

O Papel da Monitorização Contínua da Glicose no Controlo Metabólico de Doentes Diabéticos

A. Carvalho, I. Palma, C. Amaral, S. Pinto, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Geral de Sto. António, Porto

Resumo

Introdução: A vigilância da glicemia capilar e a determinação da HbA1c constituem os pilares actuais da avaliação da diabetes *mellitus*. A monitorização contínua de glicemia constitui um novo método de avaliação e orientação do doente diabético.

Objectivo: Avaliar o papel da monitorização contínua da glicemia na melhoria do controlo metabólico de doentes adultos com diabetes *mellitus*.

Material e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os doentes sujeitos a monitorização contínua de glicemia com o GlucoDay® (A. Menarini Diagnosis, Florença, Itália) no ano de 2005. Foram criados 2 grupos distintos de diabéticos insulino-tratados baseado na indicação clínica para o registo. Em ambos foram estudados parâmetros como a Hemoglobina A1c (HbA1c), os re-gistos de auto-vigilância, o número e a duração dos episódios de hipoglicemia nocturna.

Resultados: Foram avaliados 50 doentes neste estudo. No grupo de doentes com suspeita de hipoglicemias assintomáticas (n=24) não houve melhoria da HbA1c, 4 e 8 meses após a monitorização contínua de glicemia. A incidência de hipoglicemias nocturnas foi de 42%. Nos diabéticos com mau controlo metabólico (n=26) a HbA1c baixou de $11,2 \pm 1,5\%$ para $9,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$) e para $8,6 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$) na reavaliação aos 4 e 8 meses respectivamente.

Conclusões: A monitorização contínua de glicemia é uma técnica fiável que permite avaliar todo um perfil glicémico, identificando períodos hipoglicémicos assintomáticos e orientando ajustes terapêuticos que optimizam o controlo metabólico dos diabéticos.

Abstract

Introduction: At this present moment the self-monitoring blood glucose (SMBG) and the hemoglobin A1c (HbA1c) are the main pillars in the evaluation of diabetes mellitus. The continuous glucose monitoring systems (CGMS) are a new tool in the approach to diabetic patients metabolic control.

Objective: To evaluate the role of CGMS in the glycemic improvement of adult patients with diabetes mellitus.

Material and Method: It was worked up a retrospective analysis for all the patients submitted to the CGMS with GlucoDay® (A. Menarini Diagnosis, Florence, Italy) during 2005. Two different groups of diabetic patients on insulin therapy were selected based on the clinical indication for the record (suspected hypoglycemia unawareness or inadequate metabolic control). Hemoglobin A1c, SMBG records, the number and duration of hypoglycemic events were the evaluated parameters.

Results: A total of 50 patients were included in this study. The diabetic group with suspected hypoglycemia unawareness (n=24) didn't show improvement in the HbA1c concentrations at 4 and 8 months after CGMS. The GlucoDay® monitoring detected unrecognized nocturnal hypoglycemia in 42% of this patients. In the inadequate metabolic control group (n=26) there was a sustained reduction of the HbA1c levels from $11,2 \pm 1,5\%$ to $9,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$) and to $8,6 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$) at 4 and 8 months evaluations, respectively.

Conclusions: The CGMS is a trustful method which allows the evaluation of glucose blood excursions. It helps to identify asymptomatic hypoglycemic periods and guides therapeutic adjustments, which optimize diabetic metabolic control.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) encontra-se associada a complicações crónicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (cardiopatia isquémica, doença cérebro-vascular e doença arterial periférica) que afectam a sobrevivência e qualidade de vida dos doentes diabéticos (1). Estas complicações são a consequência de estados hiperglicémicos sustentados, a que muitos destes doentes estão sujeitos cronicamente (2, 3). Reconhece-se hoje que a optimização do perfil glicémico, com esquemas

por vezes intensivos, previne o desenvolvimento (e evita a progressão) das complicações micro e macrovasculares da DM tipo 1 e tipo 2. (4-6)

Apesar dos benefícios é muitas vezes difícil atingir o controlo metabólico preconizado (7). Os factores limitantes para a melhoria eficaz de cada perfil glicémico são: a hipoglicemia iatrogénica (8) e a difícil interpretação, com julgamento correcto, de toda a informação proveniente da auto-vigilância (9). Actualmente, a melhor forma de avaliar e monitorizar este controlo baseia-se no uso da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e na auto-vigilância frequente. Ambas não permitem a interpretação correcta do controlo metabólico real. A percentagem de HbA1c dá uma visão "estatística" dos valores médios de glicemia durante o tempo de sobrevida dos eritrócitos. Como tal, esta é sujeita frequentemente a erros estatísticos e a alterações induzidas por outras variáveis hematológicas (presença de variantes da hemoglobina, hemólise, insuficiência renal crónica ou doença hepática) (9, 10). As pesquisas de glicemia capilar estão dependentes da

Correspondência:

André C. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital Geral de Sto. António

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto.

Tel.: 222077520

Fax: 222086429

Email: carvalho.andrec@gmail.com

aderência do doente e, mesmo quando realizada convenientemente, falham na identificação das hipoglicemias assintomáticas e dos picos pós-prandiais.

Na última década e meia têm surgido métodos de monitorização contínua da concentração de glicose subcutânea validados para o uso clínico e com boa correlação com os valores de glicemia capilar (11-13). Estes sistemas de monitorização contínua de glicose (MCG) permitem a avaliação retrospectiva, e/ou em tempo real, mais completa e rigorosa do perfil glicémico, ainda que actualmente limitados a um período máximo de 48-72h. O GlucoDay® (A. Menarini Diagnosis, Florença, Itália) é um destes sistemas mini-invasivos que determina continuamente os valores de glicose intersticial subcutânea registando os seus valores médios cada 3 minutos. Permite assim obter retrospectivamente os valores de 48h de registos, calibrados com os valores de glicemia capilar do doente, e apresentá-los de uma forma simples para avaliação do clínico.

O objectivo deste estudo foi avaliar o papel da MCG com GlucoDay® na optimização do controlo glicémico em adultos diabéticos com suspeita de hipoglicemias assintomáticas ou com mau controlo metabólico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva a todos os doentes que realizaram MCGs entre Janeiro e Dezembro de 2005. Destes foram seleccionados diabéticos insulino-tratados com os seguintes critérios para MCG: 1. suspeita de episódios hipoglicémicos nocturnos e/ou assintomáticos e 2. mau controlo metabólico de difícil abordagem com HbA1c >9,0%. O GlucoDay® consiste num dispositivo portátil de 245 g (sem bateria) com uma bomba peristáltica que bombeia a solução tampão de Dulbecco ao longo de uma fibra de micro-díalise e um biosensor de glicose que recebe o dialisado resultante da interacção com o fluido celular subcutâneo (14). A colocação da sonda de microdialise é feita subcutaneamente na região peri-umbilical, após consentimento informado. As medições de glicose são contínuas, ficando memorizada a média de cada 3 minutos até um máximo de 48h de registos por sessão. A calibração dos valores foi efectuada utilizando os dados da glicemia capilar de cada diabético, após um período de 2h de estabilização depois da introdução do sistema.

O desvio médio absoluto detectado para valores de glicemia venosa dentro dos intervalos <70, 70-180 e >180 mg dl⁻¹ foi previamente determinado em -2,0; 6,9 e 11,2% respectivamente. A percentagem de pontos obtida por este sistema nas regiões A e B das grelhas de erro de Clarke (cl clinicamente correcta e aceitável) foi determinada anteriormente em 97% (11).

Para este estudo foram avaliados e comparados parâmetros de avaliação metabólica como a HbA1c e a auto-vigilância com os registos da glicemia capilar dos doentes. A reavaliação foi realizada 4 e 8 meses após a MCG, o que corresponde ao tempo necessário para uma intervenção te-

rapêutica dirigida e respectiva estabilização. Para cada caso foi produzido um relatório da MCG por um clínico experiente que ficou disponível para melhor orientação do médico assistente. Foram igualmente revistos todos os relatórios do GlucoDay® para identificação e avaliação de episódios hipoglicémicos nocturnos. A hipoglicemia foi definida para registos de glicemia <60 mg dl⁻¹. O período nocturno estudado compreendeu o intervalo de tempo avaliado pela MCG entre as 20h00 e as 08h00.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, Version 14.0*, Chicago, EUA). Os resultados estão apresentados em médias $\pm$ desvio padrão. Foi utilizado o teste t de Student emparelhado para a análise de variáveis contínuas dentro dos diferentes grupos e consideraram-se significativos os valores de p <0,05.

RESULTADOS

Um total de 58 diabéticos realizou MCG durante o ano de 2005. A suspeita de episódios de hipoglicemia assintomática foi o critério usado para realizar 26 MCG, 27 doentes fizeram-na para avaliação do mau controlo metabólico e 5 por razões diversas (avaliação pós-transplante reno-pancreático, revisão de resposta a diferentes esquemas insulínicos em internamento hospitalar). Dois doentes do grupo com suspeita de episódios de hipoglicemia assintomática e um dos diabéticos com mau controlo foram perdidos no seguimento clínico e como tal excluídos desta análise retrospectiva. Todos os 50 diabéticos analisados tinham esquemas de insulino-terapia em curso, dos quais 14 tinham uma biguanida (metformina) associada. As características clínicas dos doentes incluídos neste estudo encontram-se resumidas no Quadro I.

A colocação da microfibrilha do GlucoDay® foi feita em todos os doentes sem intercorrências e bem tolerada. Dos doentes analisados, 19 (33%) concluíram a totalidade das 48h de registos da MCG. Dos restantes cerca de 90% (n = 35) terminaram pelo menos 24h de avaliação, o que permitiu uma avaliação de um período nocturno completo. As

Quadro I - Características clínicas dos doentes.

	Diabéticos com suspeita de episódios de hipoglicemia assintomáticos	Diabéticos com mau controlo metabólico
n	24	26
Sexo (M/F)	14/10	10/16
Idade (anos)	25-69	17-76
DM tipo 1/ tipo 2/outros	19/3/2	12/11/3
HbA1c (%)	8,1 $\pm$ 2,0*	11,1 $\pm$ 1,4*
Tratamento com Insulina/ Insulina e Metformina	20/4	16/10

DM - Diabetes mellitus.

*Média $\pm$ desvio padrão.

principais causas para a falência na obtenção de registos compreenderam as rupturas da microfibras (74% dos casos), os longos períodos de hiperpressão na microfibras ou desconexões realizadas pelos próprios doentes.

Os doentes do grupo com suspeita de hipoglicemias assintomáticas apresentavam uma HbA1c média de $8,1 \pm 2,0\%$ no momento da realização da monitorização. Na reavaliação após a intervenção esta baixou para $8,0 \pm 2,0\%$ ($p = 0,8$) aos 4 meses e posteriormente para $7,8 \pm 2,3\%$ ($p = 0,7$) aos 8 meses (Figura 1, A). Foram confirmadas hipoglicemias nocturnas em 10 destes doentes (42%) cuja duração média foi de cerca de 2,5 h/noite, ou seja 19% do período nocturno analisado (Figura 2). Na reavaliação clínica, após 4 meses da intervenção baseada na MCG, dos 14 diabéticos que apresentaram registos de auto-vigilância (58% do total), 10 (71%) tinham reduzido a labilidade dos valores esporádicos de glicemia capilar. 17 (72%) diabéticos reportaram reduções no número de hipoglicemias *minor* registadas.

No grupo de diabéticos com mau controlo metabólico observou-se uma redução dos valores de HbA1c de $11,2 \pm 1,5\%$ de base para $9,8 \pm 1,4\%$ aos 4 meses ($p < 0,01$) e para $8,6 \pm 2,0\%$ aos 8 meses ($p < 0,001$) (figura 1, B). Foram igualmente identificados episódios hipoglicémicos nocturnos assintomáticos em 9 (35%) dos doentes. Nestes casos o número médio de horas em hipoglicemia foi de cerca de 1,5 h/noite (11% do período nocturno) (Figura 2). Somente 9 (60%) dos 15 doentes com registos de auto-vigilância fre-

quentes (58% do total) apresentaram redução da labilidade dos valores esporádicos de glicemia capilar.

DISCUSSÃO

A hipoglicemia é o efeito adverso mais comum associado a esquemas insulínicos intensivos (4). Este estudo confirma a aptidão dos sistemas de MCG para a confirmação de suspeitas de episódios hipoglicémicos assintomáticos, em especial durante o período nocturno (15, 16). A frequência destes eventos encontrada nos diabéticos insulino-tratados desta revisão (35% nos doentes com mau controlo e 42% nos diabéticos com essa suspeita) confirma a subvalorização destas situações na prática clínica (17,18). Os efeitos da hipoglicemia frequente e crónica são difíceis de avaliar (19), porém os seus efeitos mais imediatos estão, quando graves, associados às consequências da indução de neuroglicopenia que originam perdas de consciência, acidentes de viação, convulsões, défices neurológicos (20-22), e eventualmente episódios de isquemia aguda do miocárdio (23), nos doentes com cardiopatia isquémica. Os resultados deste estudo podem, no entanto, encontrar-se hipervalorizados. Apesar da fiabilidade do sistema GlucoDay® a precisão dos valores nos extremos glicémicos está longe de ser perfeita especialmente na hipoglicemia (24). Apesar destas limitações a intervenção clínica baseada nos registos da MCG permitiram uma redução do número de hipoglicemias detectadas na autovigilância e da labilidade glicémica, sem no entanto melhorar a percentagem de HbA1c.

Todos os 7 estudos controlados e randomizados, publicados até Abril de 2006 sobre o uso da MCG na melhoria do perfil glicémico de doentes com DM, demonstraram uma redução significativa da HbA1c (16, 18, 25-29). Apesar desta boa *performance* a MCG não se revelou superior à auto-vigilância com glicemias capilares frequentes (=4 avaliações por dia) em nenhum deles. De notar que apenas em 3 destes trabalhos foram incluídos diabéticos tipo 2, num total de 30 doentes no estudo de Chico *et al.* (16), 10 doentes no estudo de Tanenberg *et al.* (27) e de 16 no trabalho recente de Garg *et al.* (18), o que traduz uma população infantil e adolescente com DM tipo 1.

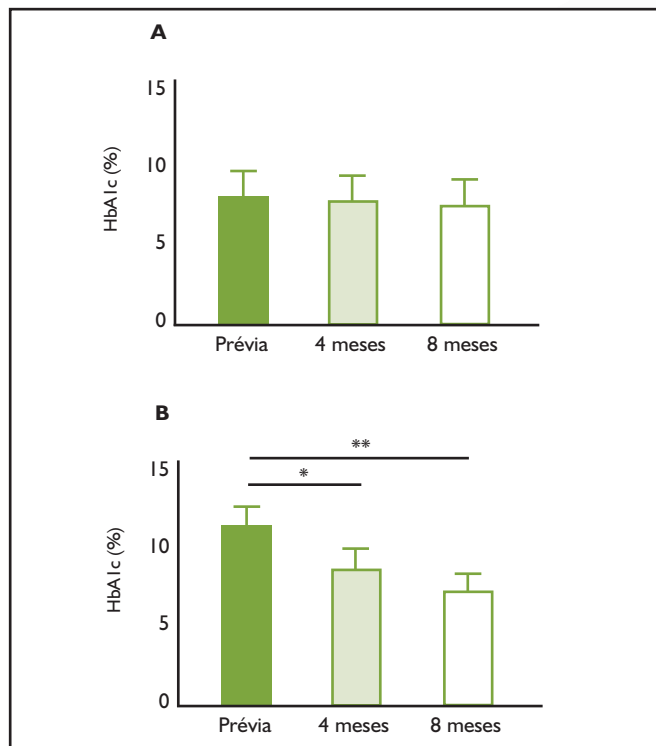


Figura 1 - A: Alterações da percentagem de HbA1c no grupo de doentes com suspeita de episódios hipoglicémicos nocturnos e/ou assintomáticos, 4 e 8 meses após a intervenção baseada na monitorização contínua da glicemia (MCG). **B:** Alterações da percentagem de HbA1c no grupo de doentes com mau controlo metabólico, 4 e 8 meses após a intervenção baseada na MCG. Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

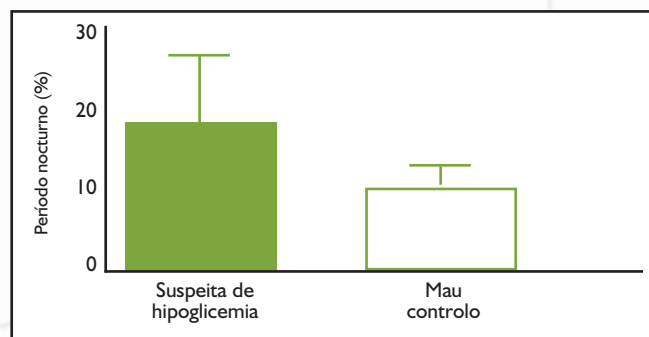


Figura 2 - Percentagem do período nocturno com glicemia $< 60\text{mg/dL}$ nos doentes pertencentes ao grupo de diabéticos com suspeita de episódios hipoglicémicos nocturnos e/ou assintomáticos e ao grupo de diabéticos com mau controlo. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão.

Este nosso trabalho não randomizado confirma a optimização do perfil glicémico, com redução da HbA1c após a MCG, nos doentes de controlo mais difícil. A particularidade deste registo baseia-se na maior inclusão de diabéticos tipo 2 com mais de 60 anos ($n = 13$) e na confirmação que esta população, muitas vezes sub-dimensionada, poderá ser alvo de MCG com melhoria significativa do perfil glicémico e consequente redução na progressão, e regressão, das complicações crónicas micro ou macrovasculares (30). Em conclusão, os sistemas de MCG actuais permitem a identificação e prevenção de episódios hipoglicémicos assintomáticos em diabéticos tipo 1 e tipo 2, com bom ou mau controlo metabólico. Os doentes adultos insulino-tratados de difícil controlo beneficiam da avaliação com MCG e apresentam redução da HbA1c sustentada aos 4 e 8 meses após reajuste terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

- Nathan, D.M., Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993. 328(23): p. 1676-85.
- Klein, R., et al., Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Jama*, 1988. 260(19): p. 2864-71.
- Wilson, P.W., Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S89-100.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 837-53.
- Nathan, D.M., et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005. 353(25): p. 2643-53.
- Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*, 2006. 29 Suppl 1: p. S4-42.
- Wagner, V.M., M. Grabert, and R.W. Holl, Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial - a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr*, 2005. 164(2): p. 73-9.
- Saudek, C.D., R.L. Derr, and R.R. Kalyani, Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *Jama*, 2006. 295(14): p. 1688-97.
- Bry, L., P.C. Chen, and D.B. Sacks, Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*, 2001. 47(2): p. 153-63.
- Maran, A., et al., Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care*, 2002. 25(2): p. 347-52.
- Mastrototaro, J., The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999. 12 Suppl 3: p. 751-8.
- Klonoff, D.C., Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 2005. 28(5): p. 1231-9.
- Poscia, A., et al., A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients (part 1). *Biosens Bioelectron*, 2003. 18(7): p. 891-8.
- Kaufman, F.R., et al., Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2002. 141(5): p. 625-30.
- Chico, A., et al., The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): p. 1153-7.
- Hay, L.C., E.G. Wilmschurst, and G. Fulcher, Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*, 2003. 5(1): p. 19-26.
- Garg, S., et al., Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2006. 29(1): p. 44-50.
- Hershey, T., et al., Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *J Int Neuropsychol Soc*, 2003. 9(5): p. 740-50.
- Cox, D.J., et al., Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*, 2000. 23(2): p. 163-70.
- Frier, B.M., Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004. 65 Suppl 1: p. S47-52.
- Warren, R.E., et al., Acute hypoglycemia impairs nonverbal intelligence: importance of avoiding ceiling effects in cognitive function testing. *Diabetes Care*, 2004. 27(6): p. 1447-8.
- Fisher, M., Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab*, 2002. 15(6): p. 456-9; discussion 460-1.
- Klonoff, D.C., The need for separate performance goals for glucose sensors in the hypoglycemic, normoglycemic, and hyperglycemic ranges. *Diabetes Care*, 2004. 27(3): p. 834-6.
- Chase, H.P., et al., Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*, 2001. 107(2): p. 222-6.
- Ludvigsson, J. and R. Hanas, Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics*, 2003. 111(5 Pt 1): p. 933-8.
- Tanenberg, R., et al., Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2004. 79(12): p. 1521-6.
- Chase, H.P., et al., Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*, 2003. 111(4 Pt 1): p. 790-4.
- Chase, H.P., et al., A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005. 28(5): p. 1101-6.
- Espósito, K., et al., Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2004. 110(2): p. 214-9.