteriores de la puntuación en la escala DDS, sólo se indicó que había una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación total y en la puntuación de las subescalas de distrés emocional y distrés asociado a la diabetes (Dover et al, 2017).

En otro estudio observacional que evaluó todos los pacientes DM1 que iniciaron tratamiento con MFG durante 2018 en dos centros de referencia escoceses, entre ellos el centro mencionado en el párrafo anterior, incluyeron 900 pacientes y un grupo control de 518 pacientes, evaluando mediante una modificación propia de la escala DDS el cambio en el distrés asociado a la diabetes tras seis meses de uso. Se reportó que “el 90% de los participantes” presentó una mejoría en la DDS total, no obstante, ni en el manuscrito principal ni en el material suplementario se aportaron las puntuaciones totales, y, de hecho, en estas se describe que sólo 318 pacientes completaron dicha escala, y en dos de las subescalas, se reportó que la respuesta más frecuente fue que no hubo cambios en angustia relacionada con el tratamiento y angustia interpersonal (Tyndall et al, 2019).

Otro estudio observacional retrospectivo realizado en Wrexham, Reino Unido, evaluó la efectividad asociada al uso de MFG en los primeros 90 pacientes que lo iniciaron entre 2018 y 2019, y tuvo, como objetivo secundario, evaluar el distrés asociado a la diabetes mediante la escala DDS (Nana et al, 2019). En este estudio se describió una mejoría estadísticamente significativa, no obstante, sus resultados deben interpretarse con cautela por varios motivos: En primer lugar, empleó una modificación de la escala DDS, sin que las particularidades de dicha escala se describan. En segundo lugar, en el manuscrito se refleja que “se solicitó a los pacientes que reportasen de manera retrospectiva cómo era su distrés anterior al uso de la MFG y que luego describiesen su situación con la MFG”. En tercer lugar, no reportan la puntuación total de la escala DDS, sino sólo la puntuación media de las distintas temáticas, que en este trabajo se catalogan como: sentirse sobrepasado, fallar en el hábito, consumo de energía, depresión, frecuencia de realización de mediciones. Cuarto, reportan los valores medios, pero no la desviación estándar. Quinto, se indica que 14 pacientes estaban en tratamiento con ISCI, pero no se diferencian las puntuaciones de los pacientes en función del tratamiento recibido. Por último, pese a que el tamaño muestral fue de 90 pacientes, se reporta que sólo 68 o 77 participantes

respondieron el módulo online de variables relacionadas con el paciente (Nana et al, 2019).

Las diferencias observadas entre los distintos estudios podrían estar en relación con el diseño del estudio, el momento en que se evaluó la intervención y el instrumento de medida empleado. Un estudio observacional prospectivo, realizado en Arabia Saudí, que reportó el distrés relacionado con el tratamiento en 187 niños y adolescentes con DM que iniciaron tratamiento con MFG, 58 de ellos con ISCI, describió mejoría estadísticamente significativa en el distrés relacionado con la diabetes (Al Hayek et al, 2020b). No obstante, en este estudio se empleó una escala similar pero no igual, la escala de distrés relacionado con la diabetes tipo 1 (Fisher et al, 2015). Pese a la similitud en el acrónimo (T1-DDS), esta escala no es equiparable a la escala DDS, ya que evalúa siete dominios, que incluyen: sensación de desamparo, manejo del distrés, distrés relacionado con la hipoglucemia, distrés relacionado con el manejo, manejo de percepciones sociales negativas, problemas de conducta alimentaria, distrés relacionado con los profesionales sanitarios, distrés físico y distrés relacionado con familiares y amigos (Fisher et al, 2015). En el estudio mencionado, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de todas las escalas, aunque no se describieron los valores de los pacientes (Al Hayek et al, 2020b). De hecho, en la creación y validación de la escala T1-DDS se emplearon tres escalas, no siendo ninguna de ellas la DDS empleada en nuestro estudio (Fisher et al, 2015). Dichas escalas fueron la escala de salud del paciente 8, “*patient health questionnaire-8*” (PHQ-8), que se focaliza en síntomas depresivos (Kroenke et al, 2001); la escala de la Organización Mundial de la Salud de 5 ítems, que evalúa la calidad de vida (Hajos et al, 2013); y la encuesta de preocupación por la hipoglucemia (HFS-W) (Gonder-Frederick et al, 2011). En el estudio FLASH-UK, anteriormente reseñado, no se observaron diferencias en la puntuación de la escala T1-DDS entre el grupo tratado con MFG (n=78) y el grupo control, que fue manejado con automonitorización de glucosa (n=78) (Leelarathna et al, 2022). En el estudio HypoDE, que también empleó la escala T1-DDS, el grupo aleatorizado al brazo de MCG (n=75) no mostró diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala T1-DDS respecto del brazo control (n=66), ni de manera basal ni tras seis meses de uso de la MCG, si bien ambos grupos presentaron una disminución en la puntuación media, sin que se reporte si hubo diferencias al comparar la situación basal y la situación tras seis meses de uso en cada grupo. Únicamente se observaron diferencias entre grupos en la subescala de distrés

asociado a la hipoglucemia (Heinemann et al, 2018). Un estudio prospectivo abierto que describió resultados clínicos y variables relacionadas con los pacientes en 115 adultos con DM1 de los EEUU que iniciaron tratamiento con un sistema integrado (Polonsky et al, 2022), empleando la escala T1-DDS y la presencia de cambios clínicamente relevantes (Fisher et al, 2016), observó diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala T1-DDS tras tres meses de uso del sistema integrado, incluyendo las puntuaciones relacionadas con las subescalas de desamparo, manejo y distrés asociado a la hipoglucemia (Polonsky et al, 2022).

Otro estudio que evaluó el distrés relacionado con la diabetes fue un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, en el que se invitó a 102 profesionales a compartir datos de pacientes en tratamiento con MFG (Deshmukh et al, 2020). Participaron 10.370 pacientes, de los cuales el 97% tenía DM1, el 23% estaba en tratamiento con ISCI y el 65% había recibido educación para su diabetes. Dispusieron de datos de distrés relacionado con la diabetes en 8.320 pacientes y se reportó una mejoría estadísticamente significativa en las esferas de sentirse sobrepasado y en la sensación de fallar con la rutina de manejo de la diabetes (Deshmukh et al, 2020). No obstante, en este estudio se empleó otra escala para evaluar el distrés relacionado con la diabetes, el instrumento breve de distrés de la diabetes, “*brief diabetes distress screening instrument*” (DDS), que es una escala de dos ítems, creada esta vez a partir de la escala DDS (Polonsky et al, 2005), y que tras ser evaluada en un estudio realizado en 496 sujetos con DM, cuyas características específicas clínicas o demográficas no fueron reportadas, concluyó que las dos preguntas con mayor sensibilidad y especificidad eran aquellas relativas a la sensación de sentirse sobrepasado con las demandas de vivir con diabetes y sentir que uno falla en su rutina de manejo de la diabetes (Fisher et al, 2008).

En un ensayo clínico piloto, abierto, de grupos paralelos, que aleatorizó a pacientes adultos con DM1 a MCG (n=20) o a MFG (n=20), no observaron un cambio estadísticamente significativo en los pacientes tratados con MFG en el distrés asociado a la diabetes, ocho semanas tras el inicio de uso de la MFG (Reddy et al, 2018). No obstante, en este estudio se emplearon las escalas de miedo asociado a la hipoglucemia (HFS-II) (Cox et al, 1987; Irvine et al, 1994) o la escala de distrés emocional relacionado a la diabetes, “*Problem Areas in Diabetes Survey*” (PAID) (Polonsky et al, 1995). En este estudio, sí que se observó en el grupo tratado con MCG una reducción en la puntuación

de miedo a la hipoglucemia, tanto en la puntuación total como en la puntuación dependiente de la subescala de miedo a la hipoglucemia (Reddy et al, 2018). En el ensayo DIAMOND, mencionado anteriormente, el brazo randomizado a MCG (n=102) mostró una mejoría relacionada con el distrés de la diabetes respecto del grupo control (n=53), especialmente en las subescalas de angustia relacionada con el tratamiento y angustia interpersonal (Polonsky et al, 2017b). Sin embargo, un detalle llamativo de este estudio es que los pacientes no tuvieron un valor de distrés relacionado con la diabetes comparable entre ambos brazos de tratamiento, ya que el grupo de MCG tuvo una puntuación basal de 1,78, disminuyendo a 1,61 tras 24 semanas de uso de la MCG; mientras que el brazo control tuvo una puntuación basal de 1,68 y pasó a 1,78 tras 24 semanas de uso de MCG (Polonsky et al, 2017b).

La población de pacientes incluidos en el estudio puede influir en los resultados de distrés. Así pues, alguna de las preguntas que evalúan las escalas de distrés pueden hacer referencia a “sentirse enojado, asustado o deprimido”, experiencias que pueden ser más frecuentes en población adolescente (Van Petegem et al, 2020; Ferrara et al, 2024). Otra pregunta incluida en la escala DDS hace referencia a “sentir que ni mis amigos ni mi familia dan suficiente apoyo de mis esfuerzos para cuidarme (planean actividades que chocan con mi horario, me animan a comer comidas impropias)”, lo cual también puede acaecer con frecuencia en adolescentes sin diabetes (Shriver et al, 2020; Liu et al, 2022). Un ejemplo es el estudio de CITY, “*CMG Intervention in Teens and Young Adults with T1D*” (CITY), que fue un ensayo clínico que aleatorizó a pacientes DM1 de 14 a 24 años a MCG (n=74) o automonitorización de glucosa (n=79) (Laffel et al, 2020). En dicho estudio se empleó la escala PAID (Polonsky et al, 1995) adaptada a población pediátrica (Markowitz et al, 2015) y no observaron diferencias entre ambos grupos. Nuevamente, se describe un descenso en la puntuación respecto de la situación basal y la situación a las 26 semanas, tanto en el grupo de MCG (23 a 20 puntos) como en el grupo de automonitorización (22 a 20 puntos), si bien no se reportó si las diferencias fueron estadísticamente significativas (Laffel et al, 2020).

Otro aspecto que podría influir en el distrés asociado a la diabetes es el control glucémico basal. En nuestro estudio, la puntuación entre los grupos de buen y mal control glucémico fueron diferentes, 37 puntos frente a 51,4 puntos; y de hecho, los pacientes con buen control glucémico basal mostraron una reducción estadísticamente significativa, pasando



de 37 a 35 puntos; mientras que el grupo de mal control glucémico basal cambió de una puntuación de 51,4 a 53,8 puntos, sin que dicha diferencia fuese estadísticamente significativa. Otros estudios, aunque han reportado datos clínicos en función del control metabólico basal, no han analizado el distrés relacionado con la diabetes ni otras escalas en función de dicho parámetro.

Las diferencias en la puntuación en la escala DDS también podrían estar influenciadas por las características del sistema sanitario y la provisión de recursos, ya que la puntuación en varios de los ítems podría variar de manera notable en función de estos, incluyéndose preguntas como “sentir que no tengo un doctor que puedo ver con suficiente frecuencia para discutir mi diabetes”, “sentir que mi doctor no toma mis preocupaciones en serio”, “sentir que mi doctor no me da recomendaciones suficientemente específicas para controlar mi diabetes”, “sentir que mi doctor no sabe lo suficiente acerca de la diabetes y el cuidado de la diabetes”. Se han descrito diferencias notables en el uso de recursos sanitarios en pacientes con diabetes a nivel nacional (López-Bastida et al, 2013; Gil et al, 2018) e internacional (Manne-Goehler et al, 2019; Townson et al, 2020, Fuentes-Merlos et al, 2022).

Por último, la modalidad de tratamiento también podría influir en el distrés relacionado con la diabetes. En nuestra muestra, de manera basal los pacientes en tratamiento con MDI tenían un mayor distrés que los pacientes en tratamiento con ISCI (43 puntos frente a 31,5 puntos), si bien su comportamiento evolutivo fue ligeramente diferente. Los pacientes del grupo tratado con MDI no mostraron un cambio estadísticamente significativo en la puntuación DDS, pasando de 43 a 41, mientras que los pacientes en tratamiento con ISCI mostraron un cambio de 31,5 a 32, que resultó estadísticamente significativo, si bien dicho cambio en la puntuación, mediana de 0,5 puntos, equivalente a un 5,9% del rango de puntuación total, probablemente tenga una relevancia clínica limitada. Por otra parte, en los portadores de ISCI este aumento de distrés podría estar en relación con la presencia de un segundo dispositivo que controlar, no interconectado al primero. Esto podría apoyarse por la mejoría en el distrés observado en estudios que han evaluado sistemas híbridos de asa cerrada (Beato-Víbora et al, 2020; Bisio et al, 2022; Polonsky et al 2022).

En cuanto a las variables que predecían el distrés de los pacientes en relación con la diabetes tres meses tras el inicio de la MFG, el análisis de regresión multivariable mostró nueve variables, de las que siete mantuvieron una asociación estadísticamente significativa y en el modelo eran capaces de explicar un 58,7% de la variación en la escala DDS a los tres meses. Las variables que se asociaron a un menor distrés, en forma de asociarse a menores valores de DDS, fueron la edad de los pacientes, el número de hipoglucemias a los tres meses, el porcentaje de eventos de hiperglucemia a los tres meses y la desviación típica inicial, de manera que cuanto mayor fuesen sus valores, menor el distrés de los pacientes. Por otra parte, las variables cuyo aumento se asoció a un mayor distrés incluyeron la puntuación en la subescala de impacto de la escala DQoL, la puntuación en la subescala de angustia relacionada con el médico de la escala DDS, la HbA1c estimada a los 3 meses, el rango intercuartílico inicial y el rango intercuartílico a los tres meses. Algunas variables mostraron una multicolinealidad significativa, como el porcentaje de eventos de hiperglucemia a los tres meses, la desviación estándar inicial y el rango intercuartílico inicial. Esto podría estar en relación con que son métricas que miden de distinta manera un mismo fenómeno (Beck et al, 2019; Duncan, 2022). El parámetro que mostró una mayor magnitud de cambio fue la HbA1c estimada a tres meses. Por cada punto de aumento de la HbA1c aumentó en 12,2 puntos la puntuación en la escala DDS, y 12,2 puntos sobre los 85 posibles representarían un 14% más distrés, asumiendo un comportamiento lineal.

Estudios previos habían descrito que un factor con una notable asociación con el distrés asociado a la diabetes es el control glucémico, evaluado mediante HbA1c. Así, un estudio observacional, transversal, multicéntrico, que incluyó datos de 3858 pacientes (Wilmot et al, 2021) y que evaluó el distrés mediante la escala PAID (Polonsky et al, 1995), observó que la HbA1c era la variable más asociada al distrés relacionado con los pacientes (Wilmot et al, 2021). Esta asociación también fue observada en un estudio observacional multicéntrico que describió datos en una serie de 100 pacientes DM1 en la que los dos principales predictores del distrés, evaluado mediante la escala PAID (Polonsky et al, 1995), fueron el nivel de HbA1c y la presencia de complicaciones microvasculares (Grulovic et al, 2022).

**3. Discusión del primer objetivo secundario: describir el cambio en los parámetros de control metabólico tras el inicio de la MFG y el grado de control metabólico alcanzado.**

En nuestro estudio, el inicio de la MFG produjo una mejoría estadísticamente en la HbA1c media, que pasó de 7,8% a 7,4% tras tres meses de uso. La tabla 34 muestra el cambio en los parámetros de HbA1c en los estudios que describieron dicha información.

Tabla 34: Estudios que han evaluado el cambio en la HbA1c en pacientes que iniciaron uso de MFG.

Autor y año	Número de pacientes			Valor de HbA1c y momento de evaluación (meses)					
	DM1	MDI	ISCI	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	NR
Bolinder, 2016	119	81	38	6,79%		6,94%			
McNight, 2017	346	NR	NR	8%					7,7%
Dover, 2017	25	17	8	8%		7,5%			
Paris, 2018	120	NR	NR	8,5%	7,8%	7,8%	7,9%	7,9%	
Moreno-Fernández, 2018	36	13	23	7,6%		7,1%			
Nana, 2019	90	NR	NR	8,8%	8,1%	7,9%			
Al Hayek, 2020b	95	NR	NR	8,3%	7,7%				
Deshmukh, 2020	3126	2264	862	8,3%					7,9%
Mohamed, 2021	142	NR	NR	10,47%		8,76%			
Sa, 2021	179	179	0	7,9%		7,6%		7,7%	
Leelarathna, 2022	78	58	20	8,7%		7,9%			
Al Hayek, 2022	187	NR	NR	9,1%	8,6%	8,5%	8,3%	8,2%	

Cervantes-Torres, 2022	206	NR	NR	8,0%				7,6%	
Jiménez-Sahagún, 2022	114	86	28	7,8%	7,4%				

DM1: Número de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, MDI: Múltiples dosis de insulina, ISCI: infusión subcutánea de insulina, NR: No reportado.

En un estudio que incluyó a los 900 primeros usuarios de MFG del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido se observó una reducción estadísticamente significativa en las cifras basales de HbA1c tras el inicio de la MFG, si bien los valores específicos no fueron reportados en dicho estudio (Tyndall et al, 2019). En otro estudio unicéntrico realizado en dicho país, se obtuvieron unos resultados similares, este trabajo incluyó los primeros 92 pacientes consecutivos tratados con MFG (Yadegarfar et al, 2020). En un estudio realizado en Edimburgo que incluyó 342 DM1 que iniciaron tratamiento con MFG, de un total de 4.202 pacientes seguidos en dicho centro, 100 de los cuales que autofinanciaron la MFG, se observó un cambio estadísticamente significativo, si bien no se describió con precisión tras cuánto tiempo después del inicio de la MFG se realizó la comparación (McNight et al, 2017). En un estudio realizado en Wrexham, incluyendo 90 pacientes con DM1 que iniciaron MFG se describió una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1c tras tres y seis meses de uso de la MFG (Nana et al, 2019). En el estudio con mayor tamaño muestral, que incluyó 10.370 pacientes de 102 hospitales del Reino Unido, de los que 3.126 tenían DM1 y aportaron datos de seguimiento, sin especificar el momento preciso, también mostró una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1c (Deshmukh et al, 2020).

En un trabajo prospectivo unicéntrico realizado en Bélgica, que incluyó 120 pacientes con DM que iniciaron MFG, se observó una reducción en las cifras de HbA1c tras tres meses de uso de la misma (Paris et al, 2018). En el registro prospectivo nacional de los Países Bajos, que incluyó 1.054 pacientes con DM1, se describió una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1c tras 6 y 12 meses (Fokkert et al, 2019). En un estudio prospectivo realizado en Arabia Saudí, se observó una reducción

estadísticamente significativa en los valores de HbA1c tras tres meses de uso de MFG (Al Hayek et al, 2020b).

A nivel español, un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en Ciudad Real y Santiago de Compostela, que comparó 18 pacientes usuarios de ISCI que iniciaron tratamiento con MFG frente a 18 pacientes controlados mediante automonitorización capilar de glucosa observó que el grupo de MFG presentó una reducción estadísticamente significativa en las cifras de HbA1c a los seis meses de 7,4% a 7,1%, lo que no se observó en el grupo de automonitorización, que pasó de 7,8% a 7,8% (Moreno-Fernández et al, 2018).

En un estudio que analizó datos disgregados de información identificativa en los primeros siete países europeos que iniciaron el uso de MFG en 2014 (Alemania, Reino Unido, Francia, Italia, Suecia y los Países Bajos), se evaluaron datos de 50.831 lectores y 279.446 escaneos. En dicho estudio, la HbA1c estimada al final del estudio se correlacionó con el número de escaneos al día (Nunn et al, 2017). En otro trabajo a gran escala que incluyó datos de 22.949 lectores y 207.386 sensores de usuarios en España entre 2014 y 2018 también observó que la HbA1c estimada al final del periodo se asociaba al número de escaneos diarios, variando entre 8,05% en los usuarios con una media de 3,9 escaneos al día, 7,45% en los usuarios con una media de 9,8 escaneos al día y 7,08% en los usuarios con una media de 25 escaneos al día (Gómez-Peralta et al, 2020).

El beneficio de la MFG podría variar en función del control glucémico inicial de los pacientes. En nuestra muestra, los pacientes con mal control glucémico basal tuvieron un mayor beneficio asociado al inicio de la MFG en términos de HbA1c, de manera que los pacientes con una puntuación de HbA1c inicial  $>8\%$  pasaron de una HbA1c 8,6% a 8% tras tres meses de uso de MFG, mientras que el grupo de buen control glucémico no mostró diferencias estadísticamente significativas, manteniendo puntuaciones similares, de 7,1% a 7,0%. Esto podría relacionarse con un mayor margen de mejoría, similar a lo observado en otros estudios observacionales y ensayos clínicos (Dover et al, 2017; Tyndall et al, 2019; Fokkert et al, 2019; Yadefargar et al, 2020; Deshmukh et al, 2020). Esto ya se había observado en otros estudios, en los que uno de los principales predictores de mayor mejoría en las cifras de HbA1c tras el inicio de la MFG fueron las cifras basales de HbA1c, que, cuanto mayores eran, más notable resultó la mejoría (Tyndall et al, 2019), hallazgo también observado en otro estudio, en el que los pacientes con HbA1c superior

a 8,5% de manera basal tuvieron la mayor reducción (Deshmukh et al, 2020). En un estudio que empleó 7,5% como punto de corte entre buen y mal control glucémico basal, los pacientes con peor control glucémico mostraron una mejoría tras tres meses de uso de la MFG (8,95% a 8,0% (n=93) frente a 6,8% a 6,9% (n=24) en el grupo de mejor control glucémico (Paris et al, 2018). Esto no se observó tampoco en los participantes del estudio IMPACT, en el que un criterio de inclusión era presentar una HbA1c basal inferior a 7,5%, siendo la media basal de 6,7%. Ni el grupo control ni el grupo de MFG mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el periodo basal y la situación seis meses tras el inicio del tratamiento (Bolinder et al, 2016).

Respecto del cambio de HbA1c en función de la modalidad de tratamiento, los pacientes con MDI tenían un valor inicial más elevado que los pacientes usuarios de ISCI (7,8% frente a 7,3%). El grupo de MDI mostró una mejoría estadísticamente significativa tras tres meses de uso de MFG, pasando de 7,8% a 7,5%, similar a otros estudios (Nana et al, 2019). En el subanálisis del estudio IMPACT que incluyó sólo pacientes tratados con MDI (n=167) con buen control glucémico basal (HbA1c <7,5%) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c tras seis meses de tratamiento, que pasó de 6,8% a 7,0% (Oskarsson et al, 2018). En el grupo de pacientes tratados con ISCI, los valores pasaron de 7,3% a 7,1%, si bien dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (Nana et al, 2019), lo que sí se había observado en otros estudios, en los que se observó una reducción estadísticamente significativa de HbA1c de 7,4% a 7,1% tras seis meses de uso de MFG (Moreno-Fernández et al, 2018).

Tras el inicio de la MFG se observó una disminución en el número de eventos de hipoglucemia, que pasaron de 14 a 11,5 tras tres meses. El tiempo de hipoglucemia se redujo del 6% al 5%, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la ausencia de mejoría en otros parámetros glucémicos podría relacionarse con una falta de poder estadístico, un corto periodo de seguimiento o con la disminución del número de escaneos diarios a los tres meses, parámetro que según lo observado en otros estudios parece asociarse a la mejoría en los parámetros de control glucémico (Dunn et al, 2018; Paris et al, 2018; Gómez-Peralta et al, 2020).

En el caso del TIR este disminuyó ligeramente (55,4% a 53,3%) a costa de incrementarse el porcentaje del tiempo en hiperglucemia (37,1% a 39,8%). Este hecho contrastó con el

descenso de la HbA1c plasmática, ya que el descenso del TIR y el aumento del tiempo en hiperglucemia irían en contra de una mejoría en el control glucémico. No obstante, la HbA1c podría no ser un parámetro suficientemente preciso y el empleo de una medida que analizase la situación clínica del paciente en el periodo de tiempo cuyos datos fueron analizados, como el *Glucose Management Indicator* o el *Glycemia Risk Index (GRI)* (Díaz-Soto et al, 2023), sería tal vez más preciso.

#### **4. Discusión del segundo objetivo secundario: analizar la relación entre el tiempo en rango (TIR) con otros parámetros glucométricos y la influencia de otras variables**

El desarrollo de los nuevos sistemas de monitorización trajo consigo una considerable cantidad de nuevos parámetros y métricas para evaluar el control glucémico. La hipótesis de que estos parámetros pudieran desplazar e incluso sustituir hasta la que ahora ha sido la guía central para evaluar el control metabólico de la diabetes, la HbA1c calculada en un laboratorio, ha sido muy tentadora. En parte, porque permitiría solventar muchas de las limitaciones que tiene este método de control (Gómez-Peralta et al, 2022). Una de las métricas que se ha postulado como alternativa a la HbA1c ha sido el TIR, por diferentes motivos. Uno de ellos es que el TIR es una medida de centralidad, al igual que la HbA1c, pero además indirectamente es una medida de los niveles de hiperglucemia. De tal manera que el empleo conjunto del TIR junto con una métrica que informe sobre los niveles de hipoglucemia serían muy útiles a la hora de guiar decisiones terapéuticas (Beck et al, 2019a; Beck et al, 2019b).

Otro de los motivos es que el TIR, de manera similar a la HbA1c, se correlaciona con complicaciones de la diabetes a largo plazo, especialmente las microvasculares (Beck et al, 2018; Yapanis et al, 2022; El Malahi et al, 2022; Bezerra et al, 2023). Y es que uno de los principales argumentos para que la HbA1c se alzaría como la medida central para guiar el control metabólico y las decisiones terapéuticas, manteniéndose así hasta la generalización de la MFG y MCG en los estudios, fue precisamente su íntima asociación con el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes, observadas tanto en el estudio DCCT (Beck et al, 2019b; Lachin et al, 2021) como en el UKPDS (Stratton et al, 2000). Por todo ello, resulta muy interesante estudiar qué relación existe entre el TIR y la HbA1c plasmática. En nuestro estudio existía una relación inversa estadísticamente significativa tanto a nivel basal como a los tres meses, en línea con otros estudios de la literatura (Beck et al, 2019a; Vigersky et al, 2019; Díaz-Soto et al, 2021).

También resulta atractivo valorar la relación entre el TIR y la HbA1c estimada, actual GMI, como otra base válida que apoye la transición desde la HbA1c plasmática hacia el TIR, ya que ambas son medidas que al igual que la HbA1c plasmática miden la centralidad de la distribución de la glucosa. En nuestro análisis, se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre el porcentaje del tiempo en rango y el GMI, tanto a nivel basal como a los tres meses, de nuevo en línea con otros estudios (Díaz-Soto et al, 2021; Lu et al, 2020).

De acuerdo en gran parte a esta relación lineal existente entre TIR y HbA1c plasmática, el Consenso Internacional sobre el TIR (Battelino et al, 2019) recomendó como cifra objetivo del TIR un valor superior al 70%. Como hemos indicado, esta relación lineal no es perfecta, existiendo una gran variabilidad interindividual para valores de TIR calculados para una HbA1c determinada y viceversa (Vigersky et al, 2019; Beck et al, 2019c). Se ha postulado a la variabilidad glucémica como una de las posibles explicaciones, ya que a igualdad de HbA1c, se espera que el paciente que presente un coeficiente de variación mayor tenga un TIR menor, a diferencia del otro paciente que mostrara un TIR mayor al presentar un menor coeficiente de variación. En nuestro estudio tanto la asociación entre TIR y HbA1c plasmática, como la asociación entre TIR y HbA1c estimada difirieron significativamente al ajustar por el coeficiente de variación, tanto a nivel basal, como a los tres meses, al igual que lo descrito en otros estudios (Lu et al, 2020; Díaz-Soto et al, 2021). Este hecho recalca la dependencia que existe entre determinadas variables y la dificultad para analizarlas de manera independiente. Por ello se debería replantear la actualización de los objetivos de control propuestos para las métricas derivadas de la MCG (Battelino et al, 2019), para que sean individualizados, teniendo en cuenta la variabilidad glucémica y las distintas interrelaciones que existen entre los diferentes parámetros.

Un aspecto novedoso de nuestro estudio fue que evaluamos qué parámetros se asociaban a un mayor TIR, tanto a nivel basal como a los tres meses. Dado que son parámetros altamente interrelacionados, se realizó un modelo de regresión inicialmente univariable y posteriormente un modelo multivariable mediante el método de introducir variables para explorar qué posibles variables podían asociarse al TIR. De manera basal, una mayor HbA1c y una mayor desviación estándar se asociaron a un mayor TIR; mientras que las variables que se asociaron a un menor TIR inicial fueron la glucemia promedio inicial, el



coeficiente de variación inicial y el rango intercuartílico inicial. A pesar de ello, hubo una notable multicolinealidad entre la glucemia promedio, el coeficiente de variación, la desviación estándar y el rango intercuartílico, sugestivos de que son distintas formas de medir el mismo fenómeno, con el consiguiente riesgo de sesgo por factores de confusión.

Por dicho motivo, se repitió el análisis empleando un modelo de regresión multivariable según la estrategia *backwards*, que seleccionó a cinco variables que eran capaces de explicar un 86,9% de la variación del TIR y que no mostró multicolinealidad. En ese modelo las variables que se asociaron a un mayor TIR fueron la puntuación en la escala DQoL inicial y el promedio de escaneos al día. Por otra parte, las variables que se asociaron a un menor TIR fueron la glucemia promedio inicial, el coeficiente de variación inicial y el número de eventos de glucemia baja iniciales.

En cuanto a las variables que se asociaron a un diferente TIR a los tres meses, se repitió el mismo abordaje metodológico. En el análisis de regresión lineal multivariable mediante el método de introducir, las variables que se asociaron con un mayor TIR fueron la puntuación EVA a los tres meses y el TIR inicial, mientras que una mayor glucemia promedio en los tres meses previos se asoció a un menor TIR. Empleando la estrategia *backwards*, el modelo estadístico explicó un 93,7% de la variación del TIR por medio de 11 variables que resultaron estadísticamente significativa. Las variables que se asociaron a un mayor TIR fueron la puntuación EVA a los tres meses, el tiempo en rango inicial, el porcentaje de datos capturados a tres meses, el porcentaje de eventos de hiperglucemia a los tres meses, la desviación estándar inicial y la HbA1c estimada a los tres meses. Por el contrario, las variables que se asociaron a un menor TIR a los tres meses fueron la FC a los tres meses, la glucemia promedio a los tres meses, el coeficiente de variación inicial, el número de eventos de glucosa baja a los tres meses y el rango intercuartílico a los tres meses. En este modelo sí que se observó multicolinealidad entre la glucemia promedio a los tres meses, el porcentaje de eventos de hiperglucemia, la desviación estándar inicial, la HbA1c estimada a los tres meses y el rango intercuartílico. Un ejemplo fue la HbA1c estimada a los tres meses, que, por cada punto de cambio, mostró un cambio del 3% en el TIR observado a los tres meses, por lo que un sujeto con una HbA1c de 10% se asociaría a un tiempo en rango 12% inferior al observado en un paciente con una HbA1c de 6%.

## **5. Discusión del tercer objetivo secundario: evaluar la asociación entre los parámetros glucométricos HbA1c y el GMI.**

La HbA1c plasmática es la fracción de hemoglobina glicosilada presente en los glóbulos rojos circulantes aproximadamente de los tres meses anteriores. Su uso como el estándar de oro para la valoración del control glucémico quedó firmemente instaurada tras su empleo en los estudios DCCT y UKPDS (Nathan et al, 2015; Lai, 2008; Gale, 2008). En ellos la HbA1c se comenzó a usar como un parámetro subrogado de los niveles de glucemia plasmática que permitía valorar más fácilmente el control intensivo a diferencia de los métodos que estaban disponibles en ese momento, como por ejemplo era la concentración de glucosa en orina. En aquel momento se obviaban cuáles eran sus principales limitaciones (Nitin, 2010; Rhee, 2020), y al no tener competidores, se convirtió en el patrón de referencia para guiar el control glucémico hasta unos objetivos adecuados que permitieran evitar el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes a largo plazo (Weykamp, 2013). Desde entonces y durante las últimas décadas la supremacía de la HbA1c ha sido incuestionable, hasta la generalización de los sistemas de monitorización continua de glucosa (Gómez-Peralta et al, 2022). Su uso ha puesto de relieve nuevos parámetros y métricas que permiten llevar a cabo un control más preciso y la toma de decisiones terapéuticas con impacto a corto plazo o incluso inmediatos, solventando así muchas de las limitaciones de la HbA1c plasmática, entre ellas la falacia de la media (Beck et al, 2017b). Esta consiste en que más allá de la presencia de dolencias que afecten a la vida media de los glóbulos rojos o a su tasa de glicosilación, un determinado nivel de HbA1c puede asociarse a un amplio rango de concentraciones medias de glucosa y de perfiles glucémicos, no siendo un parámetro ni específico ni personalizado de un paciente y, por tanto, útil para establecer su control glucémico. Esto dio paso a la búsqueda de métricas que pudieran complementar o incluso sustituir a la HbA1c plasmática. Una de las métricas propuestas en el Consenso Internacional del uso de la MCG (Danne, 2017) fue la HbA1c estimada. Esta se calculaba a partir de la glucosa media de la MCG mediante una fórmula matemática. Debido a que se designó como un nombre similar al de la HbA1c plasmática y que en algunos casos su cifra era semejante, muchos médicos y pacientes supusieron que eran equivalentes. La confusión se producía cuando ambas cifras no coincidían, lo que podía llevar a tomar decisiones terapéuticas erróneas. Para solventarlo, al año de la publicación del Consenso Internacional del uso de MCG y tras mejorar la fórmula matemática para su obtención, se la rebautizó bajo el nombre de “*Glucose Management Indicator*” (GMI) (Danne et al, 2017; Battelino et al,

2019; Battelino et al, 2022). En nuestro análisis de regresión lineal, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la HbA1c estimada y la HbA1c, tanto a nivel basal como a los tres meses, lo cual es lógico ya que ambas se obtienen de niveles medios de glucemia. Pero esta observación no implica que coincidan estrechamente, ya que lo que se espera es todo lo contrario, es decir que difieran. Hasta el 28% de los pacientes con diabetes tipo 1 tendrán un GMI que diferirá de la HbA1c plasmática en  $\geq 0,5$  % (Gómez-Peralta et al, 2022).

Las diferencias entre ambos parámetros es lo que se ha denominado brecha o *gap* de glicosilación, y es la base que permitirá realizar una medicina cada vez más de precisión y personalizada en los pacientes por diferentes razones. Una de ella es que en aquellas personas en los que su GMI siempre sea menor que las cifras de HbA1c, implica que independientemente de que la vida media de sus glóbulos rojos sea más prolongada, pueden tener tasas de glicosilación más elevadas y por tanto no solo de la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos sino también de otras proteínas presentes a nivel renal u ocular, incrementando así el riesgo de complicaciones por lo que permite identificar a pacientes con mayor riesgo de sufrir las mismas. Otra razón es que puede ayudar a la toma de adecuadas decisiones terapéuticas, ya que si en el ejemplo anterior se decidiera intensificar el tratamiento basándonos únicamente en el objetivo de HbA1c plasmática conllevaría un riesgo elevado de hipoglucemia, con las consecuencias que a su vez esta implica (Bloomgarden, 2017). Esto es debido a que al no tener en cuenta que las cifras de GMI son más bajas estaríamos obviando que los niveles medios de glucosa en estos pacientes son más bajos. Por lo tanto, en los “glicosiladores altos” el GMI sería el factor con más peso para decidir intensificar una terapia. Lo contrario sucedería en los “glicosiladores lentos” (Dunn et al, 2023).

Finalmente, otra razón añadida es que se espera que esa brecha de glicosilación sea constante a lo largo del tiempo. Por lo tanto, si en algún momento cambiará esa tendencia indicaría que pueden estar produciéndose procesos intercurrentes o desarrollándose comorbilidades como son la insuficiencia renal o hepática entre otras (Copur et al, 2020; Hassanein & Shafi, 2022; Pratt et al, 2022). Es por todo ello que es útil disponer tanto de la cifra de HbA1c plasmática que informa de las cifras de glucemia a largo plazo como del GMI, que informa de los niveles promedios de glucosa a corto plazo, ya que su comparación permitirá establecer la necesidad de intensificar el tratamiento en cada

paciente al mismo tiempo que se determinan unos objetivos de control glucémicos seguros, realistas e individualizados para cada persona (Battelino et al, 2023).

#### **6. Discusión del cuarto objetivo secundario: determinar el impacto de la monitorización flash de glucosa en la hipoglucemia y percepción de la misma.**

A diferencia de la MFG, se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados con la monitorización continua en tiempo real en pacientes con diabetes tipo 1 tanto con múltiples dosis de insulina como portadores de ISCI para valorar su impacto en la hipoglucemia con resultados positivos, como son los estudios estudio DIAMOND (Beck et al, 2017a), GOLD (Lind et al, 2017), o el COMISAIR (Šoupal et al, 2020), entre otros. A pesar de que la evidencia de la MFG en la reducción de la hipoglucemia va en aumento, en nuestro estudio no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje del tiempo por debajo del rango tras tres meses de uso de MFG. Esto difiere con el ensayo controlado aleatorizado IMPACT (Bolinder et al, 2016), en el cual pacientes con diabetes tipo 1 con buen control metabólico fueron aleatorizados a monitorización continua de glucosa intermitente o a automonitorización de glucemia capilar durante seis meses, con el objetivo primario de valorar si se producían cambios en el porcentaje del tiempo por debajo del rango entre el inicio y a los seis meses entre los grupos. En los usuarios de MFG se redujo el tiempo que pasaban en hipoglucemia. Pese a ello, en nuestro estudio sí hubo una disminución estadísticamente significativa en el número de eventos de hipoglucemia a los tres meses del inicio de la MFG, en línea con el estudio de Nathanson y colaboradores, en el que los usuarios portadores de MFG presentaron menor riesgo de sufrir eventos hipoglucémicos graves (Nathanson et al, 2021).

Se observó un aumento estadísticamente significativo en el número de hipoglucemias totales referidas por los pacientes a los tres meses de emplear la MFG con respecto a las dos semanas previas al inicio de la MFG. Una explicación podría ser que los pacientes tuvieran más conciencia de las hipoglucemias asintomáticas, como se objetivó en el estudio de Deshmukh y colaboradores, pero la realidad es que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de hipoglucemias referidas no sintomáticas entre el periodo basal y los tres meses de uso de la MFG (Deshmukh et al, 2020). Sin embargo, con respecto a la prueba de Clarke previo al inicio de la MFG menos sujetos presentaba hipoglucemias inadvertidas, que a los tres meses. Una posible explicación es que la versión del *Free Style libre*<sup>TM</sup> utilizada en este estudio no disponía

de funciones de alertas ni alarmas ni para la hiperglucemia ni para la hipoglucemia, además de que ofrecía los datos a demanda a diferencia de la versión dos del FSL. En los ensayos clínicos en los que se ha comparado directamente la MCGtr con la MFG, tanto en pacientes con alteración de la conciencia de hipoglucemias (Reddy et al, 2018) como sin ella (Bolinder et al, 2016; Haskova et al, 2020), la MCGTr mostró mayores beneficios a la hora de reducir el tiempo pasado en hipoglucemia, siendo uno de las razones de peso expuestas para explicar estos resultados la presencia de estas funciones de alertas y alarmas, ya que inducirían un cambio en el comportamiento de los usuarios que permitiría contrarrestar tanto las hipoglucemias inadvertidas como las sintomáticas. Precisamente debido a estos estudios, junto a otros como el HyPODE (Heinemann et al, 2018), es por lo que se ha establecido que la tecnología no puede ni debe ser la misma para todos los pacientes con diabetes tipo 1, ya que los que sean de alto riesgo, ya sea por tener alterada la conciencia de la hipoglucemia y/o por presentar numerosos episodios de hipoglucemia grave, se beneficiarían más de la monitorización continua en tiempo real que de la intermitente.

La monitorización en tiempo real ha demostrado beneficios tanto en los pacientes con múltiples dosis de insulina como en los portadores de ISCI, pero los beneficios son superiores cuando la información ofrecida por el sensor es integrada con la ISCI para ajustar la infusión de insulina en las denominadas terapias de bomba aumentada por sensor o SAP, en los que se suspende la infusión de insulina cuando se alcanza el umbral de hipoglucemia (*low glucose suspend* - LGS), o incluso antes en aquellos con función de suspensión de glucosa baja (*predictive low glucose suspend function* - PLGS) si se prevé que en un tiempo estipulado se produzca hipoglucemia (Buckingham et al, 2010; Choudhary et al, 2011, Pinsker et al, 2017). Para lograr el máximo beneficio de estos sistemas es necesario que el paciente tenga un uso continuo del sensor y conozca el sistema. En definitiva, que reciba un adecuado programa de educación terapéutica dirigida a estos dispositivos (Lucidi et al, 2018). Finalmente, como cabría esperar, los sistemas híbridos, que modulan la administración de insulina según los niveles indicados por el sensor, también han demostrado mejorar el control glucémico y por ende la hipoglucemia (Garg et al, 2017). A pesar de todos estos avances tecnológicos es muy importante explicar a los pacientes que no son sistemas autosuficientes para el control de su diabetes, y que para prevenir las hipoglucemias graves y las inadvertidas de nuevo es

fundamental que adopten un papel proactivo y adquieran adecuados conocimientos que permitan una actuación rápida y eficaz en su prevención y tratamiento (Lucidi et al, 2018).

Un estudio interesante a este respecto fue el estudio RELIEF (Roussel et al, 2021), un estudio observacional descriptivo realizado mediante la revisión de una base de datos nacional francesa, incluyendo 74.011 pacientes con diabetes en la que se evaluó si la frecuencia de complicaciones asociadas a la diabetes, en forma de cetoacidosis diabética o ingresos por hipoglucemia, cambiaba en pacientes DM1 y DM2 que comenzaban a utilizar MFG. En el año siguiente al inicio de la MFG, en relación con el año previo, se observó un descenso del 49% en las complicaciones en el grupo de pacientes con DM1, incluyendo una reducción del 56,2% en la frecuencia de cetoacidosis diabética, y una reducción del 39,6% en la frecuencia de coma diabético en pacientes DM1. La persistencia al año del uso de la MFG fue del 98,1% (Roussel et al, 2021).

# **VI. CONCLUSIONES**





## **Conclusiones:**

1. En pacientes con diabetes tipo 1 el inicio de la monitorización flash de glucosa junto con un programa educativo estructurado se asoció a una mayor satisfacción. Esta fue independiente del grado de control glucémico basal así como de la modalidad de tratamiento.
2. El inicio de la monitorización flash de glucosa combinada con un programa educativo estructurado, en pacientes con diabetes tipo 1, se asoció a una mayor calidad de vida. También se observó en aquellos pacientes con buen control glucémico basal así como en aquellos con múltiples dosis de insulina.
3. Tras el inicio de la monitorización flash de glucosa las diferencias observadas en la puntuación de la escala de distrés relacionada con la diabetes no fueron estadísticamente significativas. Además en los usuarios de ISCI, el inicio de los sistemas flash se asoció significativamente con un mayor distrés. Sin embargo, en los pacientes con un buen control glucémico basal el inicio de la monitorización flash se asoció con un menor distrés.
4. Se observó mejoría en la HbA1c en los pacientes con diabetes tipo 1 y con mal control glucémico basal tras tres meses de uso de la monitorización flash de glucosa. La mejoría del resto de parámetros glucémicos se asoció a un mayor número de escaneos de la monitorización flash de glucosa.
5. Los eventos de hipoglucemia se redujeron sustancialmente tras el inicio de la monitorización flash de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

# **VII.BIBLIOGRAFÍA**



1. Abbatecola AM, Spazzafumo L, Fabbietti P, Testa R, Rabini RA, Bonfigli AR, Corsonello A, Lattanzio F, Paolisso G. Diabetes-related quality of life is enhanced by glycaemic improvement in older people. *Diabet Med*. 2015;32(2):243-9. doi: 10.1111/dme.12605.
2. Abela AG, Fava S. Why is the Incidence of Type 1 Diabetes Increasing? *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(8):e030521193110. doi: 10.2174/1573399817666210503133747.
3. Aikens JE. Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2472-8. doi: 10.2337/dc12-0181.
4. Al Hayek AA, Al Dawish MA. Assessing Diabetes Distress and Sleep Quality in Young Adults with Type 1 Diabetes Using FreeStyle Libre: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Ther*. 2020;11(7):1551-1562. doi: 10.1007/s13300-020-00849-3.
5. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Effectiveness of the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Diabetes Distress Among Individuals with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):927-937. doi: 10.1007/s13300-020-00793-2.
6. Al Hayek AA, Alwin Robert A, Al Dawish MA. Flash Glucose Monitoring System facilitates sustainable improvements in glycemic control in patients with type 1 diabetes: A 12-month follow-up study in real life. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(10):102620. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102620.
7. Albanese-O'Neill A, Grimsmann JM, Svensson AM, Miller KM, Raile K, Akesson K, Calhoun P, Biesenbach B, Eeg-Olofsson K, Holl RW, Maahs DM, Hanas R. Changes in HbA1c Between 2011 and 2017 in Germany/Austria, Sweden, and the United States: A Lifespan Perspective. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(1):32-41. doi: 10.1089/dia.2021.0225.
8. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, Weinstock RS, Harris DR. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(12):1445-1460. doi: 10.1210/js.2017-00388.
9. Almurashi AM, Rodríguez E, Garg SK. Emerging Diabetes Technologies: Continuous Glucose Monitors/Artificial Pancreases. *J Indian Inst Sci*. 2023:1-26. doi: 10.1007/s41745-022-00348-3.

10. Alvarado-Martel D, Ruiz Fernández MÁ, Wägner AM; Equipo ViDa1. ViDa1: a new questionnaire for measuring health-related quality of life in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(9):506-509. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.08.003.
11. Alvarado-Martel D, Boronat M, Alberiche-Ruano MDP, Algara-González MA, Ramallo-Fariña Y, Wägner AM. Motivational Interviewing and Self-Care in Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial Study Protocol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:574312. doi: 10.3389/fendo.2020.574312.
12. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2001;24(4):775-8. doi: 10.2337/diacare.24.4.775.
13. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 ;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
15. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, Hanas R, Waldron S, Beck RW, Calvi-Gries F, Mathieu C. Factors Associated With Diabetes-Specific Health-Related Quality of Life in Youth With Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1002-1009. doi: 10.2337/dc16-1990.
16. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications.* 2020;34(6):107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559.
17. Aronson R, Brown RE, Li A, Riddell MC. Optimal Insulin Correction Factor in Post-High-Intensity Exercise Hyperglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: The FIT Study. *Diabetes Care.* 2019;42(1):10-16. doi: 10.2337/dc18-1475.
18. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 ;31(6):1112-7. doi: 10.2337/dc07-1183.
19. Bailey TS, Stone JY. A novel pen-based Bluetooth-enabled insulin delivery system with insulin dose tracking and advice. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):697-703. doi: 10.1080/17425247.2017.1313831.

20. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, Elleri D, Thabit H, Leelarathna L, Gulati A, Nodale M, Dunger DB, Tinati T, Hovorka R. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000025. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000025.
21. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med*. 2008;25(4):442-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02407.x.
22. Basu A, Basu R. Insulin:Carbohydrate Ratio--Part of the Story. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(12):851-3. doi: 10.1089/dia.2015.0333.
23. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovic K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
24. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, Buckingham BA, Carroll J, Ceriello A, Chow E, Choudhary P, Close K, Danne T, Dutta S, Gabbay R, Garg S, Heverly J, Hirsch IB, Kader T, Kenney J, Kovatchev B, Laffel L, Maahs D, Mathieu C, Mauricio D, Nimri R, Nishimura R, Scharf M, Del Prato S, Renard E, Rosenstock J, Saboo B, Ueki K, Umpierrez GE, Weinzimer SA, Phillip M. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(1):42-57. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00319-9.
25. Beato-Víbora PI, Quirós-López C, Lázaro-Martín L, Martín-Frías M, Barrio-Castellanos R, Gil-Poch E, Arroyo-Díez FJ, Giménez-Álvarez M. Impact of Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Low-Glucose Suspend Function on Glycemic Control and Patient Satisfaction in Adults and Children

- with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(11):738-743. doi: 10.1089/dia.2018.0199.
26. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Díez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2020; 22(12):912-919. doi: 10.1089/dia.2019.0400.
  27. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(4):371-378. doi: 10.1001/jama.2016.19975.
  28. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA<sub>1c</sub> Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994-999. doi: 10.2337/dc17-0636.
  29. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA<sub>1c</sub>. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):614-626. doi: 10.1177/1932296818822496.
  30. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019;42(3):400-405. doi: 10.2337/dc18-1444.
  31. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet.* 2019; 394(10205):1265-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31142-0.
  32. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019; 42(3):400-405. doi: 10.2337/dc18-1444.
  33. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, Guerci B, Chaillous L, Lukas-Croisier C, Jeandidier N, Hanaire H, Borot S, Doron M, Jallon P, Xhaard I, Melki V, Meyer L, Delemer B, Guillouche M, Schoumacker-Ley L, Farret A, Raccah D, Lablanche S, Joubert M, Penfornis A,

- Charpentier G; DIABELOOP WP7 Trial Investigators. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health*. 2019;1(1):e17-e25. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30003-2.
34. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-1408. doi: 10.1001/jama.2016.11708.
  35. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581.
  36. Berget C, Messer LH, Vigers T, Frohnert BI, Pyle L, Wadwa RP, Driscoll KA, Forlenza GP. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):310-318. doi: 10.1111/pedi.12962.
  37. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):e194-5. doi: 10.2337/dc14-1208.
  38. Bezerra MF, Neves C, Neves JS, Carvalho D. Time in range and complications of diabetes: a cross-sectional analysis of patients with Type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):244. doi: 10.1186/s13098-023-01219-2.
  39. Bisio A, Gonder-Frederick L, McFadden R, Cheriavvsky D, Voelmle M, Pajewski M, Yu P, Bonner H, Brown SA. The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(3):663-669. doi: 10.1177/1932296820986879.
  40. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfrini S, Suraci C, Cavallo MG, Cappa M, Ghirlanda G, Pozzilli P; IMDIAB Group. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1962-3. doi: 10.2337/dc10-0814.



41. Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *J Diabetes*. 2017;9(12):1052-1053. doi: 10.1111/1753-0407.12590.
42. 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. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
43. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaison E, Catargi B, Charpentier G, Farret A, Filhol N, Franc S, Gouet D, Guerci B, Guilhem I, Guillot C, Jeandidier N, Joubert M, Melki V, Merlen E, Penfornis A, Picard S, Renard E, Reznik Y, Riveline JP, Rudoni S, Schaepelynck P, Sola-Gazagnes A, Tubiana-Rufi N, Verrier-Mine O, Hanaire H; Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE); Évaluation dans le diabète des implants actifs Group (EVADIAC). Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab*. 2018;44(1):61-72. doi: 10.1016/j.diabet.2017.10.009.
44. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, Da Silva J, Ré R, Vorrink-de Groot L, Shin J, Kaufman FR, Cohen O; SMILE Study Group. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):462-472. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30150-0.
45. Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet Med*. 1994 ;11(5):510-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00316.x.
46. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:57. doi: 10.1186/1477-7525-5-57.
47. Broos B, Charleer S, Bolsens N, Moyson C, Mathieu C, Gillard P, De Block C. Diabetes Knowledge and Metabolic Control in Type 1 Diabetes Starting With

- Continuous Glucose Monitoring: FUTURE-PEAK. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(8):e3037-e3048. doi: 10.1210/clinem/dgab188.
48. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, Laffel LM, Levy CJ, Pinsky JE, Wadwa RP, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Anderson SM, Church MM, Dadlani V, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Isganaitis E, Lam DW, Kollman C, Beck RW; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863.
49. Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, Kollman C, Mauras N, Tsalikian E, Tamborlane W, Wysocki T, Ruedy K, Beck R. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes.* 2008;9(2):142-7. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00301.x.
50. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Doyle FJ 3rd. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care.* 2010 ;33(5):1013-7. doi: 10.2337/dc09-2303.
51. 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):383-397. doi: 10.4093/dmj.2019.0121.
52. Cervantes-Torres L, Romero-Blanco C. Longitudinal study of the flash glucose monitoring system in type 1 diabetics: An mHealth ally in times of COVID-19. *J Clin Nurs.* 2023;32(13-14):3840-3851. doi: 10.1111/jocn.16523.
53. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, Mathieu C, Gillard P. 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;43(2):389-397. doi: 10.2337/dc19-1610.
54. Chico A, Subirà M, Novials A. Sistema de monitorización continua de glucosa: una nueva herramienta para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos. *Endocrinol Nutr.* 2001;48(9):266-71.

55. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2023-5. doi: 10.2337/dc10-2411.
56. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-22. doi: 10.2337/diacare.18.4.517.
57. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22(4):340-9. doi: 10.1177/0272989X0202200412.
58. Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Pacientes adultos (18 y más años).1/3/2019.
59. Condiciones de indicación, autorización y utilización del sistema Flash de monitorización continua de glucosa en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Pacientes adultos (18 y más años).1/7/2022.
60. Copur S, Onal EM, Afsar B, Ortiz A, van Raalte DH, Cherney DZ, Rossing P, Kanbay M. Diabetes mellitus in chronic kidney disease: Biomarkers beyond HbA1c to estimate glycemic control and diabetes-dependent morbidity and mortality. *J Diabetes Complications*. 2020;34(11):107707. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107707.
61. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S, Tait B, Harrison LC, Colman PG. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48(11):2145-9. doi: 10.2337/diabetes.48.11.2145.
62. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care*. 1987;10(5):617-21. doi: 10.2337/diacare.10.5.617.
63. Craighead JE. Does insulin dependent diabetes mellitus have a viral etiology? *Hum Pathol*. 1979;10(3):267-78. doi: 10.1016/s0046-8177(79)80024-6.
64. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-

- based case-control study. *Diabetes*. 1995;44(4):408-13. doi: 10.2337/diab.44.4.408.
65. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
  66. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
  67. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet*. 2019;394(10205):1286-1296. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32127-0.
  68. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Barnes D, Narendran P, Saunders S, Furlong N, Kamaruddin S, Banatwalla R, Herring R, Kilvert A, Patmore J, Walton C, Ryder REJ, Sathyapalan T. 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;43(9):2153-2160. doi: 10.2337/dc20-0738.
  69. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8. doi: 10.1017/s0033291798006667.
  70. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289(17):2254-64. doi: 10.1001/jama.289.17.2254.
  71. 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;39(5):686-93. doi: 10.2337/dc15-1990.
72. Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1685-91. doi: 10.1056/NEJMoa012350.
73. Díaz-Balzac CA, Pillinger D, Wittlin SD. Continuous Subcutaneous Insulin Infusions: Closing the Loop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(5):1019-1033. doi: 10.1210/clinem/dgac746.
74. Díez-Fernández A, Rodríguez-Huerta MD, Mirón-González R, Laredo-Aguilera JA, Martín-Espinosa NM. Flash Glucose Monitoring and Patient Satisfaction: A Meta-Review of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3123. doi: 10.3390/ijerph18063123.
75. Díaz-Soto G, Bahillo-Curienes MP, Jimenez R, Nieto MO, Gomez E, Torres B, López Gomez JJ, de Luis D. The relationship between glycosylated hemoglobin, time-in-range and glycemic variability in type 1 diabetes patients under flash glucose monitoring. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 ;68(7):465-471. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.006.
76. Díaz-Soto G, Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Nieto de la Marca MO, Delgado E, Del Amo S, de Luis D, Bahillo-Curienes P. Glycemia Risk Index Assessment in a Pediatric and Adult Patient Cohort With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2023:19322968231154561. doi: 10.1177/19322968231154561.
77. Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur*. 1998;6(2):65-74. doi: 10.1080/105294199277860.
78. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551-62. doi: 10.3390/nu5093551.
79. Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(2):442-443. doi: 10.1177/1932296816661560.
80. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a

- controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics*. 1977;59(5):733-8.
81. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. *JAMA*. 2014;312(7):691-2. doi: 10.1001/jama.2014.8040.
82. Duncan BB. New metrics to support diabetes education and advocacy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):765-766. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00271-6.
83. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37-46. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
84. Dunn TC, Xu Y, Bergenstal RM, Ogawa W, Ajjan RA. Personalized Glycated Hemoglobin in Diabetes Management: Closing the Gap with Glucose Management Indicator. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(S3):S65-S74. doi: 10.1089/dia.2023.0146.
85. 56<sup>th</sup> EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : 21-25 September 2020. *Diabetologia*. 2020;63(Suppl 1):1-485. doi: 10.1007/s00125-020-05221-5.
86. Ebekozien O, Mungmode A, Sanchez J, Rompicherla S, Demeterco-Berggren C, Weinstock RS, Jacobsen LM, Davis G, McKee A, Akturk HK, Maahs DM, Kamboj MK. Longitudinal Trends in Glycemic Outcomes and Technology Use for Over 48,000 People with Type 1 Diabetes (2016-2022) from the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(11):765-773. doi: 10.1089/dia.2023.0320.
87. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr*. 1977;91(5):701-5. doi: 10.1016/s0022-3476(77)81018-4.
88. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, Crenier L, Radermecker R, Taes Y, Vercammen C, Nobels F, Mathieu C, Gillard P, De Block C. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):e570-e581. doi: 10.1210/clinem/dgab688.

89. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
90. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
91. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S41-S48. doi: 10.2337/dc23-S003.
92. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
93. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Das SR, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158-S190. doi: 10.2337/dc23-S010.
94. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 4. Comprehensive

- Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S49-S67. doi: 10.2337/dc23-S004.
95. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S111-S127. doi: 10.2337/dc23-S007.
96. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S230-S253. doi: 10.2337/dc23-S014.
97. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111. doi: 10.2337/diacare.22.1.99.
98. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
99. Ferrara E, Lee H, Stadterman Guarecuco J, Somekh MR, Hirsch E, Keesey R, Cham H, Hoyt LT, Roy AK. Novel Assessment of the Impact of Irritability on Physiological and Psychological Frustration Responses in Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2024;53(2):216-230. doi: 10.1080/15374416.2024.2301753.



100. Fisher L, Glasgow RE, Mullan JT, Skaff MM, Polonsky WH. Development of a brief diabetes distress screening instrument. *Ann Fam Med*. 2008;6(3):246-52. doi: 10.1370/afm.842.
101. Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, Strycker LA, Bowyer V. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(4):572-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.012.
102. Fisher L, Hessler D, Polonsky W, Strycker L, Masharani U, Peters A. Diabetes distress in adults with type 1 diabetes: Prevalence, incidence and change over time. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1123-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.032.
103. Fokkert M, van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, Gans R, Bilo H. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000809. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000809.
104. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP, Ekhlaspour L, Church MM, Weinzimer SA, Jost E, Marcal T, Andre C, Carria L, Swanson V, Lum JW, Kollman C, Woodall W, Beck RW. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2155-2161. doi: 10.2337/dc18-0771.
105. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808-15. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.317.
106. Fuentes-Merlos Á, Quesada-Rico JA, Reina R, Orozco-Beltrán D. Healthcare use among people with diabetes mellitus in Europe: a population-based cross-sectional study. *Fam Med Community Health*. 2022;10(4):e001700. doi: 10.1136/fmch-2022-001700.
107. Gale EA. Glucose control in the UKPDS: what did we learn? *Diabet Med*. 2008;25 Suppl 2:9-12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02503.x.
108. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B,

- Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):155-163. doi: 10.1089/dia.2016.0421.
- 109.GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024 :S0140-6736(24)00757-8. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
- 110.GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024 :S0140-6736(24)00367-2. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
- 111.Gil J, Sicras-Mainar A, Zucchelli E. Uncontrolled diabetes and health care utilisation: panel data evidence from Spain. *Eur J Health Econ.* 2018;19(6):785-795. doi: 10.1007/s10198-017-0920-8.
- 112.Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruiz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, et al. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65 (Supl 1): 24-8.
- 113.Goldstein DE, Little RR. Monitoring glycemia in diabetes. Short-term assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(3):475-86. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70261-9.
- 114.Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Ruiz L. Insulclock: A Novel Insulin Delivery Optimization and Tracking System. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(4):209-214. doi: 10.1089/dia.2018.0361.
- 115.Gómez-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;8(1):e001052. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001052.
- 116.Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A; investigators of the studies SED and SED1. Clinical characteristics and management of type 1

- diabetes in Spain. The SED1 study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(9):642-653. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.020.
117. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar B, Seibold A. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(4):599-608. doi: 10.1111/dom.14638
118. Gomis R, Herrera-Pombo JL, Calderon A, et al. Validación del cuestionario “diabetes treatment satisfaction questionnaire (DTSQ) en la población española. *Pharmacoecón Span Res Artic* 2006;3:7-18. Doi: 10.1007/BF03320906.
119. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA, Cox DJ. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):801-6. doi: 10.2337/dc10-1343.
120. Gottstein U, Gabriel FH, Held K, Textor T. Continuous monitoring of arterial and cerebral-venous glucose concentrations in man. Advantage, procedure and results. *Horm Metab Res*. 1977;Suppl 7:127-37.
121. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1694-7. doi: 10.2337/diacare.22.10.1694.
122. Grulovic N, Rojnic Kuzman M, Baretic M. Prevalence and predictors of diabetes-related distress in adults with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2022;12(1):15758. doi: 10.1038/s41598-022-19961-4.
123. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Guía rápida ISCI, 2018, página 9. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/guia-rapida-ISCI.pdf> Internet [consultado el 6 de diciembre de 2023].
124. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Guía rápida ISCI, 2018, página 42. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/guia-rapida-ISCI.pdf> Internet [consultado el 6 de diciembre de 2023].
125. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 1.

- Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
126. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 8-9. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
127. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 45. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
128. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 16. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
129. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 8. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
130. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 9. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
131. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, páginas 9 y 16. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
132. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 16. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
133. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, página 10. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].

134. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, páginas 12 y 13. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
135. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, páginas 11. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
136. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa, 2018, páginas 43. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [consultado noviembre 2023].
137. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, página 79. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Guia-Sistemas-de-Asa-Cerrada.pdf> [consultado el 6 de diciembre de 2023]
138. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, página 7. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Guia-Sistemas-de-Asa-Cerrada.pdf> [consultado el 6 de diciembre de 2023]
139. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sistemas de Asa Cerrada, 2021, página 20. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Guia-Sistemas-de-Asa-Cerrada.pdf> [consultado el 6 de diciembre de 2023]
140. Guía de Ordenación Sanitaria de Castilla y León. Área de Salud de Valladolid Este. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. Páginas 337-250. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/organizacion/ordenacion-sistema-sanitario/guia-ordenacion-sanitaria-castilla-leon/area-salud-valladolid.ficheros/77572-Valladolid%20este.pdf>. Accedido el 30 de octubre de 2022.

141. Guía del usuario Eversense XL, página 119. Disponible en:  
<https://global.eversenseddiabetes.com/wp-content/uploads/Eversense-XL-ESP-mg-Feb2018-Archive-1.pdf> [consultado noviembre 2023]
142. Hajos TR, Pouwer F, Skovlund SE, Den Oudsten BL, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Snoek FJ. Psychometric and screening properties of the WHO-5 well-being index in adult outpatients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2013;30(2):e63-9. doi: 10.1111/dme.12040.
143. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, Grunberger G, Horová E, Navrátilová V, Kádě O, Matoulek M, Prázný M, Šoupal J. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2744-2750. doi: 10.2337/dc20-0112.
144. Hassanein M, Shafi T. Assessment of glycemia in chronic kidney disease. *BMC Med.* 2022;20(1):117. doi: 10.1186/s12916-022-02316-1.
145. Healy SJ, Dungan KM. Monitoring glycemia in diabetes. *Med Clin North Am.* 2015;99(1):35-45. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.017. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25456642.
146. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med.* 1977;137(10):1377-80.
147. Heinemann L, Boecker D. Lancing: quo vadis? *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(4):966-81. doi: 10.1177/193229681100500420.
148. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. 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. *Lancet.* 2018;391(10128):1367-1377. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6.
149. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-

- label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-97. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9.
150. Heller S, White D, Lee E, Lawton J, Pollard D, Waugh N, Amiel S, Barnard K, Beckwith A, Brennan A, Campbell M, Cooper C, Dimairo M, Dixon S, Elliott J, Evans M, Green F, Hackney G, Hammond P, Hallowell N, Jaap A, Kennon B, Kirkham J, Lindsay R, Mansell P, Papaioannou D, Rankin D, Royle P, Smithson WH, Taylor C. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(20):1-278. doi: 10.3310/hta21200.
151. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:111-121. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.003.
152. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
153. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, Butler AM, Evans M, Weissberg-Benchell J, Anderson BJ. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: Strategies for diabetes care providers. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):534-543. doi: 10.1111/pedi.12575.
154. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043.
155. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojas M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL

- in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25. doi: 10.2337/dc15-0249.
- 156.Hummel M, Füchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care*. 2000; 23(7):969-74. doi: 10.2337/diacare.23.7.969.
- 157.Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1996;19(3):195-203. doi: 10.2337/diacare.19.3.195.
- 158.Irvine A, Cox D, Gonder-Frederick L. The fear of hypoglycaemia scale. *Handbook of Psychology and Diabetes*. Bradley C. Ed. New York, Harwood Academic Publishers, 1994, p133-155.
- 159.Iturralde E, Rausch JR, Weissberg-Benchell J, Hood KK. Diabetes-Related Emotional Distress Over Time. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20183011. doi: 10.1542/peds.2018-3011.
- 160.Jacobson AM. Impact of improved glycemic control on quality of life in patients with diabetes. *Endocr Pract*. 2004;10(6):502-8. doi: 10.4158/EP.10.6.502.
- 161.Jafar A, Pasqua MR. Postprandial glucose-management strategies in type 1 diabetes: Current approaches and prospects with precision medicine and artificial intelligence. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(5):1555-1566. doi: 10.1111/dom.15463.
- 162.Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia [Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(10):440-4. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.036.
- 163.Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD. Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1991;14(8):738-44. doi: 10.2337/diacare.14.8.738.
- 164.Jiménez-Sahagún R, Gómez Hoyos E, Díaz Soto G, Nieto de la Marca MO, Sánchez Ibáñez M, Del Amo Simón S, Torres Torres B, López Gómez JJ,



- Delgado García E, Ortolá Buigues A, de Luis Román D. Impact of flash glucose monitoring on quality of life and glycaemic control parameters in adults with type 1 diabetes mellitus\*. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(5):345-353. doi: 10.1016/j.endien.2022.03.008.
- 165.Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(14):1358-1366. doi: 10.1001/jama.2017.13994.
- 166.Katsilambros N, Verykokidou H, Philipides P, Moiras G, Daikos GK. Comparison on intravenous and subcutaneous insulin infusions in man. *Lancet*. 1979;1(8116):609-10. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91035-3.
- 167.Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4572-9. doi: 10.1210/jc.2002-020018.
- 168.Klonoff DC, Kerr D. A Simplified Approach Using Rate of Change Arrows to Adjust Insulin With Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1063-1069. doi: 10.1177/1932296817723260.
- 169.Klonoff DC, Kerr D. Smart Pens Will Improve Insulin Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(3):551-553. doi: 10.1177/1932296818759845.
- 170.Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961-967. doi: 10.1111/dom.13610.
- 171.Knip M, Åkerblom HK, Becker D, Dosch HM, Dupre J, Fraser W, Howard N, Ilonen J, Krischer JP, Kordonouri O, Lawson ML, Palmer JP, Savilahti E, Vaarala O, Virtanen SM; TRIGR Study Group. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(22):2279-87. doi: 10.1001/jama.2014.5610.

172. Knip M, Siljander H, Ilonen J, Simell O, Veijola R. Role of humoral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 22:17-24. doi: 10.1111/pedi.12386.
173. Kramer G, Michalak L, Müller UA, Kloos C, Werner C, Kuniss N. Association between Flash Glucose Monitoring and Metabolic Control as well as Treatment Satisfaction in Outpatients With Diabetes Type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(4):303-308. doi: 10.1055/a-0875-3988.
174. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Bonifacio E; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.
175. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B; TEDDY Study Group. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1194-1202. doi: 10.2337/dc17-0238.
176. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
177. Kropff J, DeJong J, Del Favero S, Place J, Messori M, Coestier B, Farret A, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Bruttomesso D, Cobelli C, Renard E, Magni L, DeVries JH; AP@home consortium. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):262-271. doi: 10.1111/dme.13268.
178. Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care*. 2021;44(10):2216–24. doi: 10.2337/dc20-3097.
179. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, DeSalvo DJ, Goland R, Hood K, Liljenquist D, Messer LH, Monzavi R, Mouse

- TJ, Prahalad P, Sherr J, Simmons JH, Wadwa RP, Weinstock RS, Willi SM, Miller KM; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388-2396. doi: 10.1001/jama.2020.6940.
- 180.Lai LC. Global standardisation of HbA1c. *Malays J Pathol*. 2008;30(2):67-71.
- 181.Landor JH, Klachko DM, Lie TH. Continuous monitoring of blood glucose during operation for islet cell adenomas. *Ann Surg*. 1970;171(3):394-9. doi: 10.1097/00000658-197003000-00012.
- 182.Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2017.7115.
- 183.Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, Narendran P, Barnard-Kelly K, Sutton CJ, Elliott RA, Taxiarchi VP, Gkountouras G, Burns M, Mubita W, Kanumilli N, Camm M, Thabit H, Wilmot EG; FLASH-UK Trial Study Group. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1477-1487. doi: 10.1056/NEJMoa2205650.
- 184.Lewis KS, Bradley C, Knight G, Boulton AJ, Ward JD. A measure of treatment satisfaction designed specifically for people with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*. 1988;5(3):235-42. doi: 10.1111/j.1464-5491.1988.tb00976.x.
- 185.Lin CY, Lee TY, Sun ZJ, Yang YC, Wu JS, Ou HT. Development of diabetes-specific quality of life module to be in conjunction with the World Health Organization quality of life scale brief version (WHOQOL-BREF). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):167. doi: 10.1186/s12955-017-0744-3.
- 186.Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):379-387. doi: 10.1001/jama.2016.19976.

187. Little SA, Speight J, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, Lubina-Solomon A, Chadwick TJ, Stocken DD, Brennand C, Marshall SM, Wood R, Kerr D, Flanagan D, Heller SR, Evans ML, Shaw JAM. Sustained Reduction in Severe Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Complicated by Impaired Awareness of Hypoglycemia: Two-Year Follow-up in the HypoCOMPASS Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1600-1607. doi: 10.2337/dc17-2682.
188. Liu KSN, Chen JY, Sun KS, Tsang JPY, Ip P, Lam CLK. Adolescent Knowledge, Attitudes and Practices of Healthy Eating: Findings of Qualitative Interviews among Hong Kong Families. *Nutrients*. 2022;14(14):2857. doi: 10.3390/nu14142857.
189. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9:17. doi: 10.1186/1744-8603-9-17.
190. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Lu W, Zhu W, Bao Y, Jia W, Zhou J. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: A preliminary study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;161:108032. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108032.
191. Lucidi P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention and Management of Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness: Incorporating Sensor Technology. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):83. doi: 10.1007/s11892-018-1065-6.
192. Manne-Goehler J, Geldsetzer P, Agoudavi K, Andall-Brereton G, Aryal KK, Bicaba BW, Bovet P, Brian G, Dorobantu M, Gathecha G, Singh Gurung M, Guwatudde D, Msaidie M, Houehanou C, Houinato D, Jorgensen JMA, Kagaruki GB, Karki KB, Labadarios D, Martins JS, Mayige MT, McClure RW, Mwalim O, Mwangi JK, Norov B, Quesnel-Crooks S, Silver BK, Sturua L, Tsabedze L, Wesseh CS, Stokes A, Marcus M, Ebert C, Davies JI, Vollmer S, Atun R, Bärnighausen TW, Jaacks LM. Health system performance for people with diabetes in 28 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002751. doi: 10.1371/journal.pmed.1002751.
193. Markowitz JT, Volkening LK, Butler DA, Laffel LM. Youth-Perceived Burden of Type 1 Diabetes: Problem Areas in Diabetes Survey-Pediatric Version

- (PAID-Peds). *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1080-5. doi: 10.1177/1932296815583506.
194. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, Birk Østerskov A, Russell-Jones D. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148-1155. doi: 10.1111/dom.13205.
195. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, Bach LA, Burt MG, Cohen ND, Colman PG, Davis EA, Hendrieckx C, Holmes-Walker DJ, Kaye J, Keech AC, Kumareswaran K, MacIsaac RJ, McCallum RW, Sims CM, Speight J, Stranks SN, Sundararajan V, Trawley S, Ward GM, Jenkins AJ, Jones TW, O'Neal DN; Australian JDRF Closed-Loop Research Group. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3024-3033. doi: 10.2337/dc20-1447.
196. McGuire BE, Morrison TG, Hermanns N, Skovlund S, Eldrup E, Gagliardino J, Kokoszka A, Matthews D, Pibernik-Okanović M, Rodríguez-Saldaña J, de Wit M, Snoek FJ. Short-form measures of diabetes-related emotional distress: the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)-5 and PAID-1. *Diabetologia*. 2010;53(1):66-9. doi: 10.1007/s00125-009-1559-5.
197. McKnight JA, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring is associated with improved glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes centre. *Diabet Med*. 2017;34(5):732. doi: 10.1111/dme.13315.
198. Mejía-León ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients*. 2015; 7(11):9171-84. doi: 10.3390/nu7115461.
199. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, Harjutsalo V, Koskela P, Surcel HM, Lamberg-Allardt C, Tuomilehto J. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia*. 2012;55(5):1291-4. doi: 10.1007/s00125-012-2458-8.
200. Millan MM, Reviriego J, del Campo J. Revaluación de la versión española del cuestionario Diabetes Quality of Life (EsDQOL) [Reappraisal Of The Spanish Version Of The Diabetes Quality Of Life Questionnaire (ESDQOL)].

- Endocrinología y Nutrición. 2002;49(10):322-324. Doi: 10.1016/S1575-0922(02)74482-3.
201. Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. *Adv Ther.* 2018;35(1):72-80. doi: 10.1007/s12325-017-0649-x.
202. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18.
203. Mohamed IAA, Talaat IM, Alghamdi HA, Allam G. Role of free style Libre-Flash Glucose Monitoring: Glycemic control of Type-1 Diabetes. *Pak J Med Sci.* 2021;37(7):1883-1889. doi: 10.12669/pjms.37.7.4114.
204. Molnar GD, Taylor WF, Langworthy AL. Plasma immunoreactive insulin patterns in insulin-treated diabetics. Studies during continuous blood glucose monitoring. *Mayo Clin Proc.* 1972 Oct;47(10):709-19.
205. Moreno-Fernández J, Benito-Álvarez P, García-Manzanares A, Silva J, López M, Aguirre M, Gómez García IR. Resultados del sistema Paradigm Real Time 722 en una serie de pacientes con diabetes mellitus tipo I. [Paradigm Real Time 722 results in patient series with diabetes mellitus type 1]. *Av Diabetologia.* 2011;27(2):42-46. Doi: 10.1016/S1134-3230(11)70007-2.
206. Moreno-Fernández J, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Rozas P, Delgado M, Aguirre M, Garcia-Lopez JM. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(10):556-563. doi: 10.1016/j.endinu.2018.04.003.
207. Nana M, Moore SL, Ang E, Lee ZX, Bondugulapati LNR. Flash glucose monitoring: Impact on markers of glycaemic control and patient-reported outcomes in individuals with type 1 diabetes mellitus in the real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107893. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107893.
208. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and

- progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
209. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
210. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473-8. doi: 10.2337/dc08-0545.
211. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16. doi: 10.2337/dc13-2112. PMID: 24356592; PMCID: PMC3867999.
212. 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;64(7):1595-1603. doi: 10.1007/s00125-021-05437-z.
213. Nefs G, Bazelmans E, Marsman D, Snellen N, Tack CJ, de Galan BE. RT-CGM in adults with type 1 diabetes improves both glycaemic and patient-reported outcomes, but independent of each other. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;158:107910. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107910.
214. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010; 51(8):616-22.
215. Nieto de la Marca MO, Díaz-Soto G, Sánchez Ibáñez M, Del Amo Simón S, Fernández Velasco P, Torres Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Delgado García E, de Luis Román D. Metabolic control and satisfaction in a diabetes education programme in flash glucose monitoring through telemedicine in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2023;70(6):408-414. doi: 10.1016/j.endien.2022.01.009.

216. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):1713-20. doi: 10.1001/jama.290.13.1713.
217. Nota de prensa, 2020. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2020/251120-salud.aspx> [consultado enero 2024]
218. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics*. 2003;111(3):653-9. doi: 10.1542/peds.111.3.653.
219. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC. 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;183:109083. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109083.
220. O'Kane MJ, Pickup J. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: is it worth it? *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 4):273-82. doi: 10.1258/acb.2009.009011.
221. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, Nyström T, Wijkman M, Schwarcz E, Hellman J, Heise T, Lind M. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):274-284. doi: 10.1089/dia.2017.0363.
222. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):181-187. doi: 10.1016/j.dsx.2017.09.005.
223. Oldham V, Mumford B, Lee D, Jones J, Das G. Impact of insulin pump therapy on key parameters of diabetes management and diabetes related emotional distress in the first 12 months. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108281. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108281.
224. Oluchi SE, Manaf RA, Ismail S, Kadir Shahar H, Mahmud A, Udeani TK. Health Related Quality of Life Measurements for Diabetes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9245. doi: 10.3390/ijerph18179245.



225. Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(6):377-83. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00283.x.
226. 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;61(3):539-550. doi: 10.1007/s00125-017-4527-5.
227. Oser TK, Oser SM. Glycemic Targets and Glucose Monitoring. *Prim Care*. 2022;49(2):213-223. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.002.
228. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Veijola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012;55(7):1926-36. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3.
229. 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;1(3):e00023. doi: 10.1002/edm2.23.
230. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3922-3937. doi: 10.1210/jc.2016-2534.
231. Pettus J, Edelman SV. Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):138-147. doi: 10.1177/1932296816663747.
232. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(1):57-62. doi: 10.1089/dia.2008.0002.
233. Pfützner A, Schipper C, Niemeyer M, Qvist M, Löffler A, Forst T, Musholt PB. Comparison of patient preference for two insulin injection pen devices in

- relation to patient dexterity skills. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):910-6. doi: 10.1177/193229681200600423.
- 234.Pickup JC, Keen H, Stevenson RW, Parsons JA, Alberti KG, White M, Kohner EM. Insulin via continuous subcutaneous infusion. *Lancet*. 1978;2(8097):988-9. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92548-5.
- 235.Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 1978;1(6107):204-7. doi: 10.1136/bmj.1.6107.204.
- 236.Pinsker JE, Dassau E. Predictive Low-Glucose Suspend to Prevent Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(5):271-276. doi: 10.1089/dia.2017.0064.
- 237.Plowright R, Witthaus E, Bradley C. Psychometric evaluation of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in 8 languages. *Proceedings of the British Psychological Society*. 2000;8(2):43.
- 238.Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331-2339. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30582-7. PMID: 27302272.
- 239.Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE, Schwartz CE. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care*. 1995;18(6):754-60. doi: 10.2337/diacare.18.6.754.
- 240.Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, Jackson RA. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005;28(3):626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
- 241.Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. Development of a New Measure for Assessing Glucose Monitoring Device-Related Treatment Satisfaction and Quality of Life. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(9):657-63. doi: 10.1089/dia.2014.0417.
- 242.Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. Investigating Hypoglycemic Confidence in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(2):131-136. doi: 10.1089/dia.2016.0366.
- 243.Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW; DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND

- Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):736-741. doi: 10.2337/dc17-0133.
244. Polonsky WH, Hood KK, Levy CJ, MacLeish SA, Hirsch IB, Brown SA, Bode BW, Carlson AL, Shah VN, Weinstock RS, Bhargava A, Jones TC, Aleppo G, Mehta SN, Laffel LM, Forlenza GP, Sherr JL, Huyett LM, Vienneau TE, Ly TT; Omnipod 5 Research Group. How introduction of automated insulin delivery systems may influence psychosocial outcomes in adults with type 1 diabetes: Findings from the first investigation with the Omnipod® 5 System. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;190:109998. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109998.
245. Pouwer F, Snoek FJ, Heine RJ. Ceiling effect reduces the validity of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. *Diabetes Care*. 1998;21(11):2039. doi: 10.2337/diacare.21.11.2039b.
246. Pratt GW, Bi C, Kroll MH, Rao LV. Association between liver and chronic kidney disease on hemoglobin A1c concentrations. *Clin Chim Acta*. 2022;531:243-247. doi: 10.1016/j.cca.2022.04.236.
247. 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. *Diabet Med*. 2018;35(4):483-490. doi: 10.1111/dme.13561.
248. Reinauer KM, Joksch G, Renn W, Eggstein M. Insulin pens in elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 1990;13(11):1136-7. doi: 10.2337/diacare.13.11.1136.
249. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988;11(9):725-32. doi: 10.2337/diacare.11.9.725.
250. REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ*. 2017;356:j1285. doi: 10.1136/bmj.j1285.
251. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G, Hoffman M, Yu L, Bugawan TL, Blair A, Hamman RF, Groshek M, McDuffie RS Jr. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Autoimmun*. 1996;9(3):405-10. doi: 10.1006/jaut.1996.0055.

252. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4. PMID: 27302273; PMCID: PMC5571740.
253. Rhee M. HbA1c and Diabetes: Mismatches and Misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2630–2. doi: 10.1210/clinem/dgaa185.
254. Rodbard D. Optimizing the Estimation of Carbohydrate-to-Insulin Ratio and Correction Factor. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(2):94-97. doi: 10.1089/dia.2017.0454.
255. Rodríguez de Vera-Gómez P, Mateo-Rodríguez C, Vivas-López C, Serrano-Olmedo I, Méndez-Muros M, Morales-Portillo C, Sevillano Jiménez M, Hernández-Herrero C, Martínez-Brocca MA. Effectiveness of a flash glucose monitoring systems implementation program through a group and telematic educational intervention in adults with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(9):657-668. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.002.
256. Roll U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes*. 1996;45(7):967-73. doi: 10.2337/diab.45.7.967.
257. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, Levrat-Guillen F, Guerci B. 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;44(6):1368-1376. doi: 10.2337/dc20-1690.
258. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-325. doi: 10.1056/NEJMoa1314474.
259. Rybicka M, Krysiak R, Okopień B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect - two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynol Pol*. 2011;62(3):276-84.
260. Sá JM, Lopes SC, Barbosa M, Barros IF, Santos MJ. Flash glucose monitoring system: impact on glycemic control and body mass index in type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(5):640-647. doi: 10.20945/2359-3997000000405.

261. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):947. doi: 10.3390/ijerph15050947.
262. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*. 2006;295(14):1688-97. doi: 10.1001/jama.295.14.1688.
263. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2021;38(2):e14467. doi: 10.1111/dme.14467.
264. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW; DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(7):384-8. doi: 10.1055/s-2006-924152.
265. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):611-617. doi: 10.1177/1932296816678263.
266. Scott SN, Fontana FY, Züger T, Laimer M, Stettler C. Use and perception of telemedicine in people with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic- Results of a global survey. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(1):e00180. doi: 10.1002/edm2.180.
267. Service FJ, O'Brien PC, Wise SD, Ness S, LeBlanc SM. Dermal interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1426-9. doi: 10.2337/diacare.20.9.1426.
268. Shriver LH, Dollar JM, Calkins SD, Keane SP, Shanahan L, Wideman L. Emotional Eating in Adolescence: Effects of Emotion Regulation, Weight Status and Negative Body Image. *Nutrients*. 2020;13(1):79. doi: 10.3390/nu13010079.
269. Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, Clark B, Kurtz N, Roy A, Carria L, Cantwell M, Tamborlane WV, Weinzimer SA. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2909-14. doi: 10.2337/dc13-0010.

270. Simmons KM, Sims EK. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We? *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3067-3079. doi: 10.1210/clinem/dgad328.
271. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, Bugawan T, Barón AE, Sokol RJ, Eisenbarth G, Erlich H, Rewers M, Norris JM. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia.* 2011;54(11):2779-88. doi: 10.1007/s00125-011-2278-2.
272. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. 2018 Feb 24. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905343.
273. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
274. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Stene LC. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(5):431-8. doi: 10.1002/dmrr.2293.
275. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, Mikeš O, Pelcl T, Škrha J Jr, Horová E, Škrha J, Parkin CG, Svačina Š, Prázný M. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):37-43. doi: 10.2337/dc19-0888.

276. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome—a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(4):315-27. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02682.x.
277. Speight J, Holmes-Truscott E, Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, Kerr D, Flanagan D, Heller SR, Evans ML, Shaw JAM. Satisfaction with the Use of Different Technologies for Insulin Delivery and Glucose Monitoring Among Adults with Long-Standing Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: 2-Year Follow-Up in the HypoCOMPASS Randomized Clinical Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(11):619-626. doi: 10.1089/dia.2019.0152.
278. Speight J, Holmes-Truscott E, Hendrieckx C, Skovlund S, Cooke D. Assessing the impact of diabetes on quality of life: what have the past 25 years taught us? *Diabet Med*. 2020;37(3):483-492. doi: 10.1111/dme.14196.
279. Speight J, Choudhary P, Wilmot EG, Hendrieckx C, Forde H, Cheung WY, Crabtree T, Millar B, Traviss-Turner G, Hill A, Ajjan RA. Impact of glycaemic technologies on quality of life and related outcomes in adults with type 1 diabetes: A narrative review. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14944. doi: 10.1111/dme.14944.
280. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(1):12-23. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04555.x.
281. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
282. Taitelman U, Reece EA, Bessman AN. Insulin in the management of the diabetic surgical patient: continuous intravenous infusion vs subcutaneous administration. *JAMA*. 1977;237(7):658-60.
283. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, Ruan Y, Sibayan J, Kollman C, Cheng P, Beck RW, Acerini CL, Evans ML, Dunger DB, Elleri D, Campbell F, Bergenstal RM, Criego A, Shah VN, Leelarathna L, Hovorka R; APCam11 Consortium. Closed-loop insulin delivery in

- suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0.
284. Townson J, Lowes L, Robling M, Hood K, Gregory JW. Health professionals' perspectives on delivering home and hospital management at diagnosis for children with type 1 diabetes: A qualitative study from the Delivering Early Care in Diabetes Evaluation trial. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):824-831. doi: 10.1111/pedi.13023.
285. Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):820-3. doi: 10.1002/dmrr.1255.
286. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, Harrington A, Wilson C, Tsouros S, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hoch JS, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5459. doi: 10.1136/bmj.g5459.
287. Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, Ritchie SA, McKnight JA, Dover AR, Gibb FW. Marked improvement in HbA<sub>1c</sub> following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(8):1349-1356. doi: 10.1007/s00125-019-4894-1.
288. Valla V. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:414-9. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0\_29.
289. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30193-0.
290. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, Weets I, Keymeulen B, De Block C, Tits J, Pipeleers DG, Mathieu C; Belgian Diabetes Registry. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2009;35(4):319-27. doi: 10.1016/j.diabet.2009.02.005.
291. Van Petegem S, Antonietti JP, Eira Nunes C, Kins E, Soenens B. The Relationship between Maternal Overprotection, Adolescent Internalizing and Externalizing Problems, and Psychological Need Frustration: A Multi-Informant



- Study Using Response Surface Analysis. *J Youth Adolesc.* 2020;49(1):162-177. doi: 10.1007/s10964-019-01126-8.
292. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5DL-3L user guide basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument 2015.
293. Vidal Flor M, Jansà I Morató M, Roca Espino D, Viñals Domenech C, Quirós López C, Mesa Pineda Á, Yoldi Vergara C, Cardona-Hernandez R, Giménez Álvarez M, Esmatjes Mompó E, Conget Donlo I. Results of a specific and structured program in the transition of young patients with type 1 diabetes from the paediatric center to an adult hospital. The experience of a decade. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021;68(2):82-91. doi: 10.1016/j.endinu.2020.06.001.
294. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):81-85. doi: 10.1089/dia.2018.0310.
295. Virtanen SM, Niinistö S, Nevalainen J, Salminen I, Takkinen HM, Kääriä S, Uusitalo L, Alfthan G, Kenward MG, Veijola R, Simell O, Ilonen J, Knip M. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(8):792-9. doi: 10.1038/ejcn.2010.75.
296. Viskari H, Knip M, Tauriainen S, Huhtala H, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Surcel HM, Hyöty H. Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1328-32. doi: 10.2337/dc11-2389.
297. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
298. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr.* 2006;95(3):603-8. doi: 10.1079/bjn20051676.
299. Walter M, Kupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1443-8. doi: 10.2337/dc09-2297.

300. Ware JE. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, MA, The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
301. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(1):46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
302. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1048-51. doi: 10.2337/dc13-2173.
303. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400. doi: 10.3343/alm.2013.33.6.393. Epub 2013 Oct 17.
304. White D, Waugh N, Elliott J, Lawton J, Barnard K, Campbell MJ, Dixon S, Heller S; REPOSE group. The Relative Effectiveness of Pumps Over MDI and Structured Education (REPOSE): study protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014;4(9):e006204. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006204.
305. Wilmot EG, Close KL, Jurišić-Eržen D, Bruttomesso D, Ampudia-Blasco FJ, Bosnyak Z, Roborel de Climens A, Bigot G, Peters AL, Renard E, Berard L, Calliari LE, Seufert J. Patient-reported outcomes in adults with type 1 diabetes in global real-world clinical practice: The SAGE study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(8):1892-1901. doi: 10.1111/dom.14416.
306. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(8):619-25. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00529.x.
307. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
308. Yadegarfar G, Anderson SG, Khawaja Z, Cortes G, Leivesley K, Metters A, Horne L, Steele T, Heald AH. The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: how it has improved glycaemic control for people with type 1 diabetes in Eastern Cheshire, UK. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;9(4):171-176. doi: 10.1097/XCE.0000000000000216.
309. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous

- Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2221-e2236. doi: 10.1210/clinem/dgac034.
310. Yeast JD, Porreco RP, Ginsberg HN. The use of continuous insulin infusion for the peripartum management of pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131(8):861-4. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33132-5.
311. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47. doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508.
312. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;184:109209. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109209.
313. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1979;300(21):1173-9. doi: 10.1056/NEJM197905243002102.
314. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2126-2140. doi: 10.2337/dc16-2053.
315. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003;290(13):1721-8. doi: 10.1001/jama.290.13.1721.
316. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.

# ANEXOS



## Anexos

1. **Anexo 1:** Aprobación por el comité de ética para la investigación médica de Valladolid Este.
2. **Anexo 2:** compromiso del uso del sistema de monitorización flash de glucosa.
3. **Anexo 3:** consentimiento informado específico.
4. **Anexo 4:** Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de la Diabetes- *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) (Bradley C. et al,1994) traducido y validado para población española (EsDTSQ) (Gomis, R. et al, 2006).
5. **Anexo 5:** Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus- *Diabetes Quality of Life Questionnaire* (DQOL) (The DCCT Research Group, 1988) traducido y validado para población española (EsDQOL) (Millan MM, 2002).
6. **Anexo 6:** Escala de distrés relacionada con la diabetes-*Diabetes Distress Scale* (Polonsky WH, 2005) traducido para población española (EsDDS) (*Diabetes Distress Scale*, versión en castellano).
7. **Anexo 7:** Cuestionario de Clarke para la percepción de hipoglucemias (Gonder-Frederik LA, et al 1995), traducido y validado para la población española (Jansa M, 2015) (anexo 7).
8. **Anexo 8:** información educativa impresa sobre MFG
9. **Anexo 9:** Descarga de Free Style Libre 1, en LibreView ®., 2019.

## Anexo 1: Aprobación por el comité de ética para la investigación médica de Valladolid

Este



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 23 de mayo de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 23 de mayo de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1390	EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA EN DIABETES TIPO 1. PARÁMETROS DE CONTROL GLUCÉMICO, CALIDAD DE VIDA Y PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIAS
------------	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

**Anexo 2:** compromiso del uso del sistema de monitorización flash de glucosa.



Gerencia Regional de Salud

**1. COMPROMISO DEL USO DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN FLASH**

D/Dña. \_\_\_\_\_, como paciente o en su defecto  
\_\_\_\_\_, como representante legal de  
\_\_\_\_\_, me comprometo con el equipo  
médico que me atiende a hacer un correcto uso del sistema de monitorización con el fin  
de mejorar el control de mi diabetes. El Sistema Público de Salud, y en su caso el médico  
responsable del paciente, como representante de SACYL, podrán retirar el sistema si  
no cumplierse los requisitos que se incluyen en el presente informe o si existiesen causas  
médicas que impidan la consecución de los objetivos esperados en mi caso.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de

Firma del paciente o representante:

Firma del médico

\_\_\_\_\_  
—

\_\_\_\_\_  
—



### Anexo 3: consentimiento informado específico.



#### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS: GESTIÓN DE IMÁGENES

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

**SERVICIO:** Endocrinología y Nutrición

**INVESTIGADORES RESPONSABLES:**

**TELÉFONOS DE CONTACTO:**

**EMAIL:**

**NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO:** Evaluación de un sistema de monitorización flash de glucosa en diabetes tipo 1. Parámetros de control glucémico, calidad de vida y percepción de hipoglucemias.

**VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha):** Versión 1, 22/04/2019

---

#### I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

-Evaluar la eficacia del tratamiento combinado ISCI o MDI + MFG en diabetes tipo 1 mediante HbA1c y calidad de vida percibida por el paciente (DQoL) al inicio y a los 3 meses tras la puesta en marcha del tratamiento ISCI-FCG.

-Evaluar el grado de hipoglucemias y variabilidad glucémica previa al tratamiento combinado ISCI o MDI + MFG y a los 3 meses tras el inicio.

#### II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en este proyecto, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia sanitaria/actividad investigadora/actividad realizada en este ámbito asistencial, se realizará una captación/grabación de imágenes. Esta actividad no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad si fuese ese su caso.

*Se entrega copia de este documento al paciente*

1



B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de la aplicación como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales y su normativa de desarrollo, tanto a nivel nacional como europeo.

E) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. Los investigadores se comprometen a realizar todas las acciones posibles dirigidas a preservar el anonimato y la identidad de los sujetos participantes, con el fin de evitar que puedan ser identificados. Por ejemplo, pixelado de rostro y de aquellos rasgos físicos del sujeto si existieran. De acuerdo al desarrollo tecnológico actual, no se puede garantizar que el participante tenga acceso, rectificación o cancelación de las imágenes que se han difundido a través del medio antes señalado.

En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio:

Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

G) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

### Estudio Evaluación de un sistema de monitorización flash de glucosa en diabetes tipo 1. Parámetros de control glucémico, calidad de vida y percepción de hipoglucemias.

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos de paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.  
He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.  
He hablado del estudio con \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
1.- Cuando quiera.  
2.- Sin tener que dar explicaciones.  
3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL                      NOMBRE Y APELLIDOS                      FECHA  
EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL INVESTIGADOR                      NOMBRE Y APELLIDOS                      FECHA

*Se entrega copia de este documento al paciente*



**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.**

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha \_\_\_\_\_

**Firma:**

*Se entrega copia de este documento al paciente*

4

**Anexo 4:** Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de la Diabetes- *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) (Bradley C. et al,1994) traducido y validado para población española (EsDTSQ) (Gomis, R. et al, 2006).

Las siguientes preguntas están relacionadas con el tratamiento de su diabetes mellitus ( y su medidor actual y su experiencia en estas últimas semanas. Por favor, conteste a cada pregunta, haciendo un círculo en un número de cada una de las escalas

1. ¿En qué medida está Ud. satisfecho/a con su tratamiento actual?

Muy satisfecho/a                      6      5      4      3      2      1      0      Muy insatisfecho/a

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?

La mayoría del tiempo              6      5      4      3      2      1      0      Nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?

La mayoría del tiempo              6      5      4      3      2      1      0      Nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento resulta práctico/cómodo?

Muy cómodo/Muy práctico              6      5      4      3      2      1      0      Muy incómodo/poco práctico

5. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento es flexible?

Muy flexible                              6      5      4      3      2      1      0      Muy inflexible

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?

Muy satisfecho/a                      6      5      4      3      2      1      0      Muy insatisfecho/a

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una diabetes similar a la suya?

Sí, recomendaría el tratamiento sin duda alguna              6      5      4      3      2      1      0      No recomendaría el tratamiento en absoluto

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho/a de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho/a                      6      5      4      3      2      1      0      Muy insatisfecho/a

---

**Anexo 5:** Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus- Diabetes Quality of Life Questionnaire (DQOL) (The DCCT Research Group, 1988) traducido y validado para población española (EsDQOL) (Millan MM, 2002).

## Diabetes Quality of Life Measure (DQoL)

- **Instrucciones:** Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas señalando con una marca (x) sobre el valor que considere que más se aproxima a su respuesta.
- **NO DEJE NINGUNA PREGUNTA POR CONTESTAR.**

### Sección 1: Satisfacción

**Recuerde:**

1= muy satisfecho; 2= bastante satisfecho; 3= algo satisfecho; 4= poco satisfecho; 5= nada satisfecho

1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene su dieta?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Recuerde:**

1= muy satisfecho; 2= bastante satisfecho; 3= algo satisfecho; 4= poco satisfecho; 5= nada satisfecho

12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

15. ¿Está usted satisfecho con su vida en general?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Sección 2: Impacto****Recuerde:**

1= nunca; 2= casi nunca; 3= a veces; 4= casi siempre; 5= siempre

1. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina? (p.ej. máquina de escribir)

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Recuerde:**

1= nunca; 2= casi nunca; 3= a veces; 4= casi siempre; 5= siempre

10. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

11. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

12. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

13. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

14. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de la diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

15. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al cuarto de baño más que los demás?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

16. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

17. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

### **Sección 3: Preocupación social/vocacional**

**Recuerde:**

1= nunca; 2= casi nunca; 3= a veces; 4= casi siempre; 5= siempre

1. ¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?



1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Recuerde:**

1= nunca; 2= casi nunca; 3= a veces; 4= casi siempre; 5= siempre

5. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Con qué frecuencia le preocupa si estará ausente de su trabajo?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Sección 4: Preocupación relativa a la diabetes**

**Recuerde:**

1= nunca; 2= casi nunca; 3= a veces; 4= casi siempre; 5= siempre

1. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**Anexo 6:** Escala de distrés relacionada con la diabetes-*Distress Diabetes Scale* (Polonsky WH, 2005) traducido para población española (EsDDS) (Diabetes Distress Scale, versión en castellano).

### DDS

**INSTRUCCIONES:** Vivir con diabetes a veces es difícil. Habrá numerosos problemas referentes a la diabetes que puedan variar en severidad. Estos problemas pueden variar de grado, algunos pueden ser más graves que otros. Enumerados abajo, hay 17 posibles problemas que las personas con diabetes puedan enfrentar. Considere hasta qué grado le han afligido cada una de las siguientes situaciones DURANTE EL ÚLTIMO MES, y por favor haga un círculo alrededor del número apropiado.

Por favor, manténgase al tanto que le estamos pidiendo que indique el grado de severidad en el cual, uno de estos elementos le complica la vida, NO simplemente si se aplica a usted. Si determina que algún elemento en particular, no es una molestia ni problema para usted, circularía el “1”. Si es severamente molesto, circularía el “6.”

	No es un Problema	Es un Pequeño Problema	Es un Problema Moderado	Es un Problema Algo grave	Es un Problema Grave	Es un Problema a Muy Grave
1. Sentirme agotada(o) por el esfuerzo constante para controlar la diabetes.	1	2	3	4	5	6
2. Sentir que mi doctor no sabe lo suficiente acerca de la diabetes y el cuidado de la diabetes.	1	2	3	4	5	6
3. Sentir enojada(o), asustada(o), o deprimida(o) cuando pienso en vivir con la diabetes.	1	2	3	4	5	6
4. Sentir que mi doctor no me da recomendaciones las suficientes específicas para controlar mi diabetes.	1	2	3	4	5	6
5. Sentir que no me estoy analizando la sangre con suficiente frecuencia.	1	2	3	4	5	6
6. Sentir que fracaso a menudo con mi régimen de diabetes.	1	2	3	4	5	6
7. Sentir que ni mis amigos ni mi familia dan suficiente apoyo de mis esfuerzos para cuidarme (planean actividades que chocan con mi horario, me animan a comer comidas impropias).	1	2	3	4	5	6



	No es un Problema	Es un Pequeño Problema	Es un Problema Moderad	Es un Problema Algo grave	Es un Problema Grave	Es un Problema a Muy Grave
8. Sentir que la diabetes controla mi vida.	1	2	3	4	5	6
9. Sentir que mi doctor no toma mis preocupaciones en serio.	1	2	3	4	5	6
10. No sentir confianza en mi habilidad para manejar mi diabetes día a día.	1	2	3	4	5	6
11. Sentir que haga lo que haga, tendré alguna complicación seria con efectos a largo plazo.	1	2	3	4	5	6
12. Sentir que no estoy manteniendo un saludable régimen dietético.	1	2	3	4	5	6
13. Sentir que ni mis amigos ni mi familia saben lo difícil que es vivir con la diabetes.	1	2	3	4	5	6
14. Sentirse sobrecargado(a) por la atención que requiere vivir con la diabetes.	1	2	3	4	5	6
15. Sentir que no tengo un doctor que puedo ver con suficiente frecuencia para discutir mi diabetes.	1	2	3	4	5	6
16. Sentir que no tengo la motivación necesaria para controlar mi diabetes.	1	2	3	4	5	6
17. Sentir que ni mis amigos ni mi familia me dan el apoyo emocional que me gustaría tener.	1	2	3	4	5	6

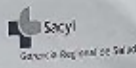
**Anexo 7:** Cuestionario de Clarke para la percepción de hipoglucemias (Gonder-Frederik LA, et al 1995), traducido y validado para la población española (Jansa M, 2015) (anexo 7).

### **CUESTIONARIO DE PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIA. CLARKE.es**

- 1) **Escoja la categoría que mejor le describe (sólo una )**
  - a) Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo
  - b) Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo.
  - c) Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo.
  
- 2) **¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar? (hipoglucemia)**
  - a) Sí b) No
  
- 3) **En los últimos seis meses, ¿Con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave SIN pérdida de conocimiento ? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia ).**
  - a) Nunca b) Una/dos veces c) 1 vez cada 2 meses d) Una vez al mes e) Más de una vez al mes.
  
- 4) **En el último año, ¿Con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave CON pérdida de conocimiento? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa).**
  - a) Nunca b) 1 vez c) 2 veces d) 3 veces e) 5 veces f) 6 veces g) 7 veces h) 8 veces i) 9 veces j) 10 veces k) 11 veces l) 12 veces o más
  
- 5) **En el último mes, ¿Con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?.**
  - a) Nunca b) De 1 a 3 veces c) 2 ó 3 veces/semana d) 4 ó 5 veces/semana e) Casi cada día
  
- 6) **En el último mes, ¿con que frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?.**
  - a) Nunca b) De 1 a 3 veces c) 2 ó 3 veces/semana d) 4 ó 5 veces/semana e) Casi cada día
  
- 7) **¿Hasta cuanto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?**
  - a) 60-69 mg/dl b) 50-59 mg/dl c) 40-49 mg/dl d) inferior a 40 mg/dl
  
- 8) **¿Hasta que punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?**
  - a) Nunca b) Casi nunca c) Algunas veces d) Casi siempre e) Siempre

## Anexo 8: información educativa impresa sobre MFG

  
**RECOMENDACIONES DE USO DE FREE STYLE LIBRE**

- **El sistema flash de monitorización de glucosa** es un sistema de medición de glucosa en el líquido intersticial.
- Recuerde que **su sensor dura 14 días** y debe guardar la caja hasta su último día útil.
- **Durante la colocación del sensor**, asegúrese de que los códigos del sensor y del aplicador son iguales. Rote en ambos brazos, evite cicatrices y lipodistrofias.
- **No se administre insulina a menos de 4 cm de distancia del sensor.**
- Retire el sensor antes de una resonancia magnética.
- **Escanéese un mínimo de 6 veces al día** y **evite que pase más de 8 h** desde la última lectura para que no se pierdan datos. Su tiempo de uso ha de ser mayor del 80%.
- Su sensor resiste la inmersión en un metro de agua durante un máximo de 30 min.
- Recuerde que existen momentos de menor correlación entre la glucosa intersticial y la capilar, **siendo obligatoria la medición de glucosa capilar en 3 situaciones:**
  - **1.-Cuando los niveles de glucosa están cambiando rápidamente (flechas verticales)**
  - **2.-Para confirmar un estado actual de hipoglucemia o hiperglucemia inminente**
  - **3.- Si los síntomas no se corresponden con las lecturas del sistema.**
- **Utilice el valor de glucosa junto con la flecha de tendencia** para la toma de decisiones. Confirme que la tendencia se mantiene realizando una nueva lectura en unos 5 minutos y entonces actuar.

Interpretación de las flechas.

↑	GLUCOSA AUMENTANDO RÁPIDAMENTE (más de 2 mg/dL por minuto)
↗	GLUCOSA AUMENTANDO (entre 1 y 2 mg/dL por minuto)
→	GLUCOSA CAMBIANDO LENTAMENTE (menos de 1 mg/dL por minuto)
↘	GLUCOSA DISMINUYENDO (entre 1 y 2 mg/dL por minuto)
↓	GLUCOSA DISMINUYENDO RÁPIDAMENTE (más de 2 mg/dL por minuto)

- **En el ejercicio** se recomienda realizar lecturas antes, durante y después del mismo. Y si éste ha sido muy intenso o prolongado, escanéese también antes de acostarte e incluso durante la noche.
- Puede utilizar la aplicación móvil **LibreLink** o **LibreLink Up** para realizar los escaneos.
- Si usa lector y móvil, asegúrese de seguir **el orden de activación: 1º lector y 2º móvil**.
- Si utiliza sólo el móvil, es importante tener además un medidor de glucosa y cuerpos cetónicos en sangre.
- Recuerde que los datos del lector se pueden descargar en el ordenador en la plataforma LibreView.com.
- **Descargue y analice los datos quincenalmente** para extraer conclusiones. Preste atención a los patrones recurrentes.
- En raras ocasiones, podría obtener lecturas inexactas. Si usted cree que sus lecturas no son correctas o no reflejan cómo se siente, realice una glucemia capilar para confirmar su glucosa y compruebe que el sensor no se ha desprendido. Si el problema continúa o su sensor se está desprendido, retire el sensor actual y aplique uno nuevo. Avise a la casa comercial y a su enfermera del centro de salud para que le envíen uno nuevo.

## Anexo 9: Descarga de Free Style Libre 1, en LibreView, 2019.

### Instantánea

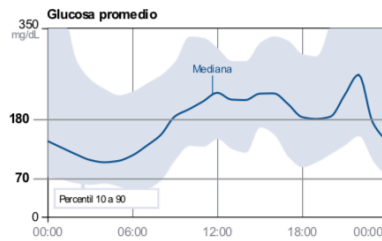
27 marzo 2019 - 9 abril 2019 (14 Días)

# LibreView

#### Glucosa

A1c estimado **8,4 %** • **68** mmol/mol

<b>GLUCOSA PROMEDIO</b>	<b>195</b> mg/dL
% por encima del objetivo	53 %
% en el objetivo	39 %
% por debajo del objetivo	8 %

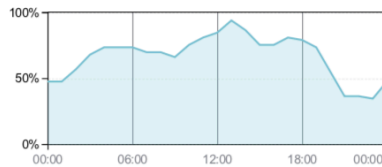


<b>EVENTOS DE GLUCOSA BAJA</b>	<b>5</b>
Duración promedio	213 Min



#### Uso del sensor

<b>DATOS SENSOR CAPTADOS</b>	<b>68</b> %
Lecturas por día	3



<b>CARE DIARIOS</b>	gramos/día
<b>INSULINA</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA</b>	unidades/día
Comida	.....
Corrección	.....
Cambio usuario	.....
Manual	-
<input checked="" type="checkbox"/> <b>INSULINA DE ACCIÓN LENTA</b>	unidades/día
Insulina diaria total	unidades/día
<b>Comentarios</b>	