

Prevención de hipoglucemia mediante terapia integrada con suspensión predictiva antes de hipoglucemia

Prevention of hypoglycemia with sensor-augmented insulin pump therapy and predictive suspension before hypoglycemia

Jesús González de Buitrago Amigo¹, Francisco Javier Arroyo Díez², Inmaculada Rojo Durán¹, Mercedes Fernández Llamas¹, Piedad González Vacas², Estela Gil Poch²

¹Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

²Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

Resumen

Introducción y objetivos: La hipoglucemia constituye una de las principales limitaciones para conseguir los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El sistema integrado MiniMed 640G[®] con suspensión automática antes de hipoglucemia (SmartGuard[®]) ofrece una protección frente a la misma. El objetivo principal del estudio fue analizar la repercusión de SmartGuard sobre los eventos hipoglucémicos en pacientes en edad pediátrica con DM1. **Pacientes y métodos:** Estudio analítico, longitudinal y prospectivo, multicéntrico, en pacientes en edad pediátrica con DM1, efectuado en tres fases consecutivas: monitorización continua de glucosa (MCG) ciega dos semanas, MCG a tiempo real (MCG-TR) dos meses y MCG-TR+SmartGuard dos meses más. Tras cada fase se analizaron para su posterior comparación entre sí: porcentaje de tiempo y área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia (<70 mg/dl) e hiperglucemia (>180 mg/dl), HbA1c, mediciones diarias de glucemia capilar, complicaciones, percepción de

hipoglucemias y calidad de vida. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes de 12,16±3,34 años con DM1 de 7,61±4,09 años de evolución. La MCG-TR se asoció a menor porcentaje de tiempo diario en hipoglucemia (7,13±5,23 vs 3,99±2,35%; p=0,009) y AUC<70 mg/dl (0,9±0,82 vs 0,5±0,48; p=0,009). Asimismo, el uso de SmartGuard disminuyó significativamente ambas variables (tiempo en hipoglucemia 2,8±2,13% y AUC<70mg/dl 0,3±0,35) respecto al empleo aislado de la MCG-TR (p=0,031 y p=0,022 respectivamente). No se objetivó modificación significativa de la HbA1c pero sí de la necesidad de medición capilar (p<0,001). **Conclusiones:** Tanto la MCG-TR como su implementación con SmartGuard permiten reducir el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica con DM1 adecuadamente instruida, disminuyendo la necesidad de medición capilar, sin incremento de la HbA1c.

Palabras clave: Diabetes tipo 1, sistema integrado, suspensión predictiva antes de hipoglucemia, edad pediátrica

Abstract

Background and aims: Hypoglycemia is one of the main limitations for the achievement of adequate metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). The MiniMed640G[®], sensor-augmented insulin pump system implemented with au-

Correspondencia:

Jesús González de Buitrago Amigo
Pediatría

Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
Avda. Pablo Naranjo, s/n, 10003, Cáceres, Tel: 647090767
E-mail: jesusglezbuitrago@hotmail.com

omatic suspension before hypoglycemia (SmartGuard®), provides further protection against it. The main objective of this study was to analyse the impact of SmartGuard technology on hypoglycemic events in pediatric age patients with DM1. **Patients and methods:** Analytical, longitudinal, prospective and multicentric study, in pediatric age patients with DM1, carried out in three consecutive phases: blind continuous glucose monitoring (CGM) during two weeks, real time-CGM (RT-CGM) during two months and RT-CGM+SmartGuard during two months. After each phase, the following analyses were assessed for subsequent comparison: percentage of time and area under the curve (AUC) in hypoglycemia (<70 mg/dL) and hyperglycemia (>180 mg/dL), HbA1c, daily capillary blood glucose measurements, complications, perception of hypoglycemia and quality of life. **Results:** 32 patients of 12.1±3.34 years (range: 5.06-17.96) with DM1 of 7.61±4.09 years of evolution were studied. RT-CGM was associated with a reduction in hypoglycemia daily time (7.13±5.23 vs 3.99±2.35%; p=0.009) and AUC<70 mg/dl (0.9±0.82 vs 0.5±0.48; p=0.009). Moreover, the use of SmartGuard decreased significantly both variables (time in hypoglycemia 2.8±2.13% and AUC <70mg/dl 0.3±0.35) compared to the isolated use of RT-CGM (p=0.031 and p=0.022 respectively). No significant increase of HbA1c was detected, but the need for capillary measurement decreased throughout the study (p<0.001). **Conclusions:** Both RT-CGM and its implementation with SmartGuard make it possible to reduce the risk of hypoglycemia in pediatric population with DM1 adequately instructed in its use, reducing the need for capillary measurement, without an increase of HbA1c.

Key Words: Type 1 diabetes, sensor-augmented pump therapy, predictive low glucose insulin suspension, pediatric age

Introducción

La terapia intensiva es el tratamiento de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo (DM1), también en edad pediátrica, al haber demostrado mejorar el control metabólico, disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas^(1,2). Sin embargo, la intensificación del tratamiento conlleva un notable incremento del número de eventos hipoglucémicos, incluyendo hipoglucemias graves. Los resultados del DCCT⁽¹⁾ ya demostraron que el tratamiento intensivo aumentaba 3,3 veces el riesgo de hipoglucemia grave frente al tratamiento convencional. El temor a la hipoglucemia grave genera gran ansiedad en pacientes con DM1 y en sus familiares y cuidadores^(3,4), compromete su calidad de vida y representa un factor limitante para la consecución de los objetivos marcados^(5,6). Diversos estudios han reportado la elevada frecuencia de hipo-

glucemia nocturna⁽⁷⁻⁹⁾, pudiendo llegar a amenazar la vida⁽¹⁰⁻¹³⁾ y existiendo un riesgo inversamente proporcional entre hipoglucemia grave y edad⁽¹⁴⁾. En la práctica habitual, los pacientes en tratamiento intensivo presentan hipoglucemias con frecuencia⁽¹⁵⁾, si bien los episodios leves y asintomáticos son a menudo infraestimados. La hipoglucemia previa constituye uno de los principales predictores de nuevos eventos hipoglucémicos⁽¹⁶⁾ en las horas siguientes. Asimismo, las hipoglucemias inadvertidas, caracterizadas por pérdida de los síntomas autónomos de alarma antes de la aparición de neuroglucopenia debido a una disminución de la respuesta contrarreguladora, tienen repercusión a corto y largo plazo sobre los sistemas cardiovascular y nervioso^(17,18), e incrementan aproximadamente 7 veces el riesgo de sufrir una hipoglucemia grave^(19,20). Los pacientes pediátricos, principalmente los niños de menor edad, constituyen una población especialmente vulnerable debido al especial desarrollo del sistema nervioso⁽²¹⁻²⁴⁾ y a su incapacidad para referir adecuadamente los síntomas o actuar de forma autónoma. Por todo ello, el diseño de estrategias para la prevención de la hipoglucemia es un aspecto esencial de la terapia en pacientes con DM1.

Puesto que la sustitución biológica de la función endocrina del páncreas es un horizonte aun lejano, las nuevas tecnologías han supuesto un avance capital en el tratamiento de la DM1⁽²⁵⁾. La dificultad para alcanzar los objetivos glucémicos y el riesgo de hipoglucemia han motivado en las últimas décadas un fuerte impulso de las mismas con objeto de poner a disposición de los pacientes el ansiado páncreas artificial o sistema de asa cerrada. Sus componentes fundamentales son una bomba de insulina, un sensor continuo de glucosa intersticial y un algoritmo matemático de control que determina constantemente la dosis de insulina a infundir en función de los valores de glucosa proporcionados por el sensor. Precisamente, en el desarrollo escalonado del páncreas artificial⁽²⁶⁾, las primeras fases han tenido como objetivo principal minimizar las hipoglucemias. De este modo, en la última década, hemos asistido a la aparición de diferentes sistemas que progresivamente se aproximan a la consecución del asa cerrada. El primero de ellos fue el sistema MiniMedParadigm Veo® (Medtronic, Northridge, CA), introducido en Europa en 2010, que interrumpe automáticamente la administración de insulina cuando el sensor detecta una cifra umbral previamente establecida y cuya efectividad ha quedado demostrada en diversos estudios⁽²⁷⁻³¹⁾. Sin embargo, con dicho sistema el paciente puede encontrarse ya en hipoglucemia cuando la suspensión ocurre, existiendo un retraso de aproximadamente una hora hasta que se atenúa el efecto de la insulina ya administrada y la cifra de glucosa pueda incrementarse por encima del umbral^(32,33). El siste-

ma MiniMed 640G-SmartGuard® (Medtronic), disponible en el mercado europeo desde 2015, supuso un nuevo avance en la carrera hacia el páncreas artificial al incorporar la suspensión predictiva de insulina antes de hipoglucemia. En fechas próximas a la redacción de este artículo, la introducción en nuestro país del sistema MiniMed 670G constituye un paso más allá al reemplazar el patrón preconfigurado de insulina basal por una infusión en cantidad variable en función de los datos de glucosa intersticial proporcionados por el sensor.

El sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard, objeto de nuestro estudio, suspende automáticamente la infusión de insulina cuando se prevé un descenso de la glucosa intersticial en los siguientes 30 minutos hasta alcanzar 20 mg/dl por encima del umbral preestablecido, siempre y cuando el valor de glucosa en el momento de la suspensión se encuentre 70 mg/dl o menos por encima de dicho umbral. La infusión de insulina permanecerá suspendida durante un mínimo de 30 minutos hasta un máximo de 2 horas. Durante este tiempo, el aporte de insulina se reanuda de forma automática cuando la cifra de glucosa intersticial sea al menos 20 mg/dl superior a la cifra umbral y se prevea que en los siguientes 30 minutos se situará al menos 40 mg/dl por encima. El paciente podrá reiniciar voluntariamente en cualquier momento la infusión si lo estima oportuno. En caso de alcanzarse el umbral de hipoglucemia, el paciente recibe una alerta activada por defecto.

El principal objetivo del estudio que presentamos fue valorar la efectividad del sistema integrado Mi-

niMed 640G-SmartGuard sobre la prevención de hipoglucemia en pacientes con DM1 en edad pediátrica.

Pacientes y métodos

Entre octubre de 2016 y febrero de 2018, se llevó a cabo un estudio analítico, longitudinal y prospectivo, con pacientes con DM1 en seguimiento en las Unidades de Diabetes Infanto-Juvenil de los Complejos Hospitalarios Universitarios de Cáceres y Badajoz. En ambos centros, se obtuvo la aprobación del estudio por parte de los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica y Direcciones Médicas.

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio fueron: pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de DM1, tiempo de evolución de la enfermedad superior a un año y tratamiento previo con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) durante un mínimo de tres meses. El único criterio de exclusión fue el incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión. Se recogió por escrito el consentimiento informado de pacientes y/o sus cuidadores que, cumpliendo los criterios de inclusión y debidamente informados por los investigadores, participaron en el estudio, reclutándose un total de 32 pacientes.

El diseño del estudio contemplaba tres fases consecutivas (Figura 1). En la fase inicial (fase 0), se realizó una monitorización de glucosa intersticial (MCG) ciega con el sensor Enhanced Enlite® y el

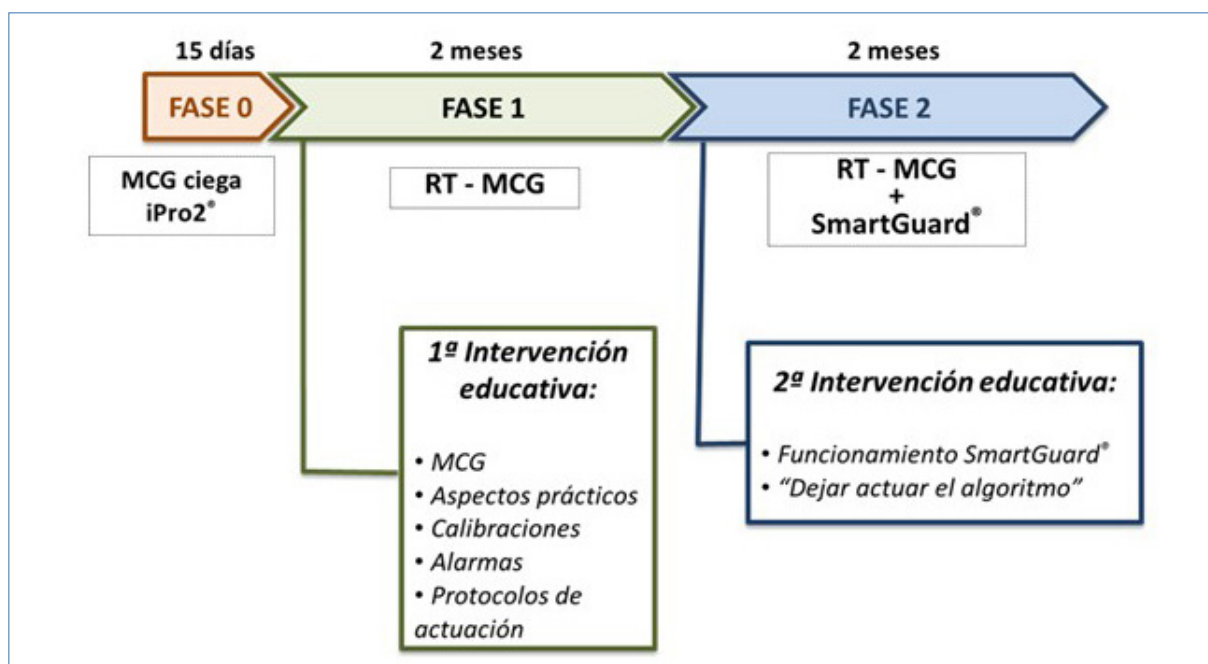


Figura 1. Diseño del estudio.

transmisor iPro2® (Medtronic) durante dos semanas, efectuándose tras las mismas la descarga retrospectiva de los datos registrados mediante el software CareLink iPro®. A continuación, los participantes entraban en la fase 1 del estudio, de dos meses de duración y consistente en la monitorización de glucosa a tiempo real (MCG-TR) con el sensor Enhanced Enlite® y el transmisor Guardian2® (Medtronic). Antes de iniciar esta fase, los pacientes y/o sus cuidadores participaron en una sesión educativa en la que, además de ser entrenados en aspectos prácticos (inserción del sensor, colocación y cuidado del transmisor, momentos óptimos de calibración), se impartieron conocimientos acerca de los fundamentos de la MCG-TR, interpretación de datos y tendencias, lectura de gráficos y toma de decisiones. Asimismo, se ofreció en este momento la posibilidad de programar alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia, individualizándose en cada paciente, de común acuerdo con la familia, los valores umbrales (con intervalos diurno y nocturno) y brindándose la posibilidad de modificar dichos límites en función de la experiencia ulterior. El umbral de hipoglucemia, en aquellos casos en los que se programó esta alarma, se situó entre 70 y 80 mg/dl durante el día y entre 70 y 90 mg/dl durante las horas de sueño. Las familias fueron aleccionadas en el empleo de la MCG-TR como complemento de la glucemia capilar, de forma que se recomendó la medición capilar antes de la administración de un bolo de insulina, para confirmar las hipoglucemias y su recuperación y en caso de duda acerca de la fiabilidad de datos ofrecidos por el sensor. Finalizados los dos meses de la fase 1, el comienzo de la última fase del estudio (fase 2) incorporaba la programación de la parada predictiva antes de hipoglucemia así como una nueva intervención educativa acerca del funcionamiento de la tecnología SmartGuard® (suspensión predictiva antes de hipoglucemia), aconsejándose dejar actuar al algoritmo de la misma. El umbral de suspensión se estableció, nuevamente individualizado en cada caso y con posibilidad de diferenciar horas de sueño y vigilia, entre 50 y 70 mg/dl. Se recomendó con especial énfasis la reanudación de la infusión basal de insulina en aquellas situaciones en las que, previniendo una hipoglucemia pese a la activación de la parada predictiva, el paciente decidiera realizar una ingesta. Las dos sesiones educativas (al inicio de las fases 1 y 2) fueron impartidas por pediatras diabéticos y educadores de los respectivos centros. La fase 2 se dio por concluida tras dos meses de uso del sistema integrado implementado con parada antes de hipoglucemia.

Al finalizar cada una de las fases del estudio, se procedió a la descarga de datos de la bomba y el glucómetro (ContourNext Link 2.4®, Ascensia Diabetes Care, Parsippany, NJ, EEUU) correspondientes a los últimos 15 días de cada fase mediante el software

Carelink Pro®, obteniéndose datos de tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl) e hiperglucemia (>180 mg/dl), AUC<70 y >180 mg/dl, número de glucemias capilares diarias, necesidades diarias de insulina y número/tiempo diario de suspensión antes y en hipoglucemia tras la activación de SmartGuard. Asimismo, tras cada fase, se realizó una determinación de hemoglobina glicosilada (Multi-test A1CNow®+, PTS Diagnostics, Indianapolis, EEUU), se registraron las complicaciones surgidas y se rellenaron sendos cuestionarios para evaluar calidad de vida y percepción de hipoglucemias. La percepción de hipoglucemias fue valorada mediante el test de Clarke en su versión en castellano⁽³⁴⁾ contestado conjuntamente por padres y pacientes cuya edad lo permitiera (una puntuación ≥ 4 indica hipoglucemias inadvertidas). Para la valoración de la calidad de vida de los pacientes, el cuestionario empleado fue el Kidscreen-27 para padres y pacientes de 8-18 años en su versión validada en castellano⁽³⁵⁾ que evalúa a través de 27 ítems los siguientes aspectos de calidad de vida relacionada con la salud: actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio. Mediante este cuestionario, los pacientes entre 8-18 años eran preguntados en base a su experiencia en la última semana; asimismo, los padres de los participantes debían contestar intentando reflejar la perspectiva del chico/a. Finalizado el estudio, se procedió a la comparación de datos entre las tres fases.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS statistical package versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics. Armonk, NY). Debido a que las variables estudiadas no seguían una distribución normal, las pruebas estadísticas empleadas fueron no paramétricas. Los test de Wilcoxon y de Friedman se utilizaron para la comparación de las variables cuantitativas en dos o tres tiempos diferentes. Se empleó el test de McNemar para comparar las variables cualitativas en dos periodos distintos. El umbral de significación $p < 0,05$ fue considerado para todas las pruebas estadísticas realizadas.

Resultados

Se reclutaron un total de 32 pacientes (20 mujeres y 12 varones) con una edad media al inicio del estudio de $12,16 \pm 3,34$ años (rango: 5,06-17,96) y un tiempo medio de evolución de la misma de $7,61 \pm 4,09$ años (rango: 1,45-14,50). La experiencia previa en tratamiento con ISCI era de $3,95 \pm 2,96$ años (rango: 0,27-9,76). El resto de características basales de la muestra quedan recogidas en la [Tabla 1](#). Durante el tiempo de estudio, los pacientes emplearon la MCG de forma continua objetivándose en la descarga de los dispositivos un tiempo medio de registro de datos superior al 87% en cualquiera de las fases.

Tabla 1. Características basales de la muestra de pacientes).

n = 32 pacientes (20 mujeres y 12 varones)	Media +/- DE	Rango
Edad (años)	12,16 ± 3,34	(5,06 – 17,96)
Evolución DM (años)	7,61 ± 4,09	(1,45 – 14,50)
Experiencia con ISCI (años)	3,95 ± 2,96	(0,27 – 9,76)
IMC (DE)	-0,08 ± 0,62	(-1,12 – 1,14)
Necesidades insulina (UI/kg/día)	0,83 ± 0,13	(0,56 – 1,15)
HbA1c (%)	6,647 ± 0,60	(5,7 – 8,2)
Nº glucemias capilares/día	9,49 ± 1,98	(5,6 – 12,8)

El análisis comparativo entre las dos semanas de la fase 0 (MCG ciega) y las dos últimas semanas de fase 1 (MCG-TR ± alarmas umbrales de hipo e hiperglucemia) reveló un descenso significativo en el porcentaje de tiempo diario en hipoglucemia que pasó de 7,13±5,23 a 3,99±2,35% ($p=0,009$). Asimismo, el área bajo la curva <70 mg/dl (AUC<70) disminuyó de forma significativa: 0,9±0,82 vs 0,5±0,48 ($p=0,009$). Al comparar los resultados al finalizar la fase 1 con los obtenidos al final de la fase 2 (suspensión antes de hipoglucemia activada) se objetivó una nueva disminución estadísticamente significativa en los valores de ambas variables: el porcentaje de tiempo en hipoglucemia se redujo a 2,8±2,13% ($p=0,031$) y el AUC<70mg/dl a 0,3±0,35 ($p=0,022$) respecto al empleo aislado de la MCG-TR (Figura 2). Se registró una media diaria de 3,18±1,31 (0,80-6,60) paradas y un tiempo medio

de suspensión diario de 2,67±1,15 (0,63-5,40) horas antes de hipoglucemia. En cuanto a las paradas en hipoglucemia, se observó una media de 0,15±0,23 (0,0-9,0) eventos de suspensión diarios con un tiempo medio de parada de infusión de 0,12±0,20 (0,0-0,75) horas/día (Tabla 2). No se registraron hipoglucemias graves.

La disminución de eventos hipoglucémicos no se acompañó de un incremento significativo del porcentaje de tiempo en hiperglucemia: 26,4% en fase 0, 28% en fase 1 y 28,4% en fase 2 ($p>0,05$). En cuanto al área bajo la curva >180 mg/dl (AUC>180), no observamos diferencias tras los dos meses de MCG-TR. No obstante, la implementación del sistema integrado con la parada predictiva antes de hipoglucemia sí se asoció a un incremento significativo del AUC>180 en comparación con la MCG-TR

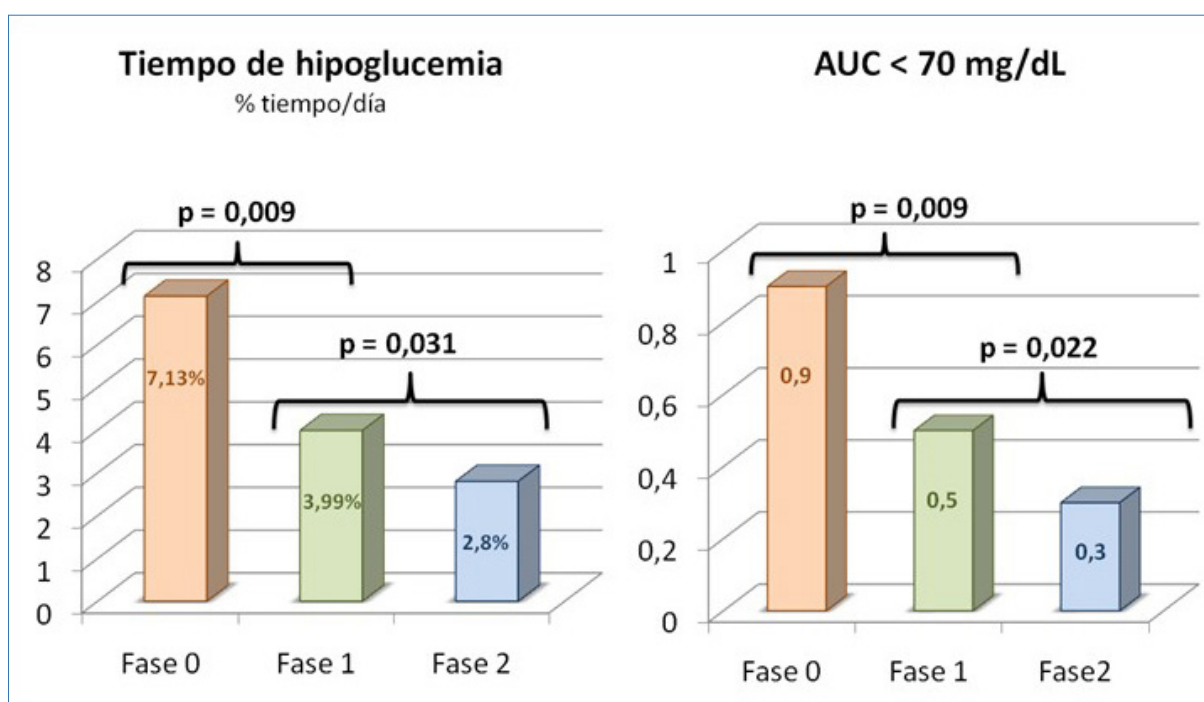


Figura 2. Porcentaje de tiempo diario y AUC en hipoglucemia (<70 mg/dL).

Tabla 2. Funcionamiento de SmartGuard® en fase 2.

	Media +/- DE	Rango
Nº de paradas antes de hipoglucemia (eventos/día)	3,18 ± 1,31	0,80 – 6,60
Tipo de suspensión antes de hipoglucemia (h/día)	2,67 ± 1,15	0,63 – 5,40
Nº de paradas en hipoglucemia (eventos/día)	0,15 ± 0,23	0,00 – 9,00
Tiempo de suspensión antes de hipoglucemia (h/día)	0,12 ± 0,20	0,00 – 0,75

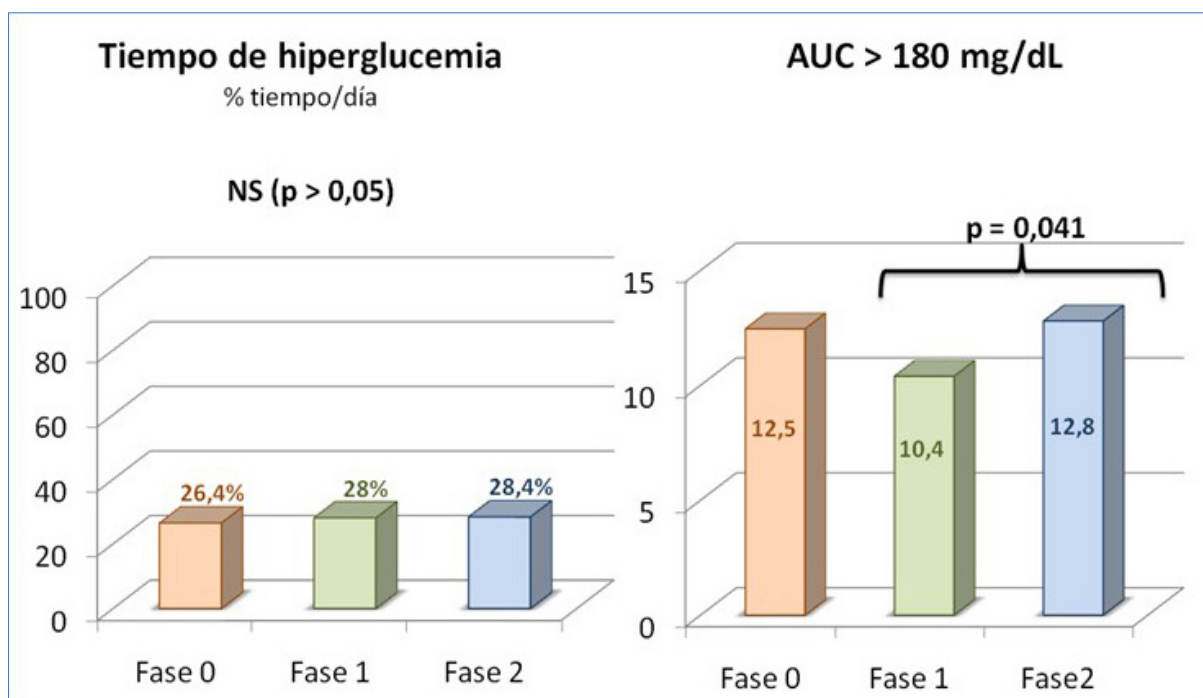


Figura 3. Porcentaje de tiempo diario y AUC en hiperglucemia (>180 mg/dL).

aislada (10,4 vs 12,8; $p=0,041$) (Figura 3). No se registraron descompensaciones cetoacidóticas. Observamos una tendencia a incrementarse el tiempo en normoglucemia a lo largo de las sucesivas fases del estudio, aunque dicha tendencia no alcanza la significación estadística (Figura 4).

Los valores de HbA1c no experimentan diferencias significativas a lo largo del estudio (Figura 5). No obstante, sí observamos una disminución significativa en el número de glucemias capilares diarias que efectuaron los pacientes a lo largo del estudio tanto al comparar los datos del inicio (fase 0) con los del final de fase 1, como al comparar estos últimos con los del final de la fase 2 (Figura 6).

La valoración de la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario Kidscreen-27 no mostró

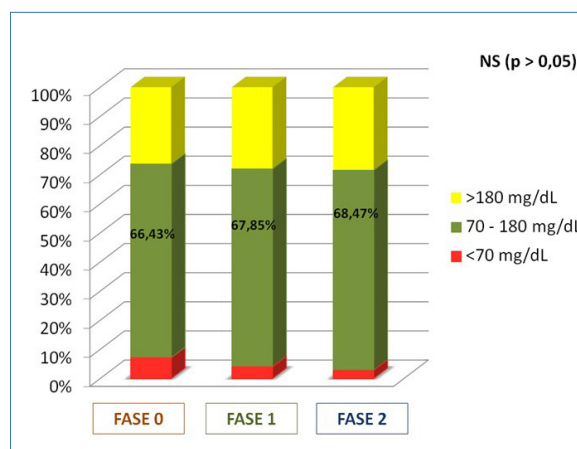


Figura 4. Porcentaje de tiempo diario en objetivos (70-180 mg/dL), hipoglucemia (<70 mg/dL) e hiperglucemia (>180 mg/dL).

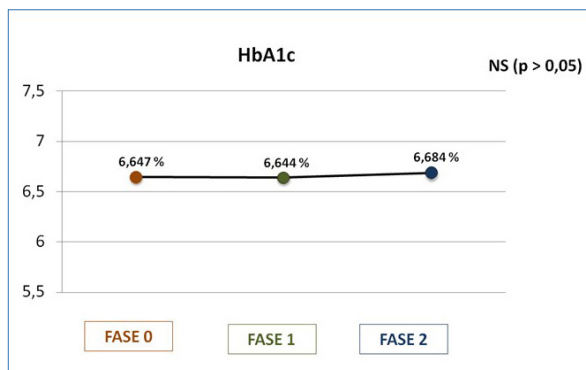


Figura 5. Evolución de la cifra de HbA1c a lo largo del estudio.

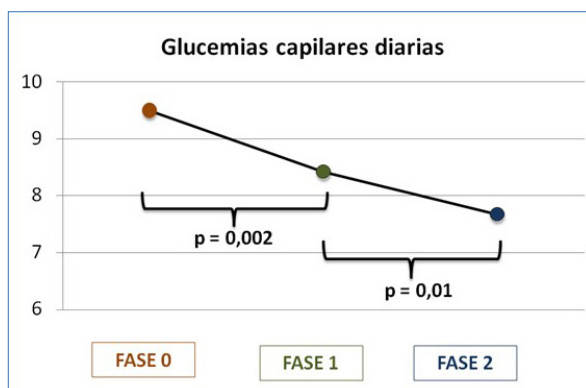


Figura 6. Número de glucemias capilares diarias.

diferencias significativas durante el tiempo de estudio al evaluar las respuestas dadas por los pacientes de ≥ 8 años ni tampoco por sus progenitores al ser encuestados acerca de su percepción sobre la calidad de vida de sus hijos. La evaluación del riesgo de hipoglucemias inadvertidas mediante el test de Clarke no halló tampoco diferencias significativas al comparar los datos previos con los del uso del sistema integrado. De los 7 pacientes que al comenzar el estudio presentaban riesgo de hipoglucemias inadvertidas (puntuación ≥ 4), 2 participantes pasan a percibir las hipoglucemias adecuadamente (puntuación < 4). Sin embargo, 2 pacientes que inicialmente parecían percibir correctamente las hipoglucemias obtuvieron una puntuación patológica al finalizar el estudio (Tabla 3). Al revisar individualmente los datos de estos pacientes que habían modificado el resultado obtenido en el test de Clarke, se comprobó que todos ellos habían experimentado una disminución de los eventos hipoglucémicos al final del estudio. Es preciso señalar que, debido a un error en la aplicación del protocolo de estudio, solo se evaluó la calidad de vida y la percepción de hipoglucemias con estos cuestionarios en los 22 pacientes de uno de los centros y que en el caso del cuestionario Kidscreen-27 para pacientes, solo fue contestado por 19 (aquellos con edad ≥ 8 años).

Tabla 3. Valoración de la percepción de hipoglucemia mediante test de Clarke.

$n = 22$		FINAL	
		< 4	≥ 4
INICIO	< 4	13	2
	≥ 4	2	5

NS ($p > 0,05$)
Puntuación ≥ 4 : hipoglucemias inadvertidas.

Los inconvenientes/problemas surgidos con la MCG quedan recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Acontecimientos adversos surgidos.

- Sensor no útil desde inserción (no datos, filamento acodado o ausente, inutilización por sangrado ó fallo del insertador).
- Petición anticipada de cambio de sensor.
- Gran desfase entre glucosa intersticial y capilar.
- Interferencia alarmas en actividades diarias/ descanso nocturno.
- Irritación cutánea local.
- Pérdida frecuente de señal.
- Falsas hipoglucemias nocturnas.
- Duración de carga de batería de transmisor inferior a la prevista.
- Despegamiento del sensor en piscina.
- Filamento roto al retirar sensor.
- Episodio presincopal coincidiendo con inserción del sensor.
- Dolor.

Discusión

El algoritmo SmartGuard, desarrollado y optimizado mediante cálculos in silico^(36,37) y estudio clínicos, ha sido el primero disponible en el mercado capaz de prevenir o reducir la hipoglucemia sin intervención humana. Considerando la efectividad previamente demostrada por el sistema integrado implementado con suspensión automática en hipoglucemia⁽²⁷⁻³¹⁾, el sistema MiniMed 640G-SmartGuard con suspensión predictiva antes de hipoglucemia, debería ofrecer a priori una mayor protección al interrumpir la infusión de insulina de forma anticipada en vez de hacerlo una vez acontecida. No obstante, la bibliografía disponible acerca de su efectividad en población pediátrica es limitada.

Nuestro trabajo supone el primer estudio prospectivo evaluando la efectividad del sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard en población pediátrica en nuestro país con la metodología descrita. En términos de reducción de hipoglucemia y de acuerdo a los resultados que hemos obtenido, la implementación con suspensión predictiva antes de hipoglucemia se muestra superior a la terapia aislada con ISCI y también a su uso conjunto con MCG, sin asociarse a un incremento de la cifra de HbA1c.

Estos resultados se sitúan en la misma línea de otras publicaciones que han evaluado también la efectividad del sistema MiniMed 640G-SmartGuard en la prevención de hipoglucemias. En 2016, Choudhary *et al*⁽³⁸⁾ analizaron de forma retrospectiva en una muestra de 40 pacientes (16 pediátricos) la capacidad de SmartGuard® para reducir las hipoglucemias durante cuatro semanas. Se registraron 2.322 suspensiones antes de hipoglucemia (2,1 por sujeto/día). En el 83% de estas, la cifra de glucosa intersticial no llegó a alcanzar el umbral preestablecido de hipoglucemia. Aunque este estudio no permite evaluar adecuadamente la efectividad del sistema al tratarse de un estudio observacional y no randomizado, sí parece confirmar la seguridad del mismo.

El estudio multicéntrico efectuado por Biester *et al*⁽³⁹⁾ evaluó este sistema en 24 pacientes en edad pediátrica. En este caso, los investigadores evaluaron el sistema mediante la comparación de los resultados obtenidos con su uso antes y después de su implementación con suspensión antes de hipoglucemia (2 semanas de ISCI+MCG vs 6 semanas con activación de tecnología SmartGuard). Debido a un error en la aplicación del protocolo de estudio, 5 pacientes activaron la suspensión en hipoglucemia con un umbral fijado en 70 mg/dl en la primera fase del estudio en la que únicamente deberían haber empleado la MCG sin suspensión automática. En cualquier caso, los autores demostraron que el uso de SmartGuard reducía significativamente el número de episodios hipoglucémicos (<70 mg/dl) y el AUC<70 mg/dl tanto en aquellos pacientes que según protocolo habían empleado previamente el sistema integrado de forma aislada como en aquellos 5 pacientes con activación previa accidental de suspensión en hipoglucemia. La glucemia media y la cifra de HbA1c no se incrementaron de forma significativa. Los autores observaron, sin embargo, cifras más elevadas de glucosa una hora después de la suspensión automática cuando los pacientes reanudaban manualmente la infusión y realizaban ingesta de carbohidratos que en aquellas ocasiones en las que no intervenían y permitían la reanudación automática.

La efectividad de SmartGuard para prevenir la hipoglucemia nocturna tras ejercicio físico prolonga-

do fue evaluada por Petruzelkova *et al*⁽⁴⁰⁾ en una muestra de 20 pacientes pediátricos durante una semana en un campamento deportivo. Aunque no encontraron diferencias significativas en la frecuencia o gravedad de las hipoglucemias, el grupo que empleó la parada predictiva mostró mayor tiempo de glucosa en objetivos durante la noche con menor necesidad de ingesta de carbohidratos tras ejercicio físico prolongado en comparación con el empleo aislado del sistema integrado o con parada en hipoglucemia.

En nuestro país, Villafuerte *et al*⁽⁴¹⁾ realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 21 niños tratados con MiniMed 640G-SmartGuard. Tras 5,0±2,1 meses de uso del sistema, observan una disminución significativa de la frecuencia de episodios hipoglucémicos, sin aumento de hiperglucemia. No obstante, la retrospectividad del estudio dificulta la comparación de datos al no disponer de una fase previa de MCG ciega y haberse podido infraestimar aquellas hipoglucemias no confirmadas con medición capilar al emplear la MCG.

Battelino *et al*⁽⁴²⁾ efectuaron un estudio con 100 niños y adolescentes con DM1 en tratamiento con sistema integrado MiniMed 640G que fueron asignados de forma randomizada en dos grupos según emplearan o no la tecnología SmartGuard. El uso de la parada predictiva antes de hipoglucemia se asoció a un menor número de hipoglucemias tanto diurnas como nocturnas, aunque objetivaron secundariamente un aumento del tiempo en hiperglucemia.

En nuestro trabajo, hubiera resultado útil evaluar de forma separada la efectividad del sistema durante el día y la noche, dada la esperable menor interferencia del paciente con el algoritmo durante el sueño. Otros autores⁽³⁹⁾ ya han señalado una menor duración de las suspensiones predictivas durante el día debido fundamentalmente a la reanudación manual, apuntando a una mayor influencia de la actuación del paciente (ingesta y reanudación de basal) que del tiempo de parada en la hiperglucemia posterior. Nuestro estudio objetivó una media de 3,2 suspensiones predictivas diarias, resultado muy similares al reportado en el estudio de Biester⁽³⁹⁾ (3,1 suspensiones/día) y superior al observado en estudios realizados en adultos⁽³⁸⁾ (probablemente debido a la mayor variabilidad glucémica en la infancia). El tiempo medio de suspensión predictiva en nuestro estudio fue, no obstante, notablemente superior al reportado por Biester. Por otro lado, hubiera sido interesante diferenciar la efectividad de SmartGuard considerando diferentes umbrales de suspensión antes de hipoglucemia. En nuestro caso, el límite inicialmente configurado se fijó de forma individualizada en cada caso y se animó a las familias participantes a modificarlo según se adaptara a los

resultados obtenidos. Un límite mas alto evitaría mayor número de hipoglucemias aunque pudiera conllevar mayor número de suspensiones innecesarias en caso de medición del sensor por debajo del valor sanguíneo, aumento de la hiperglucemia posterior e incremento de alarmas. En relación a esto último, consideramos de especial importancia la prudencia a la hora de configurar en cada paciente las alarmas ofrecidas por el sistema. Es preciso sopesar la autonomía del paciente para responder a las mismas y considerar que un excesivo número de alarmas o unos objetivos muy estrictos pueden conllevar una falta de atención a las mismas debido a la fatiga, disminuyendo la efectividad del sistema integrado y repercutiendo negativamente en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

Al implementar el sistema integrado con la parada predictiva objetivamos un incremento significativo del AUC>180 en comparación con la MCG-TR aislada. En el citado estudio de Biester *et al* ⁽³⁹⁾ habían reportado ya cifras mas elevadas de glucosa 1 hora después de la suspensión automática cuando los pacientes reanudaban manualmente la infusión y combinaban suspensión e ingesta de carbohidratos que en aquellas ocasiones en las que el usuario no intervenía y permitía la reanudación de la infusión de insulina, motivo por el que los autores proponían la recomendación “deja actuar al algoritmo”. Por su parte, en el estudio de Battelino *et al* ⁽⁴²⁾, la reducción del número de hipoglucemias con el uso de la parada predictiva se asoció también a un incremento del tiempo en hiperglucemia. En nuestro caso, considerando la evidencia existente al respecto, se había informado a los pacientes acerca de la idoneidad de dejar actuar al algoritmo o bien reanudar la infusión basal cuando fuera imprescindible realizar una ingesta para evitar la hipoglucemia. Pese a ello, hemos percibido que la adherencia a esta recomendación no ha sido completa (posible falta de seguridad en la nueva tecnología) y que además se ha acompañado en ocasiones de una ingesta excesiva de carbohidratos. El resultado de todo ello podría ser el aumento del AUC>180 que observamos en fase 2 al activar SmartGuard, aunque no podemos asegurarlo de forma certera pues no se han analizado específicamente las cifras de glucosa inmediatamente posteriores a una parada predictiva ni recogido en detalle datos acerca de carbohidratos ingeridos durante la suspensión predictiva ni finalización manual de la misma.

La presentación de episodios recurrentes de hipoglucemia predispone a disminuir el umbral glucémico de respuesta contrarreguladora. En sujetos con diabetes e hipoglucemias de repetición se ha comprobado que una vigilancia estrecha que evite la aparición de hipoglucemias a lo largo del tiempo puede revertir el defecto de contrarregulación y res-

taurar la apreciación de los síntomas autónomos⁽⁴³⁾. Diversos estudios han confirmado el beneficio derivado de un programa educativo sobre la reducción de la hipoglucemia en pacientes con especial riesgo ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Considerando la disminución significativa de hipoglucemias observada en nuestro trabajo, era esperable una mejoría en la percepción de las mismas. Sin embargo, no hemos hallado diferencias tras su valoración mediante el test de Clarke. Carecemos de una explicación convincente para los resultados obtenidos mas allá de la propia subjetividad a la que está sujeta el cuestionario. Tal vez un mayor tamaño muestral (solo se recogieron datos relativos a 22 participantes) y una nueva valoración transcurrido un mayor intervalo de tiempo revelarían resultados diferentes.

En cuanto a la valoración de la calidad de vida, la utilización de un instrumento genérico para medir aspectos concretos de la enfermedad puede no haberse adecuado a los aspectos de calidad de vida relacionada con la salud más importantes de la misma y, por tanto, resultar un instrumento poco sensible a los cambios antes y después de la intervención realizada. Nuevamente, un mayor tamaño muestral o una valoración a mas largo plazo pudieran haber permitido hallar diferencias. También habría resultado de gran interés en este sentido el empleo de un cuestionario de satisfacción que valorara específicamente el sistema integrado. En el estudio de Choudhary *et al* ⁽³⁸⁾, el sistema MiniMed 640G-SmartGuard fue evaluado de este modo por los usuarios con un resultado positivo. Puesto que el temor a la hipoglucemia constituye un factor estresante para el paciente con diabetes y sus familiares, sería esperable que la reducción de la misma mediante el sistema integrado con parada predictiva conllevara una menor ansiedad y, en consecuencia, una mejoría en la calidad de vida. Además, la disminución significativa que objetivamos en el número de controles capilares también rebajaría el impacto negativo de la enfermedad sobre la calidad de vida tal y como otros autores han señalado con anterioridad⁽⁴⁷⁾. Por el contrario, los problemas de irritación cutánea, la falta de precisión de la medición intersticial en ocasiones o la incomodidad generada por las frecuentes alarmas, son efectos negativos referidos en nuestro estudio que pudieran reducir el impacto positivo del sistema integrado en la calidad de vida de pacientes y cuidadores (en lo que respecta a estos últimos, su calidad de vida no ha sido evaluada en nuestro trabajo y constituye, no obstante, un aspecto a de gran interés). Una buena forma de estimar la acogida del sistema es valorando su empleo una vez concluido el estudio⁽⁴⁸⁾. Es por ello que en nuestro caso, pese a no haber encontrado diferencias significativas en ninguno de los aspectos de calidad de vida relacionada con la salud, los investigadores percibimos una buena acogida del mismo dado que todos los pacientes

continuaron utilizándolo al finalizar el estudio. En este punto, es necesario reseñar que la MCG es una tecnología financiada por el sistema sanitario en la comunidad donde el estudio ha sido realizado y, a la vista del beneficio objetivado, consideramos razonable plantear la necesidad de ampliar dicha financiación a otros territorios.

Al igual que ocurre en otros trabajos similares, una de las limitaciones de nuestro estudio es el hecho de que se ha llevado a cabo en pacientes mayoritariamente con experiencia en ISCI, buen control metabólico (HbA1c media $6,647 \pm 0,60\%$) y altamente motivados. Destacamos el elevado número de controles capilares que, pese a haber disminuido de forma significativa, siguen realizándose al finalizar el estudio, empleando la MCG como complemento y no como sustituto de la glucemia capilar. Consideramos necesaria la realización de estudios en pacientes con distintos grados de control glucémico, diferente motivación para su autocuidado o con antecedentes de hipoglucemias graves, con el fin de evaluar la eficacia de los sistemas de asa cerrada en poblaciones no tan seleccionadas como las de los estudios llevados a cabo hasta el momento actual. No obstante, esto nos indica que incluso en pacientes bien controlados, la implementación de su terapia con nuevas tecnologías y avances permite seguir mejorando. Por otro lado, sería interesante confirmar si los resultados obtenidos se mantienen a lo largo del tiempo.

En nuestra opinión, en total acuerdo con otros autores^(38,49), los pacientes y cuidadores deben ser instruidos mediante sesiones educativas en el uso y funcionamiento del sistema integrado para optimizar así sus beneficios. Debemos asegurar que comprenden adecuadamente el mecanismo de suspensión predictiva cuando la cifra de glucosa se encuentra aun en rango de normoglucemia pero con tendencia descendente. Esto supone un cambio sustancial respecto al manejo tradicional de la hipoglucemia y la adquisición de una progresiva confianza en el algoritmo de suspensión. El estudio de Biester *et al*⁽³⁹⁾ ilustra la hiperglucemia secundaria a la ingesta de carbohidratos cuando la infusión se encuentra detenida de forma predictiva. Este rebote hiperglucémico post-suspensión no fue observado en otro estudio realizado en un entorno clínico⁽⁵⁰⁾. En caso de alcanzarse el umbral de hipoglucemia y mantenerse la tendencia descendente pese a la suspensión predictiva, el paciente deberá proceder a la ingesta de carbohidratos y seguidamente a la reanudación inmediata de la infusión. Una actuación similar es necesaria cuando de forma previsible la parada predictiva pueda resultar insuficiente para prevenir la hipoglucemia debido a la elevada cantidad de insulina activa existente. Por todo ello, consideramos fundamental que el uso del sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard vaya

acompañado de una correcta formación de la familia. En general, podemos hacer extensible esta afirmación a cualquier intervención terapéutica en diabetes. Cabe preguntarse, tal y como apunta Chase⁽⁵¹⁾ en su comentario crítico sobre varios artículos originales, acerca de la disponibilidad real de tiempo de los equipos diabetológicos en la práctica clínica para llevar a cabo estas sesiones de entrenamientos, no solo necesarias sino imprescindibles para optimizar el rendimiento de las nuevas tecnologías.

En resumen, el sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica adecuadamente entrenada en el uso de esta tecnología, de una forma segura, sin incrementarse significativamente la HbA1c y permitiendo disminuir el número de mediciones capilares. Aunque el camino por recorrer hasta la consecución de un sistema de asa cerrada que no requiera la intervención del usuario es aun largo, resulta innegable que los sistemas integrados ofrecen de forma gradual pero imparable, en espera de la ansiada cura, una alternativa de tratamiento cada vez mas fisiológica que permite reducir la carga de la enfermedad en pacientes con DM1, mejorando el control glucémico y disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas.

Conflicto de intereses

Los pacientes no recibieron ninguna remuneración económica por su participación en el estudio. Los investigadores tampoco percibieron una remuneración económica y declaran no tener ningún conflicto de intereses. Los fines del estudio por parte de los investigadores son exclusivamente científicos.

Agradecimientos

A N Camarena Pavón, S Muñoz Pérez, P Pascual Moreno, JM de Nicolás Jiménez y S Rico Martín por su desinteresada ayuda en la elaboración de este trabajo.

Referencias Bibliográficas

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. GROUPE, Complications Trial Research, et al. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in

- adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994;125(2):177-188.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-1912.
 4. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2108-2109.
 5. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010;10:50.
 6. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic Med: J Br Diabetic Assoc* 2013;30:1126-31.
 7. Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:22-25.
 8. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in paediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1858-1862.
 9. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1004-1008.
 10. Swift PG, Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabetes Med* 1991;8:49-58.
 11. Thoradarsen H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabetes Med* 1995;12:782-787.
 12. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabetes Med* 1995;12:607-611.
 13. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes-the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42-45.
 14. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2.873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:712-720.
 15. Gandrum LM, Xing DM, Kollman C, Block J, Kunselman B, Darrell W. The Medtronic Mini-Med Gold Continuous Glucose Monitoring System: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* (2003);5:81-789.
 16. Wilson D, Calhoun P, Maals D, et al. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:385-391.
 17. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, Vanden Driesen RI, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008;153(3):385-90.
 18. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J of Cardiovasc Trans Res* 2012;5(4):446-62.
 19. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697-703.
 20. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:501-4.
 21. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, et al. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001;24:1541-1546.
 22. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2372-2377.
 23. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009;32:445-450.
 24. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332-340.

25. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetología*. 2013;56:2392-2400.
26. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care* 2015;38:1036-43.
27. Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function insensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1129-1134.
28. Ly TT, Nicholas JA, Retterah A, et al. Effect of sensor augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-1247.
29. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369(3):224-232.
30. Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, Shah R, Kaufman FR. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:316-319.
31. Weiss R, Garg SK, Bergenstal RM, Klonoff DC, Bode BW, Bailey TS, et al. Predictors of hypoglycemia in the ASPIRE in-home study and effects of automatic suspension of insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(5):1016-20.
32. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:205-209.
33. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012;35:1462-1465.
34. 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. *Med Clin (Barc)* 2015;144(10): 440-444.
35. The KIDSCREEN Group, 2004;EC Grant Number: QLG-CT-2000-00751 KIDSCREEN-27.
36. Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, et al. Reduction of number and duration of hypoglycemic events by glucose prediction methods: a proof-of-concept in silico study. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:66-77.
37. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:338-347.
38. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(5):288-91.
39. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, et al. Let the algorithm do the work: reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmarGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017 [ePub]. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>.
40. Petruzelkova L, Pickkova K, Sumnik Z, Soupal J, Obermannova B. Effectiveness of SmartGuard Technology in the prevention of nocturnal hypoglycemia after prolonged physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(5): 299-304.
41. Villafuerte Quispe B, Martín Frías M, Roldán Martín MB, Yelmo Valverde R, Álvarez Gómez MA, Barrio Castellanos R. Efectividad del sistema MiniMed 640G con SmartGuard® para la prevención de hipoglucemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(4):198-203.
42. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017;40:764-770.
43. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994;344:283-7.
44. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1022-8.
45. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Starummann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Gluco-

- se Awareness Training (BGATIII) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005;28(6):587-94.
46. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, Tcharaktchiev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004;11(4):212-8.
47. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(6):1402-10.
48. Wilson D. Impact of real-time continuous glucose monitoring on children and their families. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:142-5.
49. Torres Lacruz M, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, et al. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr* 2011;75(2):134.e1-134.e6.
50. Abraham MB, de Bock M, Paramalingam N, et al. Prevention of insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes with predictive low glucose management system. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:436-443.
51. Chase P. Prevention of hypoglycemia using the predicted low glucose suspend system. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(5):276-277.