

Sistema de monitorización continua de glucosa: una nueva herramienta para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos

A. CHICO, M. SUBIRÁ y A. NOVIALS

Servicio de Diabetología. Fundación Sardà Farriol. Barcelona.

Recientemente se ha comercializado en España un nuevo sistema de monitorización continua de glucosa, que permite conocer de forma muy detallada el perfil de glucosa de los pacientes diabéticos durante las 24 h del día. Se trata de un sistema portátil de pequeño tamaño que el paciente lleva implantado un mínimo de 72 h y que se compone básicamente de un sensor que se inserta en el tejido subcutáneo del abdomen conectado a un monitor, que registra cada 5 min la concentración de glucosa del tejido intersticial. Los datos registrados son posteriormente visualizados y analizados en un ordenador mediante el *software* adecuado. Diferentes estudios han demostrado una excelente correlación entre los valores de glucosa determinados por el sensor y los de glucemia capilar y venosa. Asimismo, varios trabajos han demostrado la utilidad de la información suministrada por el sistema para iniciar o modificar el tratamiento de los pacientes y, en consecuencia, para mejorar su control metabólico.

En esta revisión se describen las características del sistema, su funcionamiento, la información que proporciona y la utilidad del mismo en diferentes situaciones.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM: A NEW TOOL TO IMPROVE GLYCEMIC CONTROL OF DIABETIC PATIENTS

Recently, a new continuous glucose monitoring system, that provides detailed information of the glucose pattern of diabetic patients during all the day, has been commercialised in our country. It is a small portable system that the patient has inserted during a period of 72 hours. It is basically composed of a sensor inserted in the subcutaneous tissue of the abdomen which is connected to a monitor recording glucose concentration of interstitial tissue every 5 minutes. The data recorded can be visualised and analysed on a computer with the appropriate software. Different studies have demonstrated an excellent correlation between glucose levels obtained by sensor and capillar and venous glucose levels. Additionally, some investigations have demonstrated that the data obtained by the system is useful to start or change patient therapy, and consequently, to improve metabolic control.

In this review, we describe the features of the system, how it works, the information that it provides and how it can be used in different situations.

Key words: glucose sensor. Metabolic control.

El mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre lo más cerca posible de la normalidad se asocia a un riesgo menor de padecer complicaciones micro y macrovasculares secundarias a la diabetes mellitus (DM). Esto se ha demostrado tanto para la diabetes tipo 1 (DM1) como para la tipo 2 (DM2) en diferentes estudios prospectivos, como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)². Recientemente, la American Diabetes Association (ADA) ha publicado sus recomendaciones para el tratamiento de la diabetes en función de los resultados de estos trabajos, y considera que las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) deben estar por debajo del 7%, precisando intervención terapéutica una HbA_{1c} superior al 8%³. Estos objetivos de control generalmente sólo se alcanzan con regímenes de tratamiento insulínico intensivo. Las dosis múltiples de insulina han demostrado ser la terapia insulínica más eficaz en el control glucémico del paciente con DM1, no tan claramente en el del paciente con DM2, ya que permiten adaptar el tratamiento insulínico a la vida diaria del paciente. Sin embargo, el tratamiento intensivo no tiene sentido sin la automonitorización diaria de glucemia capilar. La ADA

Correspondencia: Dra. A. Chico
Servicio de Endocrinología. Fundación Sardà Farriol.
P.º Bonanova 69, 6.ª planta. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: 28299acb@webcmb.comb.es

Palabras clave: Sensor de glucosa. Control metabólico.

recomienda realizar de 3 a 4 determinaciones diarias de glucemia capilar a los sujetos con DM1 y una determinación diaria a los que padecen DM2 en tratamiento con insulina y/o hipoglucemiantes orales⁴.

A pesar de la automonitorización diaria frecuente y de las modificaciones en el tratamiento según la misma, no siempre es fácil conseguir un control óptimo de la diabetes, sobre todo evitando la aparición de hipoglucemias frecuentes¹. Evidentemente, la automonitorización de glucemia capilar no puede ser un reflejo exacto del perfil completo de glucemia de un paciente las 24 h del día. En la práctica clínica diaria es frecuente que nos encontremos con determinaciones de HbA_{1c} en clara discrepancia con los valores de glucemia capilar que nos muestra el paciente. Los períodos situados entre una y otra determinación capilar de glucemia pueden ocultarnos situaciones de hiperglucemia marcada o, en algunos casos, de hipoglucemia asintomática. De forma adicional, el período nocturno es un período que podríamos denominar “oscuro”. Por razones obvias, no se puede recomendar a todo paciente diabético la realización sistemática de determinaciones de glucemia durante la noche, a pesar de la importancia que tiene el buen control nocturno de la diabetes en el control global de la enfermedad. Asimismo, la medición de glucemia en sangre capilar siempre está sujeta a errores derivados de una técnica incorrecta o bien a la manipulación de los resultados obtenidos por parte del paciente.

Por todo ello se han desarrollado en los últimos años sistemas de medición de glucosa diferentes a la tradicional medición en sangre capilar. Uno de ellos recientemente aprobado en los EE.UU. por la Food and Drug Administration (FDA) pero aún no comercializado, y del que por tanto no hay demasiada experiencia, es el sistema Gluco-Watch^{®5,6}. Es un dispositivo a modo de reloj de pulsera que permite obtener más de tres mediciones de glucosa horarias durante 12 h de forma no invasiva a través de la piel, mediante el uso de una corriente eléctrica de baja intensidad^{7,8}. Además, y este es el objeto de esta revisión, de forma reciente ha aparecido en el mercado otro nuevo sistema que permite monitorizar de forma continua los valores de glucosa, ofreciendo información muy detallada de las características del perfil glucémico del paciente con diabetes. En función de las experiencias publicadas y de la nuestra propia, creemos que este sistema es una herramienta complementaria de fácil uso y gran utilidad para mejorar el control metabólico tanto de la DM1 como de la DM2, siendo su uso bien aceptado por parte de los pacientes.

PRINCIPIOS DE FUNCIONAMIENTO

Diferentes estudios han demostrado que la concentración de glucosa en el tejido intersticial es fiel reflejo de la concentración de la misma en sangre capilar y venosa, ya que la glucosa difunde al tejido intersticial equilibrando ambos compartimientos⁹⁻¹¹. A partir de este conocimiento se han desarrollado diferentes sistemas para medir de forma eficaz la concentración de glucosa en el tejido intersticial y que esta medición pueda sustituir o complementar a la determinación de glucosa en sangre venosa o capilar^{9,12-14}.

El sistema de monitorización continua de glucosa (The Minimed[®] Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) mide las concentraciones de glucosa mediante una reacción electroquímica entre el sensor y la glucosa del tejido intersticial. El sensor contiene la enzima glucosa-oxidasa, que reacciona con la glucosa del medio y transforma esta reacción en una señal eléctrica. El sistema recoge una señal cada 10 s y registra la media obtenida cada 5 min.



Fig. 1. En la fotografía se observa el sensor una vez implantado y conectado al monitor en uno de nuestros pacientes. Pueden observarse las pequeñas dimensiones del monitor y la facilidad para su transporte.

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

El sistema de monitorización continua de glucosa (fig. 1) está diseñado para medir de forma automática las concentraciones de glucosa en el tejido intersticial subcutáneo en un rango de 40-400 mg/dl.

Tiene 3 componentes básicos:

Sensor de glucosa. Es un electrodo de pequeño tamaño, estéril y flexible que contiene la enzima glucosa-oxidasa. Está protegido por una cubierta biocompatible de poliuretano y se inserta en el tejido subcutáneo mediante una aguja rígida que posteriormente se retira. El sensor está unido a un conector que se fija a la piel mediante un adhesivo, y que a través de un cable permite la transmisión de las señales electrónicas provenientes del sensor hasta el monitor. La vida útil del sensor es de como máximo 72 h.

Monitor. Es un aparato portátil que funciona con pilas, del tamaño de un pequeño teléfono móvil, que almacena las señales electrónicas que recibe desde el sensor. Graba los valores de glucemia recibidos cada 5 min, por lo que el sistema permite disponer con posterioridad, de al menos 288 valores de glucosa por día. Los valores de glucosa no pueden ser visualizados en el monitor. El monitor permite introducir los valores de glucemia capilar que el paciente practica, como medida de calibración del sistema. Es necesario introducir al menos 4 glucemias diarias. También permite introducir una señal indicando el momento en el que el paciente come, se inyecta insulina, realiza ejercicio o presenta síntomas de hipoglucemia. Todos estos datos adicionales permitirán posteriormente interpretar con más facilidad el perfil obtenido con este sistema. El monitor tiene memoria para almacenar datos durante más de una semana, siempre y cuando el sensor sea sustituido por otro, ya que tal y como se ha dicho anteriormente éste tiene una vida media de 72 h.

Estación de comunicaciones (com-station). Es un sistema que permite la comunicación de datos entre el monitor y un ordenador tipo PC. Los valores de glucosa almacenados en el monitor son transferidos a una base de datos del ordenador, mediante el *software* adecuado a través de la *com-station*. Estos valores de glucosa pueden ser visualizados, grabados, representados gráficamente y manipulados estadísticamente, para su correcta interpretación. Asimismo, el sistema ofrece el coeficiente de correlación diario entre los valores de glucosa medidos por el propio sensor y las glucemias que el paciente introduce, previamente obtenidas con su reflectómetro.

Date Time	Optimal accuracy Criteria			Sensor				Meter			
	# paired Sens/Mtr Readings	Correlation Coefficient (r)	Mean Absolute Difference (%)	# of Readings	Average (mg/dl)	STD (mg/dl)	Sensor Reange (mg/dl)	# of Reading	Average (mg/dl)	STD (mg/dl)	Meter Range (mg/dl)
06-feb-01	5	,93	5	143	150	45	56-231	5	189	31	144-225
07-feb-01	5	,92	24	288	198	95	40-375	5	129	89	58-294
08-feb-01 X	7	,78	62	288	207	72	70-381	7	199	131	49-375
09-feb-01 X	1	n/a	0	142	243	50	136-348	1	264	0	264-264
All Days	18	,83	32	861	200	79	40-381	18	180	102	49-375

Fig. 2. Ejemplo de la «Tabla Resumen de Datos» que proporciona el software del sistema. Al lado de la fecha, se exponen: el número de lecturas apareadas sensor/reflectómetro, el coeficiente de correlación entre glucosas sensor/glucemias paciente, el error absoluto medio en porcentaje, el número de lecturas del sensor, la media, rango y desviación estándar de las glucosas obtenidas, el número de glucemias que el paciente ha introducido, así como la media, rango y desviación estándar de éstas. En este caso concreto, el coeficiente de correlación fue muy bueno las primeras 24 h. El tercer día de monitorización, se produjo discrepancia marcada entre una de las glucemias introducidas por el paciente y la medida por el sensor, por lo que el coeficiente de correlación es más bajo (0,78). Posteriormente, se comprobó que el paciente había cometido un error al introducir la determinación de glucemia capilar.

Tras la implantación del sensor, se instruye al paciente sobre su manejo. Éste debe saber cómo introducir los valores de glucemia capilar y cómo introducir el momento en que come y se inyecta la insulina y/o toma el hipoglucemiante oral. También debe introducir el momento en el que presenta clínica compatible con hipoglucemia y el momento en el que inicia el ejercicio si es que lo practica. Además, se le proporciona un libro de registro donde debe anotar cualquier incidencia que acontezca durante los días de monitorización y que considere importante a la hora de interpretar los resultados. También debe anotar las dosis de insulina que se administra en cada inyección en caso de que el paciente esté insulinizado, así como la descripción de cada una de las ingestas. Si practica ejercicio, debe especificar de qué tipo y la duración del mismo.

FIABILIDAD DEL SENSOR

El principal estudio en pacientes diabéticos que demostró la eficacia y seguridad del sensor fue un trabajo multicéntrico realizado en los EE.UU. a finales de 1997, donde se compararon las mediciones de glucosa obtenidas mediante el sensor con las obtenidas en sangre capilar mediante el uso de un reflectómetro¹⁵. Participaron 62 pacientes diabéticos en tratamiento con insulina. Durante 10-15 días y manteniendo su estilo de vida habitual, fueron monitorizados con el sensor y determinaron, además, 11 glucemias capilares diarias.

Se comprobó que la duración media de cada sensor era de 69 h y que los efectos adversos eran prácticamente inexistentes. Sólo en un 2% de casos apareció una pequeña irritación cutánea en la zona de inserción del sensor, que desapareció sin dificultad al retirar el sistema. La correlación diaria media entre las medidas de glucemia obtenidas por el sensor y las obtenidas por el reflectómetro fue de 0,92, con más del 75% de los coeficientes de correlación diarios por encima de 0,75. Esta excelente correlación no se ve afectada por las concentraciones de insulina, tal y como se comprobó también en perros mediante técnicas de pinzamiento¹⁴. También se comprobó que la zona de inserción no variaba las medidas obtenidas de glucemia y que la viabilidad y exactitud de medición del sensor se mantenía estable desde el primer al último día.

Posteriormente han aparecido otros trabajos similares, donde se confirma la buena correlación glucosa sensor/glu-

cemia capilar y la excelente aceptación y fácil utilización por parte de los pacientes^{16,17}. Incluso con valores de glucemia extremos y en situaciones de cambio brusco de concentraciones de glucosa, el sensor evidencia una buena sensibilidad¹⁸, aunque los cambios bruscos de la glucemia se detectan con un pequeño retraso por parte del sensor (entre 5 y 13 min), debido al tiempo que el tejido intersticial necesita para equilibrar sus concentraciones de glucosa^{19,20}.

INFORMACIÓN QUE SUMINISTRA EL SISTEMA

Una vez que la información almacenada en el monitor ha sido transferida al ordenador, el software del sistema permite disponer de la siguiente información²¹:

Resumen de datos

El programa permite obtener un resumen estadístico de los datos, con el número total de glucosas registradas, así como la media, el rango y la desviación estándar (DE) de las mismas, de forma global o separadamente para cada uno de los días. También muestra el coeficiente de correlación entre los valores de glucosa obtenidos por el sensor y las glucemias medidas por el propio paciente con su reflectómetro, también de forma global (fig. 2) o separadamente en períodos de 24 h.

Creación de gráficas diarias

Todas las concentraciones de glucosa registradas durante períodos de 24 h se exponen en una gráfica en la que el eje "X" representa el tiempo (de 00:00 a 24:00 h) y el eje "Y" la glucosa (en mg/dl o mmol/l). En las gráficas se exponen, mediante diferentes símbolos, las glucemias que el paciente ha introducido, el momento en el que se ha inyectado la insulina o ha ingerido el hipoglucemiante oral, el momento en el que ha iniciado ejercicio físico y el momento en el que ha comido (fig. 3).

Creación de gráficas "modelo"

Se muestra de forma superpuesta la representación gráfica de cada uno de los períodos de 24 h durante los cuales el paciente ha llevado implantado el sensor. De esta forma, es más fácil identificar patrones consistentes en el perfil glucémico (fig. 4).

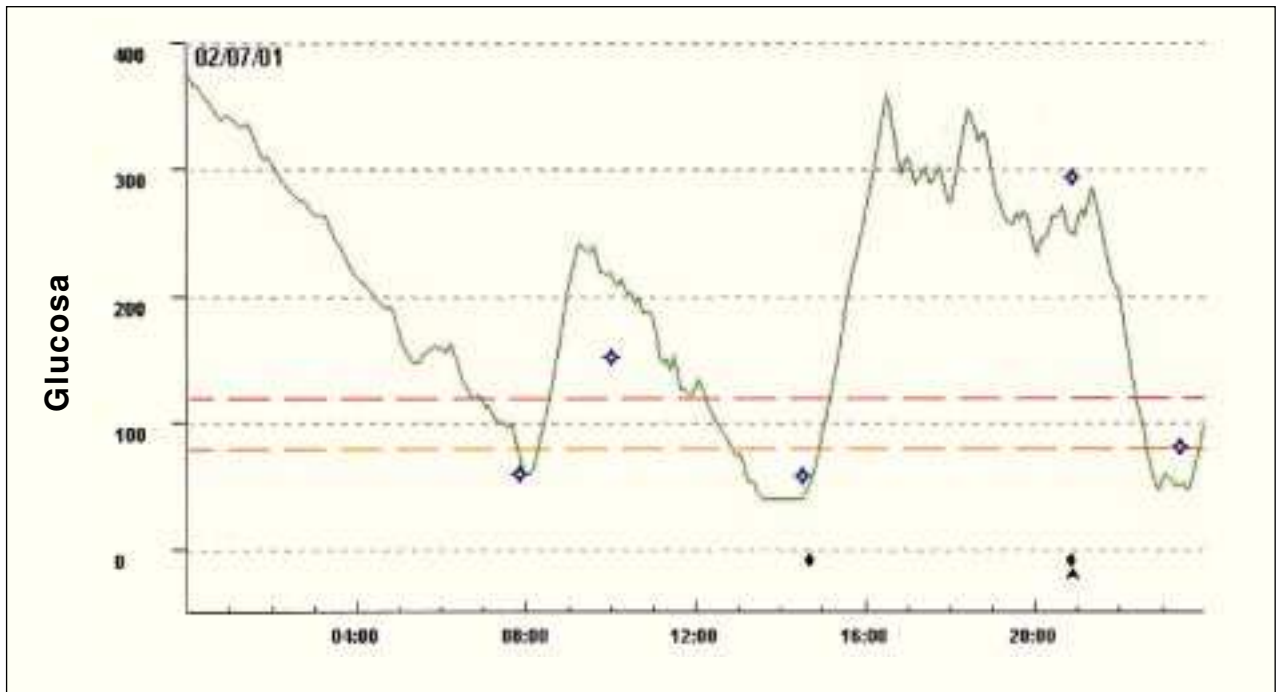


Fig. 3. Representación gráfica de las glucosas medidas por el sensor durante 24 h, en uno de nuestros pacientes (paciente con diabetes tipo 1 en tratamiento con bomba de insulina). Puede observarse la irregularidad del perfil con hipoglucemias seguidas de franca hiperglucemia. Los símbolos estrellados superpuestos al perfil de glucosa corresponden a las mediciones de glucemia introducidas por el paciente. Los símbolos situados en la zona inferior del gráfico corresponden al momento de la ingesta (círculo) y de la administración del bolo de insulina (flecha).

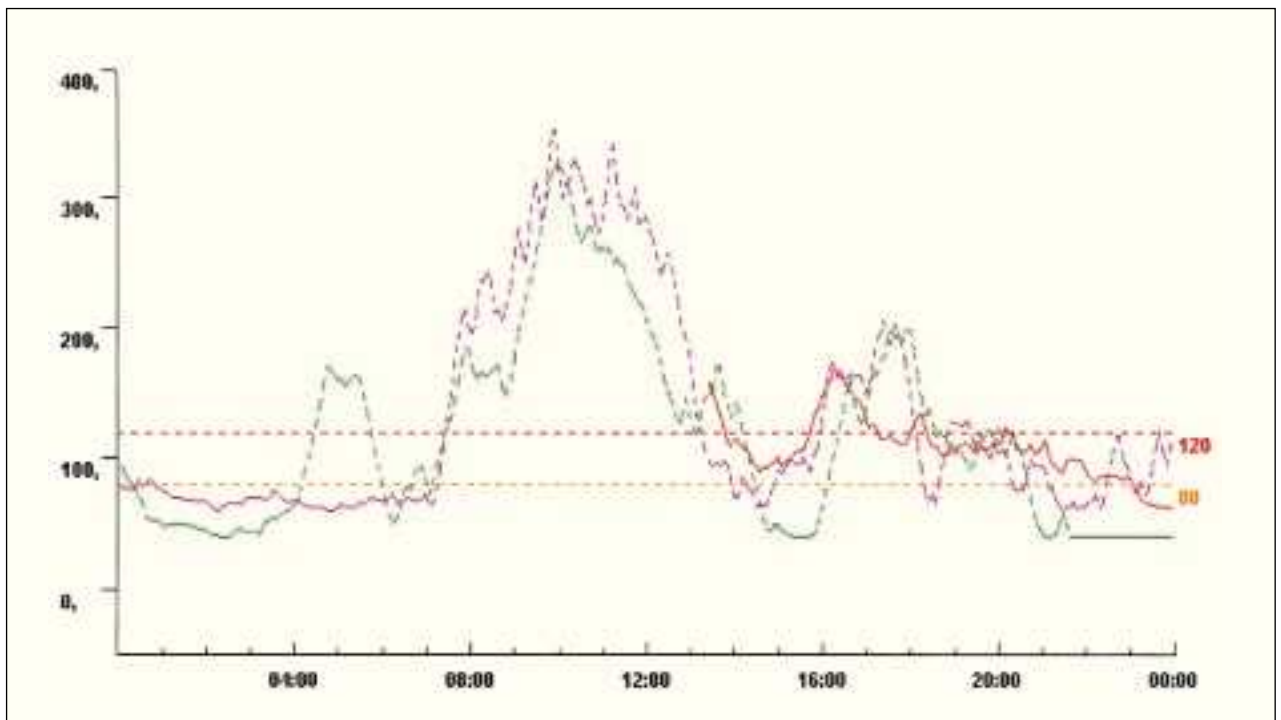


Fig. 4. Representación gráfica de las glucosas medidas por el sensor en uno de nuestros pacientes durante casi 3 días de monitorización (paciente con diabetes tipo 2 en tratamiento con dosis múltiples de insulina). Puede observarse la presencia de hipoglucemias nocturnas que el paciente no detectaba, así como valores de glucosa muy elevados durante la mañana. Se observa, además, que el perfil del paciente durante el tiempo de registro es muy homogéneo.

Información global

El *software* ofrece un listado con todas y cada una de las concentraciones de glucosa obtenidas durante todo el período de monitorización. En este listado encontramos también las glucemias introducidas por el paciente y señalizados cada uno de los acontecimientos: comida, ejercicio, hipoglucemia y tratamiento. De esta forma podemos conocer con exactitud los valores de glucosa determinados por el sensor en cada uno de los intervalos de 5 min.

UTILIDAD DEL SENSOR EN LA MEJORA DEL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES

Existen trabajos publicados que demuestran la utilidad de la información que aporta el sensor para modificar el tratamiento y mejorar el control metabólico de la diabetes. La mayoría de ellos analizan la utilidad del uso del sensor en las situaciones de hipo e hiperglucemia no detectadas mediante la determinación rutinaria de glucemias capilares, lo que les permite modificar el tratamiento de forma eficaz²²⁻²⁴. Esta utilidad se ha demostrado en diversos grupos étnicos y en pacientes con diferentes tipos de diabetes²⁵. Algunos trabajos utilizan además parámetros de control metabólico objetivos, como los valores de HbA_{1c}, demostrando de forma inequívoca la eficacia del uso del sensor. Entre estos últimos, destaca un trabajo en el que un grupo de 9 sujetos con DM1 y HbA_{1c} > 8% a pesar de tratamiento intensivo durante más de 6 meses (bomba de insulina o múltiples dosis de insulina), utilizó el sensor durante una semana (el propio paciente sustituía el sensor a las 72 h por otro) y la información recogida una vez analizada permitió modificar el tratamiento insulínico y/o dietético y mejorar en más de un punto la concentración de HbA_{1c}, en un plazo de tan sólo 5 semanas¹⁶. La mejoría del control persistió una vez acabado el estudio, de forma que a las 10 semanas los valores de HbA_{1c} se habían reducido nuevamente de forma significativa²⁶.

En sujetos con DM2 existen casos aislados publicados en los que se demuestra un descenso de valores de HbA_{1c}, tanto en individuos insulinizados como en tratamiento con hipoglucemiantes orales, después de la utilización del sensor²⁷.

UTILIDAD DEL SENSOR EN LA DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIAS ASINTOMÁTICAS

Trabajos como el de Gross et al²⁸, con 238 pacientes diabéticos en su mayoría de tipo 1, ponen de manifiesto la elevada incidencia de hipoglucemias asintomáticas, incluso de larga duración, que detecta el sensor, fundamentalmente durante la noche. Este grupo de sujetos, prácticamente todos tratados con insulina (múltiples dosis de insulina o bomba), permanecía en hipoglucemia (glucemia < 60 mg/dl) una media de 2,4 h al día, y las determinaciones sistemáticas de glucemia capilar subestimaban el número y la duración de los episodios hipoglucémicos. Existe también un trabajo publicado con resultados similares en un grupo más reducido de sujetos con DM1 (n = 9). Estos pacientes permanecían diariamente en hipoglucemia una media de 77 min durante la noche y de 42 min durante el día. De estos episodios de hipoglucemia, la mayoría no fueron detectados clínicamente por el paciente ni se detectaron mediante la monitorización de glucemia capilar²⁹.

En población pediátrica, en que evitar los episodios de hipoglucemia nocturna asintomática es de especial relevancia, el sensor también ha sido probado y ha demostrado su utilidad^{23,30}.

UTILIDAD DEL SENSOR PARA MEJORAR EL CONTROL NOCTURNO DE LA DIABETES

Este tema se halla en íntima relación con el apartado previo, ya que en muchas ocasiones el mal control nocturno de la diabetes reside en la sospecha, comprobada o no, de la presencia repetida de hipoglucemias nocturnas asintomáticas. Diferenciar entre hiperglucemia reactiva a hipoglucemia nocturna previa (situación de "rebote") y el llamado *dawn phenomenon* o fenómeno del alba, es con frecuencia difícil³¹. También el sensor permite discriminar ambas situaciones y modificar el tratamiento en uno u otro sentido²³.

UTILIDAD DEL SENSOR APLICADO A LA DIABETES Y EL EMBARAZO

El sensor ha permitido también ampliar el conocimiento que se tenía hasta el momento sobre el perfil glucémico de mujeres con diabetes gestacional²⁵. En un grupo de 10 mujeres con diabetes gestacional, el sensor detectó una media de 229 min al día en que estas mujeres presentaban glucemias > 140 mg/dl. Cinco o más determinaciones diarias de glucemia capilar no lograron detectar estas situaciones de hiperglucemia³².

CONCLUSIONES

La monitorización continua de glucosa mediante el sistema sensor actualmente comercializado (The Minimed® Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) es un sistema cómodo y fácil de usar para el paciente diabético que permite obtener una valiosa información en todo tipo de sujetos. Tras analizar las experiencias publicadas y presentadas en congresos internacionales, así como nuestra propia experiencia con más de 25 pacientes hasta el momento evaluados mediante el sensor, podemos concluir que este sistema se convertirá rápidamente en una herramienta insustituible a la hora de modificar pautas terapéuticas en sujetos con mal control metabólico de su diabetes. El sistema público de salud y las mutualidades médicas se verán probablemente obligadas en el futuro a asumir el coste de este sistema, ya que el gasto sanitario a largo plazo se verá reducido con la mejoría del control de la diabetes gracias a este sistema innovador.

DECLARACIÓN DE INTERESES

No existe ningún tipo de relación laboral, contractual ni comercial entre MiniMed® Technologies y los autores de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. DCCT Study Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. UKPDS. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Supl 1): 1-198.
4. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus statement). *Diabetes Care* 1996; 19 (Supl 1): 562-566.
5. Tamada JA, Bohannon NJV, Potts RO. Measurement of blood glucose in diabetic subjects using non-invasive transdermal extraction. *Nature Med* 1995; 1: 1198-1201.
6. Tierney MJ, Jayalakshmi Y, Parris NA, Reidy MP, Uhegbu C, Vijayakumar P. Design of a biosensor for continuous, transdermal, glucose monitoring. *Clin Chem* 1999; 45: 1678.
7. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi S, Tamada JA, Chase PH. Correlation of finger-stick blood glucose measurements with Gluco-Watch® biographer glucose results in young subjects with type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1708.

A. Chico et al.– Sistema de monitorización continua de glucosa: una nueva herramienta para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos

8. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Eastman RC, Pitzer K, Ackerman NR et al. The GlucoWatch biographer: a frequent, automatic, and non-invasive glucose monitor. *Ann Med* 2000; 32: 632-641.
9. Schmidt F, Sluiter WJ, Schoonen AJM. Glucose concentration in subcutaneous extracellular space. *Diabetes Care* 1993; 16: 695-700.
10. Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Bischof F, Pfeiffer EF. Subcutaneous glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 1995; 18: 1266-1269
11. Service FJ, O'Brien PC, Wise SD, Ness SR, LeBlanc SM. Dermal interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 1426-1429.
12. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P. Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 1177-1180.
13. Wientjes KJ, Vonk P, Vonk Van Klei Y, Schoonen AJM, Kossen NW. Microdialysis of glucose in subcutaneous adipose tissue up to 3 weeks in healthy volunteers. *Diabetes Care* 1998; 21: 1481-1488.
14. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1999; 277: E561-E571.
15. Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). PMA P980022, Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980022.html>), 1999.
16. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 183-190.
17. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH et al. Performance evaluation of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System during patient home use. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2000; 2: 49-56.
18. Steil GM, Bernaba B, Saad M, Mastrototaro J, Rebrin K. Accurate determination of plasma glucose during hyper- and hypoglycemia with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 510.
19. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 398.
20. Rebrin K, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Delay between blood glucose and subcutaneous glucose dynamics in dependence on insulin [resumen 0611]. *Diabetes Care* 1997; 20A.
21. Mastrototaro JJ. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 751-758.
22. New insights on glycemic control in the ambulatory setting: MiniMed's Continuous Glucose Monitoring System. *Endo Society 82nd Mtg*, 2000: P424.
23. Gibson LC, Halvorson MJ, Carpenter S, Kaufman FR. Short-term use of the MiniMed Continuous Monitoring System to determine patterns of glycemia in pediatric patients with type 1 DM. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 438.
24. Sabbah H, McCulloch K, Fredrikson L, Gross TM, Bode BW. Detailed data from a continuous glucose monitoring system (CGMS) facilitates comprehensive diabetes management recommendations. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 510.
25. Gross TM, Ter Veer A, Spell J, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring in previously unstudied population subgroups. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 440.
26. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring facilitates sustainable improvements in glycemic control. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 393.
27. Bode BW, Sabbah H, Robertson DG, Tolbert LC, Fredrikson LP. New opportunities for therapeutic changes with continuous glucose sensing. *Diabetes Spectrum* 2000; 13: 171-174.
28. Gross TM, Mastrototaro JJ, Fredrikson LP. Detection of unseen hypoglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): 19.
29. Cheyne E, Everett J, Cavan D, Kerr D. Making sense of type 1 diabetes: unrecognised hypoglycemia during continuous glucose sensing. *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): 790.
30. Boland EA, Delucia M, Brandt CA, Grey MJ, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self blood glucose monitoring: lessons learned from three days of continuous glucose monitoring (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (Supl 1): 397.
31. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 (Supl 3): 71-89.
32. Ilic S, Jovanovic L, Jeng L. What is the optimal postprandial glucose monitoring system in gestational diabetes? *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): 820.