

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.

10 - Comparación de los Niveles de Adipocitoquinas Circulantes en los Niños Sanos y con Diabetes Tipo 1

Celi F, Bini V, Papi F y colaboradores

Diabetic Medicine 23(6):660-665, Jun 2006

El tratamiento con insulina en los niños con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) se asocia con aumento de peso durante la pubertad, especialmente en las niñas. Las adipocitoquinas son péptidos secretados por el tejido adiposo blanco que se relacionan con el nivel de adiposidad e influyen sobre la acción de la insulina en diversos órganos. Las adipocitoquinas influyen sobre las señales de la insulina, lo cual afecta la sensibilidad a la insulina y, probablemente influya sobre el control glucémico.

Por otro lado, la influencia de la insulina sobre la expresión del gen de la adipocitoquina en seres humanos es controvertida. La leptina es el péptido secretado por el tejido adiposo blanco más estudiado en la DBT1, con resultados controvertidos. Hay concordancia en cuanto a que la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y el grado de desarrollo puberal son los principales factores determinantes que influyen sobre las concentraciones séricas de leptina en la diabetes; mientras que la influencia de variables más específicas como la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y la dosis de insulina es controvertida.

Hay pocos estudios que analizaron la influencia de otras adipocitoquinas en la DBT1. Se observó un aumento en las concentraciones séricas de adiponectina en adultos con DBT1; mientras que algunos investigadores encontraron un incremento en los niveles de resistina en individuos insulino dependientes, hallazgo que no fue confirmado por otros. Según los autores, no hay datos publicados acerca de las concentraciones de otras adipocitoquinas en los niños con DBT1.

El objetivo de este ensayo fue determinar las concentraciones séricas de cuatro adipocitoquinas: leptina, adiponectina, resistina y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) en niños con DBT1. La hipótesis fue la existencia de una relación entre los niveles de adipocitoquinas y la terapia insulínica y el control glucémico que puede influir sobre la evolución de la adiposidad. También se analizó la influencia del sexo, edad y estadio de desarrollo puberal.

Se incluyeron en el estudio 91 niños (48 varones y 43 mujeres) entre 5.2 y 15.9 años (11.1 ± 2.7 años) con diagnóstico de DBT1 y tratamiento con insulina subcutánea de acción corta e intermedia (4 inyecciones diarias). La duración del tratamiento osciló entre 0.6 y 15.9 años (5 ± 3.9 años). Noventa y un niños sanos, de similar edad, sexo y grado de desarrollo puberal se seleccionaron como grupo control. Las muestras de sangre se recolectaron luego de una noche de ayuno, entre las 7.30 y las 8.30 horas y en los pacientes diabéticos antes de la administración de insulina. Se determinaron los niveles de HbA_{1c}, las concentraciones séricas de insulina, del factor de crecimiento insulínico (IGF-I), la proteína de unión al IGF-I (IGFBP)-1 y las adipocitoquinas: leptina, adiponectina, resistina y FNT-alfa.

Para el análisis estadístico se utilizaron las siguientes variables antropométricas: peso, estatura e IMC. Se usaron las circunferencias de cintura y cadera para determinar el índice cintura-cadera. El grado de desarrollo puberal se determinó de acuerdo con los estadios de Tanner. La masa grasa subcutánea se estimó por la suma de la medición de los cuatro pliegues cutáneos (tríceps, bíceps, subescapular y suprailíaco) y la masa magra se midió mediante bioimpedancia y se determinó el porcentaje de grasa corporal total. Las

desviaciones de la distribución gaussiana se verificaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la corrección de significación de Lilliefors y los datos se transformaron logarítmicamente cuando fue necesario para lograr una distribución normal. Se utilizaron ANOVA de una vía con la prueba de Bonferroni (cuando las varianzas se asumieron como iguales) y la prueba T3 de Dunnett (cuando las varianzas se asumieron como no iguales) para las comparaciones *post hoc*; las pruebas de la t para datos independientes; los coeficientes de correlación y los coeficientes de correlación parcial. Las medias ajustadas se obtuvieron como valores predictivos en las ecuaciones de regresión lineal. El nivel de significación estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. El puntaje de desvío estándar (PDE) de la estatura y del IMC se calcularon según los datos de referencia de Italia.

Los valores de PDE del IMC, pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal total fueron más altos en los pacientes con DBT1 ($p < 0.01$), pero sólo en los niños púberes (no diabéticos vs. niños con DBT1: PDE de IMC -0.69 ± 1.2 vs. 0.34 ± 0.8 , $p < 0.01$; pliegues cutáneos, como logaritmo natural 7.9 ± 1.9 vs. 9.4 ± 1.5 , $p < 0.01$; porcentaje de grasa corporal total 20.9 ± 7.8 vs. 25.6 ± 5.9 , $p < 0.01$), independientemente del sexo.

Las concentraciones séricas de leptina fueron más elevadas en las mujeres con respecto a los varones, tanto en los niños sanos como con DBT1, independientemente del estadio de desarrollo puberal (valores expresados como logaritmos naturales: no diabéticos, 2.11 ± 0.59 vs. 1.49 ± 0.85 , valores ajustados por el IMC, $p < 0.01$; niños con DBT1, 2.39 ± 0.59 vs. 1.84 ± 0.59 , valores ajustados por el IMC, $p < 0.01$). Los niveles de leptina ajustados por el IMC fueron más altos en los niños púberes con DBT1, pero no en los prepúberes, en comparación con el grupo control ($p < 0.01$), independientemente del sexo. Se observó una correlación significativa entre las concentraciones séricas de leptina y el PDE del IMC en todos los participantes. Además, se encontró una correlación lineal positiva significativa entre la leptina y la dosis diaria de insulina (U/kg) ($R^2 = 0.357$, $p < 0.01$) en los pacientes con DBT1.

Las concentraciones séricas de adiponectina fueron similares en los niños prepúberes y púberes, tanto en el grupo control como en el grupo con DBT1. Los niveles de adiponectina en los pacientes con DBT1 fueron significativamente más altos en los niños prepúberes, pero no en los púberes, con respecto a los niños sanos prepúberes y púberes ($p < 0.05$). No se observaron diferencias con relación al sexo en ninguno de los grupos. Se encontró una relación positiva significativa entre los niveles de adiponectina y de HbA_{1c} ($R^2 = 0.132$, $p < 0.01$) en los pacientes con DBT1.

Las concentraciones plasmáticas de resistina fueron más elevadas en los niños sanos púberes con respecto a los prepúberes, algo que no se observó en los pacientes con DBT1, independientemente del sexo. Los niveles de resistina fueron más bajos en los niños púberes con DBT1, pero no en los prepúberes, en comparación con los niños sanos ($p < 0.05$). No se encontró una relación entre las concentraciones de resistina y otras variables.

Los niveles séricos de FNT-alfa fueron similares en los niños sanos y aquellos con DBT1. No hubo diferencias en cuanto al sexo o al estadio de desarrollo puberal.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que las concentraciones séricas de leptina en los niños prepúberes con DBT1 no difirieron de las observadas en el grupo control. En cambio, se encontraron niveles más altos de leptina en los pacientes púberes con DBT1 en comparación con los niños sanos, independientemente del sexo. Si bien se observó un aumento en el IMC en los pacientes púberes con DBT1, las concentraciones de leptina fueron más elevadas de lo esperado sobre la base de la composición corporal. Se

postuló que la resistencia a la leptina es inducida por el aumento en la insulina circulante periférica. Esta hipótesis es avalada por la asociación entre la leptina y la dosis diaria de insulina observada en este ensayo.

La adiponectina es producida exclusivamente por el tejido adiposo blanco, se correlaciona negativamente con el porcentaje de masa grasa y disminuye en obesos y pacientes con diabetes tipo 2. Se considera un agente sensibilizador a la insulina y sus valores se correlacionaron inversamente con los de insulina. A diferencia de estudios previos, no se encontró una correlación entre las concentraciones séricas de adiponectina y el IMC o los niveles de insulina en ayunas. Es posible que la adiponectina tenga un efecto menos importante en la aparición de sensibilidad a la insulina en los niños, especialmente en los prepúberes. En este estudio no se observó una correlación de la adiponectina con la dosis de insulina o la duración del tratamiento en los niños con DBT1, pero se observó una influencia sobre el control glucémico a partir de su correlación con la HbA_{1c}. El desarrollo puberal parece cumplir un papel en los niños con DBT1.

La resistina, una nueva adipocitoquina, cumple un papel en la homeostasis de la glucosa, con alteraciones en la tolerancia a la glucosa e inducción de resistencia hepática a la insulina. En este estudio se observó un incremento en los valores séricos de resistina en los niños sanos puberales, independientemente del sexo.

El FNT-alfa, una citoquina proinflamatoria, es parcialmente producida por el tejido adiposo blanco y está sobreexpresada en la obesidad. El FNT-alfa ejerce una amplia gama de acciones metabólicas, como la alteración en las señales de la insulina, con el consiguiente papel en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. También influye sobre la producción de otros péptidos secretados por los adipocitos. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en sus concentraciones entre los niños sanos y aquellos con DBT1.

En conclusión, hay una relación clara entre la diabetes y las adipocitoquinas, junto con la influencia del desarrollo puberal. El aumento en las concentraciones de leptina en los niños con DBT1 puede atribuirse a la hiperinsulinemia crónica como consecuencia del tratamiento con insulina. Es posible que los requerimientos de insulina, que aumentan en la pubertad con relación a la disminución en la sensibilidad a la insulina, provoquen una mayor producción de leptina en los niños púberes con DBT1. Un mecanismo similar puede postularse para los bajos valores de resistina observados en los niños púberes con DBT1. La secreción del FNT-alfa por varios sitios puede encubrir el efecto de la diabetes sobre la producción por el tejido adiposo blanco. Por último, con respecto a la adiponectina, dado que la insulina inhibe su producción, las concentraciones más elevadas de adiponectina en los niños prepúberes con DBT1 pueden atribuirse al tratamiento ineficiente con insulina, manifestado por la asociación con los valores de HbA_{1c}. El aumento en la administración de insulina en los niños púberes pudo disminuir los niveles de adiponectina circulantes en los niños púberes con DBT1 a valores similares a los de los participantes sanos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06809007.htm

11 - Reducción de la Morbilidad con Tratamiento Intensivo con Insulina en Pacientes no Quirúrgicos Internados en Terapia Intensiva

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G y colaboradores

New England Journal of Medicine 354(5):449-461, Feb 2006

La presencia de hiperglucemia y resistencia a la insulina, frecuente en pacientes con enfermedades graves, se asocia con evolución desfavorable. Un estudio aleatorizado y controlado realizado en pacientes quirúrgicos internados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) mostró que el control estricto de la glucemia con insulina redujo la morbilidad y la mortalidad (de 11% a 7%). El beneficio fue más importante en pacientes que permanecieron en UCI por 3 días o más, con reducción de la mortalidad del 21% al 14% en pacientes tratados durante al menos 3 días y del 26% al 17% en aquellos tratados por al menos 5 días. Se observó reducción de las complicaciones, incluidas las infecciones graves e insuficiencia multiorgánica.

Los mecanismos potenciales asociados con estos beneficios podrían ser la prevención de la disfunción inmunológica, reducción de la inflamación sistémica y protección del endotelio y de la estructura y función mitocondrial. No obstante, no resulta claro si la terapia intensiva con insulina también mejora el pronóstico de pacientes con enfermedades no quirúrgicas internados en UCI, quienes suelen presentar enfermedad más grave y mayor riesgo de muerte que los pacientes quirúrgicos en UCI.

Los resultados del estudio mencionado en pacientes quirúrgicos en UCI, de otros dos estudios en pacientes diabéticos con infarto de miocardio y las observaciones en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria sugieren que el control de la glucemia mediante el empleo de insulina debe continuarse por al menos unos pocos días para lograr un beneficio detectable. Por ello, los autores realizaron un estudio aleatorizado y controlado en pacientes no quirúrgicos internados en UCI.

El estudio se realizó en Bélgica entre marzo de 2002 y mayo de 2005. Se reclutaron adultos internados en UCI por patología no quirúrgica durante al menos 3 días. Fueron excluidos los pacientes quirúrgicos, los pacientes no quirúrgicos alimentados por vía oral y los pacientes con indicaciones de no ser reanimados.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir terapia intensiva con insulina (grupo de tratamiento intensivo [TI]) o tratamiento convencional con insulina (grupo de tratamiento convencional [TC]). El grupo de TC recibió infusión continua de insulina con bomba (50 UI de insulina en 50 ml de NaCl al 0.9%) en caso de glucemia > 215 mg/dl, que fue ajustada para mantener un nivel de glucemia entre 180 y 200 mg/dl; en caso de glucemia < 180 mg/dl, la infusión de insulina debía reducirse o detenerse. En el grupo de TI, la infusión de insulina se inició con glucemia > 110 mg/dl y se ajustó para mantener normoglucemia (80 a 110 mg/dl). La infusión continua intravenosa de insulina máxima fue establecida en forma arbitraria en 50 UI/hora.

La dosis de insulina se ajustó de acuerdo con los niveles de glucosa, medida en intervalos de 1 a 4 horas en sangre arterial o capilar (en caso de ausencia de catéter arterial) mediante un biosensor que determina los niveles de glucosa en sangre por la lectura de tiras reactivas. Los pacientes iniciaron nutrición enteral tan pronto como fue posible, una vez estabilizado su estado hemodinámico, con 22 a 30 kcal/kg/día con una composición balanceada (0.08 a 0.25 g de nitrógeno/kg/d y 20% a 40% de kcal no proteicas como lípidos).

Se obtuvieron los datos demográficos y clínicos iniciales de los pacientes, lo que incluyó la información necesaria para determinar la gravedad de la enfermedad. Fueron clasificados según la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) y el *Therapeutic Intervention Scoring System* 28

 Información adicional en www.siicsalud.com; otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

simplificada (TISS-28). Los valores más elevados corresponden a mayor gravedad de la enfermedad y mayor número de intervenciones terapéuticas, respectivamente.

Se midieron los niveles de glucosa en sangre al ingreso y cada 4 horas o cuando fuera considerado necesario. Los eventos hipoglucémicos fueron definidos con valores de glucemia de hasta 40 mg/dl. El criterio de valoración principal fue la muerte intrahospitalaria por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios comprendieron mortalidad en UCI, mortalidad a los 90 días, días hasta el retiro del respirador, días de internación en UCI y en el hospital, inicio de diálisis, duplicación del nivel inicial de creatinina o valores séricos > 2.5 mg/dl, días de soporte inotrópico o vasopresor, proteína C-reactiva (PCR) > 150 mg/dl, bacteriemia, uso de antibióticos > 10 días y nivel de bilirrubina > 3 mg/dl.

Fueron incluidos en total 1 200 pacientes; 767 permanecieron en UCI por lo menos durante 3 días. Los pacientes del grupo de TI presentaron hipoglucemia con mayor frecuencia que los del grupo de TC con insulina. La mayoría de los pacientes con hipoglucemia tuvieron un solo episodio; la gravedad de ésta fue similar en ambos grupos. No se detectaron eventos relacionados con la presencia de hipoglucemia (deterioro hemodinámico, convulsiones, etc.). La mortalidad en los pacientes que tuvieron hipoglucemia fue del 66.7% en el grupo de TC y del 46.4% en el grupo de TI ($p = 0.1$) y la mortalidad intrahospitalaria fue de 73.3% y 61.9%, respectivamente. Dentro de 24 horas del episodio hipoglucémico fallecieron 3 pacientes del grupo de TI y 2 del grupo de TC. Los factores de riesgo independientes de la hipoglucemia fueron el TI con insulina, permanencia en UCI por 3 o más días, requerimiento de diálisis e insuficiencia hepática.

De los 1 200 pacientes, 9 debieron recibir tratamiento por *shock* séptico, 5 en el grupo de TC y 4 en el de TI ($p = 0.8$). Recibieron corticoides 644 pacientes, 327 del grupo de TC y 317 del TI ($p = 0.8$). La terapia con corticoides comprendió la administración de metilprednisolona, dosis media de 40 mg/d. Se administró hidrocortisona ante la presunción de insuficiencia suprarrenal a 129 pacientes del grupo de TC (dosis media de 125 mg/d) y a 118 del grupo de TI (dosis media de 135 mg/d). Cinco pacientes recibieron 10 mg de dexametasona, 2 en el grupo de TC y 3 en el de TI. En el grupo de TI se redujo la morbilidad, reflejada por reducción de daño renal reciente (8.9% al 5.9%, $p = 0.04$) y retiro más temprano del respirador, en comparación con el grupo de TC (*hazard ratio* [HR] 1.21; $p = 0.03$), junto con el alta más temprana de la UCI (HR: 1.15, $p = 0.04$) y del hospital (HR: 1.16; $p = 0.05$). No se observó efecto significativo sobre la bacteriemia, el requerimiento prolongado de antibióticos, la hiperbilirrubinemia, la inflamación o los puntajes en el TISS-28. Las tasas de reinternación en UCI fueron similares en ambos grupos (6.3%).

En el total de 767 pacientes que permanecieron 3 o más días en UCI, no se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del empleo de otros fármacos además de insulina. En los 386 pacientes del grupo de TI, la terapia intensiva con insulina por al menos 3 días aceleró el retiro del respirador (HR: 1.43; $p < 0.001$), el alta de UCI (HR: 1.34; $p = 0.002$) y del hospital (HR: 1.58; $p < 0.001$).

Requirió diálisis el 28.6% de los pacientes del grupo de TC y el 27.2% del grupo de TI ($p = 0.5$). En ambos grupos se redujo el daño renal (duplicación de los niveles iniciales de creatinina del 12.6% en el grupo de TC y del 8.3% en el de TI; $p = 0.05$) y la proporción de pacientes con niveles séricos de creatinina > 2.5 mg/dl (39.4% y 32.5%, respectivamente; $p = 0.04$). Presentaron hiperbilirrubinemia el 55.2% de los pacientes del grupo de TC y el 47.3% del grupo de TI ($p = 0.04$). No se redujo significativamente la proporción de pacientes con bacteriemia o que recibieron tratamiento antibiótico prolongado. No obstante, la incidencia de inflamación se redujo del 74% en el grupo de TC al 67% en el grupo de TI ($p = 0.03$). El TI con insulina redujo en 20% los puntajes acumulativos del TISS-28 en los pacientes en UCI (454 ± 22 en el grupo de TC y 388 ± 17 en el de TI; $p = 0.02$); esto refleja

una reducción de los costos de cuidados intensivos. En el caso de pacientes que permanecieron internados en UCI < 3 días, ninguno de los criterios de valoración de morbilidad difirió significativamente entre ambos grupos de tratamiento. Después del quinto día de TI con insulina, todas las modificaciones en los criterios de morbilidad fueron beneficiosas.

El TI con insulina no redujo significativamente la mortalidad en UCI u hospitalaria. Luego del tercer día de TI con insulina, la mortalidad intrahospitalaria se redujo de 52.5% a 43%; sin embargo, el efecto fue menos pronunciado en el grupo de pacientes con puntajes de la APACHE II en el cuartilo más elevado. De los 433 pacientes que permanecieron en UCI más de 3 días, fallecieron 56 del grupo de TI y 42 del grupo de TC. Luego del quinto día de TI con insulina, la mortalidad se redujo de 54.9% a 45.9% ($p = 0.03$).

El TI con insulina durante la internación en UCI previno la morbilidad pero no redujo significativamente el riesgo de muerte. No obstante, el TI con insulina redujo la morbilidad y mortalidad de los pacientes que permanecieron en UCI 3 días o más. La reducción de la morbilidad se relacionó con la prevención de daño renal, el retiro más temprano del respirador y el alta más temprana de la UCI y del hospital en pacientes que recibieron TI con insulina en comparación con los sujetos que recibieron TC. A diferencia de lo observado en pacientes quirúrgicos internados en UCI, aquellos con enfermedades no quirúrgicas no presentaron reducción de la bacteriemia; esto podría deberse a que en este último grupo el ingreso a UCI suele ser provocado por la sepsis. El efecto antiinflamatorio y protector del órgano fue independiente de la prevención de la infección, posiblemente por prevención de la hipoxia celular por reducción del daño endotelial. Los autores señalan que, debido a que no se observó beneficio del TI con insulina sobre la supervivencia en los sujetos que permanecieron en UCI más de 3 días, el empleo de TI con insulina en estos pacientes podría ser cuestionable.

El TI con insulina, señalan los expertos, redujo significativamente la morbilidad pero no la mortalidad de los pacientes no quirúrgicos internados en UCI. Si bien el riesgo de muerte y de enfermedad se redujo en los pacientes tratados durante 3 días o más, estos sujetos no pudieron ser identificados antes del tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06808007.htm

12 - Mejor Control Glucémico con una Mezcla de Insulina Lispro Antes del Desayuno y la Cena en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Malone J, Bai S, Campaigne B y colaboradores

Diabetic Medicine 22(4):374-381, Abr 2005

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la diabetes (DBT) comprende la prevención o el retraso de la progresión de las complicaciones. La aparición de trastornos microvasculares a largo plazo se relaciona con el grado de control glucémico. Un mejor control de la glucemia posprandial en pacientes con DBT mellitus tipo 2 (DBT2) podría reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares.

El empleo de monoterapia con hipoglucemiantes orales –como sulfonilureas o metformina–, aun en dosis máximas, no permite un control glucémico adecuado. El fracaso terapéutico con sulfonilureas puede tratarse con el agregado de metformina que, no obstante, no controla en forma apropiada la hiperglucemia posprandial. La opción en caso de control glucémico inadecuado con hipoglucemiantes orales es el empleo de insulino terapia.

El agregado de insulina para controlar la hiperglucemia posprandial y preprandial puede conferir un perfil de glucemia más fisiológico que el agregado aislado de insulina basal.

La insulina lispro es un análogo de acción rápida que reduce los niveles de glucemia posprandial y el riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina humana regular. En muchos países se encuentra disponible una insulina premezclada que contiene 25% de insulina lispro y 75% de suspensión de insulina lispro protamina. El empleo dos veces por día de esta mezcla, en comparación con las mezclas de insulina humana regular, mejora la glucemia posprandial, reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna, con control glucémico global similar (A_{1c}) y con la conveniencia de la administración antes de la comida. Además, en comparación con NPH dos veces por día, el empleo de una mezcla de insulina lispro antes del desayuno y la cena redujo los niveles de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en 0.23% a 0.32%.

La insulina glargina es un análogo de insulina humana de baja solubilidad a pH fisiológico, con larga duración de acción. Luego de la inyección subcutánea, la solución ácida es neutralizada y forma microprecipitados, con liberación gradual durante 24 horas (niveles máximos a las 4 horas).

En pacientes con DBT2, la administración de glargina antes de dormir determina menores niveles de hipoglucemia nocturna y glucemia posprandial luego de la cena, en comparación con la administración de NPH una vez por día antes de acostarse.

Los autores realizaron un estudio para evaluar si la administración dos veces por día de una mezcla de insulina lispro mejora el control glucémico global en comparación con glargina una vez por día (ambas combinadas con metformina), en pacientes con DBT2 que presentan control glucémico inadecuado con insulina de acción intermedia o insulina combinada con hipoglucemiantes orales. Los criterios de valoración principales incluyeron la HbA_{1c} , la glucemia posprandial y la frecuencia de episodios de hipoglucemia.

El estudio fue realizado en 12 centros de España y Francia e incluyó a 119 pacientes de entre 30 y 75 años con DBT2 con inadecuado control glucémico manifestado por un valor de A_{1c} entre 1.3 y 2 veces el límite superior normal en los 30 días previos al ingreso al estudio. Los participantes debían utilizar insulina NPH una o dos veces por día sola o en combinación con hipoglucemiantes orales o una mezcla de insulina una vez por día junto con un agente oral por al menos 30 días antes del inicio de la investigación. Otros pacientes fueron incluidos, dado que se esperaba que mejorara su control prandial no provisto por la insulina empleada.

Este estudio fue de diseño multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, abierto y cruzado. Luego de un período de 6 semanas (en el que los participantes recibieron insulina NPH una vez por día al acostarse y metformina 2 o 3 veces por día), fueron asignados al azar a tratamiento con una mezcla de insulina lispro antes del desayuno y de la cena junto con metformina (1 500 a 2 550 mg/d) o insulina glargina al acostarse más metformina (1 500 a 2 550 mg/d) por 16 semanas seguido por el mismo lapso con el otro tratamiento.

Las dosis de la mezcla de insulina lispro o de glargina fueron ajustadas durante el estudio para lograr concentraciones entre 90 y 126 mg/dl de glucemia en ayunas (GA) y preprandial. Durante el tratamiento con la mezcla de lispro más metformina se estableció una meta adicional de glucemia posprandial a las 2 horas entre 144 y 180 mg/dl. La dosis inicial de glargina era mayor o igual que la dosis final de NPH antes de acostarse durante el período previo. Cada mes se realizaron controles que incluyeron evaluación del peso corporal, eventos adversos y dosis de insulina. Los niveles de A_{1c} se midieron al inicio y en las semanas 12 y 16 de cada período de tratamiento.

Los criterios de valoración principales comprendieron la A_{1c} , la glucemia posprandial (2 horas) luego del desayuno, almuerzo y cena, la glucemia previa al desayuno y la cena, y la frecuencia y gravedad de los episodios de hipoglucemia y de hipoglucemia nocturna. Los criterios de valoración secundarios incluyeron:

glucemia diaria media, valor M (variabilidad diaria de la glucemia; promedio de 3 días), promedio de diferencias diarias de valores de glucemia (PDD), peso corporal, respuestas de pacientes a cuestionarios sobre satisfacción y aceptabilidad con el dispositivo para inyección de insulina, perfiles de glucemia e información sobre las dosis de insulina de los registros diarios aportados por los pacientes.

De los 119 individuos que ingresaron al estudio, 97 fueron aleatorizados; al principio, 50 fueron asignados a recibir una mezcla de insulina lispro más metformina, y 47, a glargina más metformina. Ochenta y cuatro pacientes completaron el estudio. Más del 90% empleaba NPH antes de ingresar a la investigación. Al final del ensayo, la HbA_{1c} resultó significativamente inferior luego del tratamiento con la mezcla de insulina lispro más metformina ($7.54\% \pm 0.87\%$) en comparación con glargina más metformina ($8.14\% \pm 1.03\%$). La reducción de HbA_{1c} fue mayor con la misma mezcla: $-1\% \pm 0.85$ frente a $-0.42\% \pm 0.92\%$ ($p < 0.001$). Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron la mezcla de insulina lispro más metformina presentaron HbA_{1c} igual a 7% o menor (30% vs. 12% ; $p = 0.002$). No se observó diferencia entre los tratamientos respecto del porcentaje de pacientes que lograron niveles de HbA_{1c} menores o iguales a 6.5% ($p = 0.100$).

Si bien la GA fue mayor durante el tratamiento con la mezcla de lispro más metformina (142.2 vs. 133 mg/dl; $p = 0.007$), la glucemia posprandial (2 horas) luego de cada comida fue inferior. También fue significativamente inferior con este tratamiento la glucemia posprandial luego del desayuno (169.9 vs. 194.9 mg/dl), el almuerzo (164.5 vs. 191.7 mg/dl), la cena (172.6 vs. 200 mg/dl) y luego de 3 horas (139.5 vs. 153.54 mg/dl; $p = 0.01$). El valor M también resultó menor con esta mezcla (23.18 ± 20.92 vs. 31.44 ± 23.93 ; $p = 0.001$) y el PDD no difirió entre los tratamientos (36.18 mg/dl vs. 35.28 mg/dl; $p = 0.484$).

Una mayor proporción de pacientes tratados con la mezcla de insulina lispro más metformina alcanzaron las metas de glucemia posprandial luego del desayuno y la cena = 180 mg/dl o mayor (66% vs. 42% ; $p < 0.001$ y 64% vs. 40% ; $p < 0.001$, respectivamente). En contraste, un mayor número de participantes que recibieron glargina más metformina alcanzó el objetivo de GA igual o menor de 126 mg/dl (34% vs. 51% ; $p = 0.01$). No se observó diferencia significativa entre los tratamientos en la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de la glucemia luego del almuerzo (59% vs. 49% ; $p = 0.182$).

La frecuencia global de hipoglucemia no difirió entre los tratamientos (0.61 ± 1.41 vs. 0.44 ± 1.07 episodios/paciente/30 días; $p = 0.477$). Los sujetos que recibieron la mezcla de insulina lispro más metformina presentaron menor tasa de hipoglucemia nocturna (0.14 ± 0.49 vs. 0.34 ± 0.85 episodios/paciente/30 días; $p = 0.002$) y la frecuencia de hipoglucemia diurna fue superior con esta mezcla (0.46 ± 1.28 vs. 0.10 ± 0.51 episodios/paciente/30 días; $p = 0.003$). No se detectó diferencia entre los tratamientos en la incidencia de hipoglucemia y no se observaron episodios de hipoglucemia grave en ningún grupo.

Los pacientes tratados con la mezcla de lispro más metformina presentaron un aumento de peso significativamente mayor que los que recibieron glargina más metformina y requirieron una dosis diaria de insulina levemente mayor. La dosis final de metformina fue similar en ambos grupos ($2\ 128 \pm 425$ vs. $2\ 146 \pm 424$). El 78% de los pacientes prefirió el dispositivo de administración de la mezcla de insulina lispro y el 14% eligió el de insulina glargina. En lo que se refiere a la facilidad de empleo, el 71% de los participantes optó por el primero y el 14%, por el segundo.

No se observó discrepancias entre los tratamientos respecto de la incidencia global de eventos adversos. Los más frecuentes fueron síndrome gripal (7%), diarrea (5%), infección urinaria (5%) e insomnio (4%).

Los pacientes tratados con la mezcla de insulina lispro más metformina presentaron A_{1c} de 7.54% y una disminución

clínicamente significativa (-1%) en comparación con glargina más metformina (-0.42%). En el UKPDS, la reducción de HbA_{1c} de 1% se asoció con disminución del riesgo global de 21%, que incluyó una reducción de 14% del riesgo de infarto de miocardio, 21% de mortalidad y 37% de las complicaciones microvasculares. Por lo tanto, la disminución de 1% de A_{1c} con la mezcla de lispro más metformina podría reducir el riesgo de complicaciones de la DBT.

La mezcla de insulina lispro más metformina –que contribuye a la acción de insulina basal y posprandial– mejoró la HbA_{1c}, y redujo la glucemia posprandial y la hipoglucemia nocturna en comparación con el tratamiento con glargina más metformina. El presente estudio apoya el empleo de una mezcla fija de insulina lispro antes del desayuno y de la cena para cubrir las demandas de insulina basal y posprandial, sin un aumento excesivo de peso con el uso combinado de metformina.

Los pacientes con DBT2 con inadecuado control glucémico con insulina humana una o dos veces por día con hipoglucemiantes orales o sin ellos, tratados con una mezcla de insulina lispro dos veces por día más metformina, presentaron mejorías clínicamente significativas de la HbA_{1c} y la glucemia posprandial con menor hipoglucemia nocturna en comparación con el tratamiento una vez por día con glargina más metformina.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06809002.htm

13 - El Empleo de Suplementos de Magnesio Influye Favorablemente en la Evolución de la Neuropatía Diabética

De Leeuw I, Engelen W, De Block C, Van Gaal L

Magnesium Research 17(2):109-114, Jun 2004

Alrededor del 25% de los pacientes con diabetes tipo 1 presentan bajos niveles circulantes de magnesio. El motivo principal de esta deficiencia es el control metabólico inadecuado, que se refleja en importantes pérdidas urinarias por diuresis osmótica potenciada, lo que conduce a un estado de depleción crónica del mineral. Además, el tratamiento con insulina puede potenciar la excreción urinaria y la captación intestinal puede disminuir en la neuropatía autonómica y asociarse con la atrofia gástrica autoinmune que se observa en la diabetes. El magnesio es un importante cofactor para múltiples reacciones enzimáticas, por lo que se supone que su escasez crónica produce cambios metabólicos y funcionales que pueden estar involucrados en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes. Por otra parte, se ha observado que la neuropatía diabética es más prevalente cuando hay depleción de magnesio.

Los autores efectuaron un estudio controlado durante 5 años con empleo aleatorizado de suplementos en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 con depleción crónica de magnesio en condiciones estables. El análisis incluyó a 110 pacientes (60 hombres) asignados aleatoriamente por sexo a recibir durante el período de estudio 300 mg diarios de magnesio iónico en forma de gluconato (grupo A) por vía oral, mientras que el grupo de control no recibió aporte de magnesio (grupo B). Cada 3 meses, el mismo equipo que había indicado el tratamiento evaluó la aceptación y adaptación a la terapia con insulina según los valores de HbA_{1c} y la terapéutica con magnesio. Se efectuó anualmente un examen bioquímico completo y de las complicaciones de la diabetes, con la realización de electromiograma según un protocolo estandarizado. Las concentraciones de magnesio en suero y eritrocitos se determinaron por métodos estándares de laboratorio. Las diferencias estadísticas fueron consideradas significativas con un valor de $p < 0.05$.

Los valores medios de HbA_{1c} no se modificaron en ninguno de los dos grupos. Las concentraciones séricas de magnesio aumentaron significativamente ($p < 0.01$) en el grupo A y permanecieron bajas en el B. Los niveles en eritrocitos se incrementaron hasta un valor medio considerado cercano al normal (2.37 mmol/l) en el primer grupo, pero no cambiaron de manera significativa en el último. Los requerimientos de insulina no se modificaron significativamente en ninguno de los grupos.

A los 5 años de seguimiento, en el grupo A el número de individuos con electromiograma normal aumentó, mientras que el de aquellos con signos incipientes de polineuropatía disminuyó significativamente ($p = 0.017$). El número de sujetos con polineuropatía periférica (PNP) en curso no se modificó. El electromiograma mejoró después de los 5 años en el 39% de los pacientes, permaneció estable en el 49% y sólo empeoró en el 12%. En el grupo B, la cantidad de individuos con electromiograma normal disminuyó, el número de aquellos con PNP incipiente se incrementó y fue significativamente mayor la cantidad de sujetos cuyo electromiograma había empeorado y que presentaban mayor neuropatía clínica ($p < 0.001$). Sólo el 8% de los pacientes mostró mejoría en las evaluaciones durante la estadificación de la patología, mientras que el 31% permaneció estable y el 61% presentó empeoramiento de la PNP.

Al observar la evolución de los pacientes durante los 5 años, el aporte de magnesio tuvo un significativo efecto protector ($p < 0.001$). Además, la aceptación del tratamiento en el grupo A fue del 92% a lo largo de todo el período evaluado.

La PNP se observa en todos los tipos de diabetes; no obstante, se desconoce la prevalencia exacta debido a las variaciones empleadas para su definición. Cuando las anomalías funcionales y electrofisiológicas son consideradas junto con los signos y síntomas clínicos, alrededor del 50% de la población global de pacientes diabéticos presenta PNP, aunque este valor desciende al 25% cuando se toman en cuenta sólo los signos clínicos. La prevalencia de PNP se incrementa a lo largo de la enfermedad, llega al 50% después de 25 años y aumenta cuando empeora la hiperglucemia.

La patogénesis de la PNP es compleja y multifactorial. Aun cuando se optimice el control metabólico, muchos estudios experimentales con drogas que actúan sobre los diversos factores etiológicos sólo presentan éxito parcial si la PNP está establecida; es probable que esto se deba a que los tratamientos se inician cuando ya han aparecido lesiones estructurales. Por este motivo, el manejo crónico de los pacientes diabéticos requiere la detección temprana de anomalías electrofisiológicas mediante un protocolo electromiográfico estrictamente estandarizado.

El equipo de trabajo de los autores había demostrado que los pacientes con diabetes y neuropatía presentaban bajos niveles de magnesio circulante en comparación con los controles sin esta complicación, y que la restauración de los valores normales del magnesio intracelular tenía efectos beneficiosos en la neuropatía incipiente, con reposición de lecturas normales en el electromiograma. Los mecanismos subyacentes postulados para la deficiencia de magnesio son variados; entre ellos, disminución del efecto antitrombótico en la microcirculación, reducción de la velocidad de conducción en los nervios y disfunción glial con degeneración axónica y desmielinización, alteración de la susceptibilidad tisular por la lesión oxidativa, y potenciación de la deficiencia de vitamina B₆.

El diabetólogo clínico, señalan los autores, debería controlar regularmente el nivel del magnesio en los pacientes con diabetes tipo 1 y considerar el empleo temprano de suplementos cuando se observe depleción crónica luego de la optimización del control metabólico. No obstante, deben investigarse otras causas de hipomagnesemia, ya que el empleo de suplementos del mineral está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. Evitar las complicaciones crónicas discapacitantes, concluyen los expertos, sigue siendo uno de los mayores objetivos del correcto manejo de la diabetes.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06717006.htm

14 - La Administración de Insulina con las Comidas se Asocia con Mejor Control Metabólico

Kazda C, Hülstrunk H, Helsberg K y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 20(3):145-152, May 2006

En pacientes con diabetes tipo 2, el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares; en este contexto, la terapia temprana con insulina puede ser muy útil para corregir las anomalías metabólicas y lograr el control de la enfermedad a largo plazo. Es por ello que cada vez se tiende más a comenzar precozmente este tipo de tratamiento. Se sabe que en los individuos diabéticos con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) inferiores a 8.5%, el 50% de la variabilidad en este parámetro obedece a los niveles de hiperglucemia posprandial, una variable estrechamente relacionada con el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, tal como lo sugirieron los resultados del *Diabetes Intervention Study*. En esta investigación prospectiva de 11 años de seguimiento, el control escaso de la glucemia posprandial se asoció con mayor mortalidad de cualquier causa, en comparación con los sujetos de la población general, semejantes en edad. Por este motivo se ha sugerido que la variabilidad diurna en la glucemia podría representar un factor independiente de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2. Los análisis de la insulina, destacan los autores, tienen un perfil de acción más fisiológico que la insulina humana. En la actualidad se dispone de dos preparados de este tipo: aquellos con un rápido inicio de acción pero que presentan un efecto corto y los que tienen mayor duración de acción. La insulina lispro es un ejemplo de los primeros mientras que la insulina glargina es un preparado de acción prolongada que puede administrarse una vez por día. Además, se han desarrollado preparados mixtos que combinan ambas formas de insulina (por ejemplo, insulina lispro cristalina con insulina protamina, NPL). Todavía existe gran controversia en términos de cuál es la mejor opción para un paciente que comienza la terapia con insulina. En este estudio de 6 meses de duración, los autores compararon dos estrategias de tratamiento empleando los objetivos establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA). Evaluaron si 3 aplicaciones diarias de insulina lispro o MidMix (MM) con la intención de lograr una glucemia a las 2 horas de la ingesta de menos de 10 mmol/l obtendrían un mejor control de la diabetes que una única inyección diaria de insulina glargina dirigida a lograr una glucemia en ayunas de menos de 7 mmol/l.

Se incluyeron hombres y mujeres de 30 a 75 años con diabetes diagnosticada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1 a 10 años de duración y sin tratamiento con insulina en los 3 meses previos. Los participantes debían tener un índice de masa corporal (IMC) inferior a los 40 kg/m² y una concentración de HbA_{1c} de 6% a 10.5%.

El estudio fue de diseño abierto, aleatorizado, en paralelo y de 24 semanas de duración; se llevó a cabo en 19 centros de Alemania. Después de un período de 15 días se suspendió el tratamiento con los agentes hipoglucémicos orales y los pacientes fueron asignados a uno de tres grupos: 1) insulina lispro, 3 inyecciones por día inmediatamente antes del desayuno, del almuerzo y de la cena, 2) insulina lispro MM (insulina lispro 50%, insulina NPL 50%) con el mismo esquema de aplicación o 3) insulina glargina, una inyección diaria, antes de acostarse. Según las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA), los objetivos del tratamiento fueron lograr una glucemia a las 2 horas de la ingesta de menos de 10 mmol/l para cualquiera de los dos primeros esquemas y una glucemia en ayunas inferior a los 7 mmol/l con la insulina glargina. La glucemia posprandial se determinó, después del desayuno, al final del estudio. Otras variables

secundarias de análisis incluyeron los cambios en la glucemia a las 2 horas de la ingesta entre el inicio y el final del estudio; las modificaciones en la concentración de HbA_{1c} en el transcurso de toda la investigación; el control metabólico según los registros de glucemia efectuados por el paciente a lo largo del estudio; la frecuencia de episodios de hipoglucemia; el peso corporal y el IMC, y el nivel de satisfacción del paciente.

La cohorte de análisis estuvo integrada por 159 pacientes: 52 recibieron insulina lispro, 54 fueron tratados con insulina MM, y 53, con insulina glargina. El 87.4% completó el estudio; los índices de abandonos prematuros fueron del 7.7%, 14.8% y 15.1% en los tres grupos, respectivamente.

Los participantes asignados a los tres tratamientos fueron comparables en términos de edad, duración de la diabetes, tratamiento hipoglucémico previo, IMC basal, concentración de HbA_{1c} y glucemia en ayunas. Los niveles de HbA_{1c} oscilaron entre 5.9% y 11.4%; la enfermedad llevaba, en promedio, 5.5 años de duración. El IMC basal medio fue de 30.9 kg/m². Antes del estudio, el 27% de los pacientes recibía el único fármaco hipoglucémico, el 48.4% estaba tratado con dos agentes y el 24.5% recibía tres o más drogas. Más del 60% de los participantes había recibido biguanidas o sulfonilureas. El porcentaje de pacientes con hipertensión fue similar en los tres grupos. La dosis de insulina en cada grupo fue ajustada por el profesional según necesidad, con aumentos graduales y semejantes en los tres grupos. Sin embargo, hacia el final del estudio, la dosis diaria promedio de insulina glargina fue inferior, en comparación con los otros dos grupos.

El punto primario de evaluación fue la glucemia posprandial al final del estudio, determinada por las modificaciones en la glucosa a las 2 horas de la ingesta del desayuno. Este parámetro se mantuvo elevado en los pacientes asignados a insulina glargina (+2.5 mmol/l), y resultó inferior en los otros dos grupos (-0.6 en el grupo de insulina lispro y +0.8 mmol/l en el grupo MM); ambos tuvieron un efecto más importante que la insulina glargina sobre la elevación de la glucemia posprandial. Los niveles promedio de la glucemia en ayunas declinaron hacia el final del estudio a unos 7.0 mmol/l en los pacientes tratados con insulina glargina; en cambio, las disminuciones fueron menos marcadas en los otros dos grupos de participantes. El 60.8% de los pacientes que recibieron insulina glargina lograron el objetivo de una glucemia en ayunas por debajo de 7 mmol/l mientras que el 76.9% y el 66.7% de los grupos de insulina lispro y MM, respectivamente, alcanzaron el objetivo en términos de glucemia posprandial inferior a los 10 mmol/l.

Al cabo de las 24 semanas de terapia, los niveles promedio de HbA_{1c} descendieron 1.1% y 1.2% con insulina lispro e insulina MM, respectivamente y 0.3% en los pacientes que recibieron una única aplicación de insulina glargina; cualquiera de los dos primeros esquemas fue sustancialmente más eficaz que este último. Asimismo, los porcentajes de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} de menos de 7% fueron 40.4%, 59.3% y 24.5% en los grupos tratados con insulina lispro, MM y glargina, respectivamente.

Los episodios de hipoglucemia fueron infrecuentes en todos los grupos (entre 1 y 1.5 por 100 pacientes/día). En el transcurso de las 24 semanas, esta complicación se presentó en el 53.8% de los individuos asignados a insulina lispro, en el 44.4% de los tratados con insulina MM y en el 32.1% de quienes recibieron insulina glargina. Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones respiratorias, síndrome similar gripe y cefaleas. El peso corporal y el IMC aumentaron en todos los grupos de tratamiento. La satisfacción global de los pacientes fue buena en todos los grupos de terapia: aumentó desde 21.2% a 65.4% en quienes recibieron insulina lispro, de 18.5% a 63% en los tratados con MM y de 26.4% a 50.9% en los asignados a insulina glargina. El 88.5%, 83.3% y 77.4% de los pacientes, respectivamente, informó desear continuar con el mismo tratamiento.

En el estudio se comparan dos estrategias de tratamiento con insulina para pacientes que inician la terapia hormonal: insulina inmediatamente antes de las comidas con el objetivo

de lograr una glucemia a las 2 horas de la ingesta de menos de 10 mmol/l o insulina basal destinada a mantener la glucemia en ayunas por debajo de los 7 mmol/l. Ambas modalidades fueron eficaces (en términos de los objetivos esperados) en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las opciones que incluyeron la inyección de insulina antes de las comidas se asociaron con una reducción más importante de los niveles de HbA_{1c}: descenso del 1.1% y del 1.2% en los pacientes tratados con insulina lispro e insulina MM, respectivamente, en comparación con sólo una disminución del 0.3% en quienes recibieron insulina glargina. Esta diferencia, afirman los autores, tiene una importancia clínica considerable. De hecho, el UKPDS mostró que el descenso de la HbA_{1c} en un 1% se acompaña de una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares del 35% y del 14% al 16%, respectivamente. Coincidentemente, las investigaciones más recientes revelaron que en los pacientes con HbA_{1c} inferior a 8.5%, alrededor del 50% de la variabilidad en este parámetro metabólico tiene que ver con la hiperglucemia posprandial. Este estudio mostró que el tratamiento con insulina inmediatamente antes de las comidas se asocia con un mejor control metabólico.

En las personas no diabéticas, casi el 50% del total de insulina que se requiere diariamente se secreta en períodos basales, o sea entre las comidas y por la noche. El resto se secreta luego de la ingesta; se produce una liberación rápida de la insulina preformada desde los gránulos de almacenamiento de las células beta. Esta primera fase de secreción de insulina induce la utilización de la gran carga de nutrientes, inhibe la producción hepática de glucosa y evita la elevación posprandial de la glucemia. Posteriormente ocurre una segunda fase de secreción que se mantiene hasta que la glucemia se normaliza. En los pacientes que tienen tolerancia a la glucosa en el límite de la normalidad o durante los primeros estadios de la diabetes tipo 2, la secreción basal de insulina puede no comprometerse; sin embargo, gradualmente hay una declinación de la secreción aguda posprandial de insulina y, por ende, una elevación de la glucemia posprandial. Es por ello que en estos pacientes la liberación de insulina durante las comidas se retrasa y se observa hiperglucemia posprandial, un hallazgo característico en esta enfermedad. La historia natural de la diabetes tipo 2 involucra la pérdida gradual de la masa de células beta.

No se conoce con exactitud por qué la hiperglucemia posprandial ocasiona complicaciones vasculares, renales, neurales o retinianas. Sin embargo, algunos estudios recientes sugirieron que la activación de la proteína quinasa C y el aumento de los niveles de diacilglicerol –inducidos por la hiperglucemia– se acompañan de muchas de las anomalías vasculares. Un trabajo a largo plazo reveló que el tratamiento intensivo con insulina durante las comidas no sólo se asociaba con mejor control metabólico, en términos de concentración de HbA_{1c}, sino también con retraso de las complicaciones microvasculares de la diabetes, en comparación con la terapia convencional con insulina. De hecho, se sabe que la hiperglucemia posprandial (por encima de los 180 mg/dl) predice fuertemente la aparición de nefropatía y de retinopatía. Además, la hiperglucemia posprandial parece ser un mejor indicador de arteriosclerosis comparada con la glucemia en ayunas. Por lo tanto, la administración de insulina durante las comidas (sin terapia adicional con insulina) podría ser una opción apropiada durante las primeras etapas de la enfermedad. No obstante, en la medida en que la patología progresa, es común que el paciente requiera también insulina basal.

La hipoglucemia es el efecto más temido cuando se comienza el tratamiento con insulina. En este estudio, los episodios de hipoglucemia fueron raros y nunca graves. Los tres esquemas se toleraron bien y sólo se produjo un leve aumento del peso. Aunque el nivel de satisfacción fue alto en todos los grupos, al final del estudio el 88.5% de los enfermos tratados con insulina lispro, el 83% de los que recibieron MM y el 77% de los asignados a insulina glargina prefirieron

permanecer en sus terapias. De hecho, la satisfacción fue aun mayor en los que debieron aplicarse insulina 3 veces por día, en comparación con los asignados a una única aplicación, un fenómeno que sugiere que los pacientes están más motivados por lograr el control adecuado de la glucemia. En conclusión, este estudio demuestra que 3 administraciones diarias de insulina lispro o MM durante las comidas, con ajuste según el objetivo de la glucemia posprandial permite lograr un mejor control de la HbA_{1c} en comparación con el tratamiento con insulina glargina, en dosis adecuadas como para mantener niveles apropiados de glucemia en ayunas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dat/dat049/06808001.htm

15 - Métodos Diagnósticos para la Osteomielitis en el Pie Diabético

Ertugrul M, Baktiroglu S, Salman S y colaboradores

Diabetic Medicine 23(6):649-653, Jun 2006

Las infecciones del pie y sus secuelas son unas de las complicaciones más graves y más frecuentes de la diabetes. Los pacientes diabéticos con infecciones del pie pueden presentar osteomielitis y terminar en una amputación. Diversos estudios demostraron que las infecciones del pie constituyen la causa más común de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en las personas con diabetes. La neuropatía, la enfermedad vascular y las alteraciones en la inmunidad predisponen a las infecciones del pie en este tipo de pacientes. No hay un consenso establecido para el diagnóstico de osteomielitis del pie en la diabetes.

El diagnóstico de osteomielitis en estos pacientes es difícil. Los problemas principales comprenden la diferenciación de las infecciones de partes blandas de las infecciones óseas y los trastornos óseos infecciosos de los no infecciosos. Cuando las personas diabéticas presentan una infección del pie es difícil distinguir entre osteopatía crónica, infección superficial de partes blandas y osteomielitis. Para el diagnóstico de osteomielitis, el primer enfoque es el examen clínico. No todos los individuos con diabetes e infecciones del pie tienen fiebre y es difícil diferenciar si los signos de inflamación son debidos a celulitis u osteomielitis. El tamaño y profundidad de la úlcera cutánea y el aumento de la tasa de eritrosedimentación (ERS) demostraron ser factores predictivos de osteomielitis, aunque la ERS no es específica de la osteomielitis.

Con respecto a los estudios de diagnóstico por imágenes, las alteraciones compatibles con osteomielitis no son visibles en las radiografías simples hasta 10-20 días después de la infección. El diagnóstico precoz de la osteomielitis es crucial. Por ello, la mayoría de los investigadores recomiendan la gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases junto con la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la resonancia magnética nuclear (RMN). La biopsia ósea constituye el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis, con el examen histopatológico y microbiológico.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados, la RMN y los procedimientos microbiológicos para el diagnóstico de osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos.

Participaron en el estudio 31 pacientes diabéticos con lesiones en el pie. Los individuos presentaban lesiones clínicas del pie de grado 3 o más según la clasificación de Wagner. Se determinó el tamaño (2 cm² o más) y la profundidad (2 cm o más) de la úlcera, los niveles de proteína C-reactiva (PCR), de ERS y el recuento de leucocitos. Como primera etapa de la investigación se realizó RMN (en 28 pacientes) y gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases seguida por gammagrafía con glóbulos blancos marcados con Tc^{99m}, 24 horas después (26 pacientes).

Los procedimientos diagnósticos invasivos constituyeron la segunda fase de la investigación. El examen histopatológico de los especímenes óseos, obtenidos por procedimientos quirúrgicos durante el desbridamiento o la amputación, se efectuó independientemente de la presencia de osteomielitis según los resultados de la RMN y de la gammagrafía. Además, se realizó el análisis microbiológico de todos los especímenes óseos. La combinación de gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases más gammagrafía con glóbulos blancos marcados se consideró positiva para osteomielitis si se encontró una acumulación anormal de leucocitos en una zona concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea. En cambio, los métodos se consideraron negativos para el diagnóstico de osteomielitis cuando hubo acumulación anómala de leucocitos en una zona no concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea (infección de partes blandas) o cuando no se observó acúmulo de leucocitos.

El diagnóstico microbiológico de osteomielitis se basó en la presencia de bacterias en los cultivos de tejido óseo. La sensibilidad antibiótica de los patógenos se determinó mediante la prueba de difusión en disco. El diagnóstico histopatológico de osteomielitis se basó en la presencia de osteonecrosis e infiltración con leucocitos o células inflamatorias tales como linfocitos o células plasmáticas.

En cuanto a la metodología estadística, las tasas de sensibilidad y especificidad de los análisis microbiológicos se determinaron en 31 pacientes, de la RMN en 28 y de la gammagrafía en 26. Los resultados positivos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos positivos (VP) o como falsos positivos (FP) para osteomielitis si los resultados de la biopsia fueron positivos o negativos, respectivamente; mientras que los resultados negativos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos negativos (VN) o falsos negativos (FN) si los resultados de la biopsia fueron negativos o positivos, respectivamente. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Participaron del estudio 23 hombres (74%) y 8 mujeres (26%), con una edad de 62 ± 8.8 años (40-77 años), una duración de la diabetes de 16.8 ± 8.9 años (1-35 años), una duración de la infección del pie de 3.6 ± 3.1 meses (0.5-12 meses), ERS de 87 ± 25 mm/h (37-120 mm/h), PCR de 7.17 ± 5.66 mg/dl (1-25.3 mg/dl), creatinina sérica de 121 ± 91.9 μ mol/l (62-115 μ mol/l) y un recuento de leucocitos de $11\,022 \pm 5\,131/\text{mm}^3$ (5\,020-31\,880/ mm^3). De acuerdo con la clasificación de Wagner, 11 personas (36%) presentaron lesiones en el pie de grado 3, 15 (48%) de grado 4 y 55 (16%) de grado 5. Uno de los pacientes falleció debido a shock séptico durante el período de seguimiento.

El microorganismo aislado con más frecuencia de los cultivos de tejido óseo fue *Pseudomonas aeruginosa* (33%), seguido por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) (24%) y *Acinetobacter* spp. (12%). Entre los patógenos anaerobios sólo se aisló *Peptostreptococcus* spp. (3%). En total, de los cultivos óseos se aislaron 47 microorganismos y se identificaron 1.06 patógenos por caso de osteomielitis en el 15% de los participantes.

En 24 pacientes se completó la realización de los siguientes estudios: gammagrafía con glóbulos blancos marcados, RMN y biopsia de tejido óseo. El análisis microbiológico presentó una sensibilidad del 92%, especificidad del 60%, VPP del 92% y VPN del 60%. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados tuvo una sensibilidad del 91%, especificidad del 67%, VPP del 95% y VPN del 50%. Por último, la RMN mostró una sensibilidad del 78%, especificidad del 60%, VPP del 90% y VPN del 37.5%.

Comentan los autores que en este estudio, el diagnóstico definitivo de osteomielitis se basó en el examen histopatológico de los especímenes óseos en todos los pacientes. Los resultados obtenidos demostraron que las sensibilidades y especificidades de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados (sensibilidad 91% y especificidad 67%), de la RMN

(sensibilidad 78% y especificidad 60%) y del análisis microbiológico (sensibilidad 92% y especificidad 60%) fueron similares. Las tasas de especificidad y sensibilidad de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados fueron similares a las de un metaanálisis; mientras que las correspondientes a la RMN fueron menores. La principal limitación técnica de la RMN es la resolución relativamente mala de la corteza, que puede causar algunos resultados falsos negativos en los casos de infección cortical aislada.

En los estadios tempranos de la osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos los principales agentes causales son *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.; mientras que *P. aeruginosa* es un patógeno raro. Según los investigadores el predominio de *P. aeruginosa* en este ensayo probablemente se deba a la internación prolongada y a la infección podal de larga data de los participantes. La tasa relativamente baja de bacterias anaerobias fue llamativa, aunque probablemente se debió a la alta frecuencia de desbridamiento quirúrgico lo que evitó el crecimiento de estos patógenos. Por el contrario, el 15% de los participantes tuvo infecciones polimicrobianas (1.06 patógenos por cada caso de osteomielitis).

En general, el examen microbiológico es una herramienta útil para el diagnóstico de osteomielitis en el pie diabético. Sin embargo, el análisis microbiológico por sí solo no permite diferenciar entre infección de partes blandas y osteomielitis. Debido a que la biopsia a cielo abierto es una técnica invasiva, es crucial la selección adecuada de los pacientes para este procedimiento quirúrgico. La presentación clínica y la ERS pueden guiar la selección de los enfermos. Si se presume osteomielitis por los criterios clínicos, debe obtenerse tejido óseo mediante biopsia a cielo abierto y efectuar el examen microbiológico.

En este estudio, el examen microbiológico de los especímenes de tejido óseo fue efectivo y menos costoso que la RMN y la gammagrafía para el diagnóstico de osteomielitis, pero no constituye un proceso diagnóstico definitivo. El examen histopatológico del tejido óseo es el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis. La ventaja del examen microbiológico es que es el único método que puede orientar la elección de la terapia antibiótica.

En conclusión, el examen microbiológico del tejido óseo tiene tanta utilidad como la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la RMN para el diagnóstico de osteomielitis en los pacientes con diabetes, pero es menos costoso y es el único método que puede guiar la elección del tratamiento antibiótico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06808012.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

16 - Manejo y Enfoque de la Diabetes Tipo 2 en un Modelo Computarizado

Bagust A, Evans M, Beale S y colaboradores

Pharmacoeconomics 24(Supl. 1):5-19, 2006

Aunque los modelos computarizados de metabolismo en diabetes (DBT) tienen larga historia, por lo general intentaron reproducir el metabolismo de los hidratos de carbono a corto plazo. Se crearon modelos que combinan información epidemiológica y de observación obtenida de estudios clínicos esenciales, tales como el *Diabetes Control and Complications Trial* y el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Estos nuevos modelos incorporan representaciones estáticas de factores de riesgo principales y de marcadores metabólicos, pero no resultan de gran utilidad para reflejar las tendencias de la historia natural de la enfermedad ni de las modificaciones que pueden atribuirse al tratamiento en períodos prolongados. El modelo previamente descrito por los autores –*Diabetes Decision Analysis and Complications Type 2* (DiDACT)– es un ejemplo descriptivo y epidemiológico; no obstante, no brinda información predictiva, dado que no contempla el envejecimiento de los pacientes y la progresión natural de la enfermedad. Por este motivo, los expertos decidieron desarrollar un nuevo modelo metabólico que refleje la historia natural de la DBT mellitus tipo 2 (DBT2) a lo largo de la vida mediante la formación de grupos dinámicos de factores de riesgo en combinación con diversas estrategias de tratamiento.

En este artículo, los autores describen la forma en que se configuró y ajustó este modelo matemático computarizado, cuyo objetivo principal consistió en analizar su aplicación sobre cuatro opciones tradicionales que aún hoy representan las estrategias esenciales de terapia: dieta y ejercicio, sulfonilureas, metformina e insulina.

La DBT2 es un trastorno metabólico complejo que incluye numerosas alteraciones de los mecanismos fisiológicos, algunas de las cuales se incorporaron en el modelo y otras no. La insensibilidad a la insulina y la alteración progresiva de la función de las células beta del páncreas se consideraron los defectos principales para la definición de hiperglucemia. De hecho, añaden los autores, la insensibilidad a la insulina por lo general precede a la hiperglucemia en varios años y parece ser un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en pacientes con DBT clínica y sin ella. Si bien la secreción de insulina aumenta en la medida en que se agrava la falta de sensibilidad a la insulina, la transición de tolerancia normal a intolerancia a la glucosa y a DBT2 se asocia con la declinación de la respuesta de secreción de insulina, un trastorno que continúa inclusive después del diagnóstico de la enfermedad. En el modelo se incluyen diversas variables que se relacionan en forma directa o indirecta con la insensibilidad a la insulina o con la función de las células beta, por ejemplo, la obesidad, las modificaciones en el peso corporal, la dislipidemia (fundamentalmente la que se caracteriza por una baja concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y niveles altos de triglicéridos) y la hipertensión. En cambio, otros factores, aunque muy importantes, no pudieron incorporarse en el modelo por falta de datos suficientes (control de glucemia posprandial y mediciones de función plaquetaria y endotelial).

El modelo se implementó bajo Excel 2000 y se conectó con el modelo DiDACT previamente señalado. El eje central del control de la glucemia es una adaptación de la homeostasis no lineal del modelo metabólico de homeostasis (HOMA), que representa el estado de equilibrio entre la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de las células beta del páncreas según los valores observados de glucemia en ayunas (GA) y de insulinemia. El modelo opera mediante interacciones que incluyen el peso corporal (como índice de masa corporal [IMC]), la GA, la insulinemia y la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Luego, los resultados influyen en el perfil de lípidos, en la

presión arterial (PA) sistólica y en la PA diastólica. La dependencia interactiva natural de las mediciones clínicas que se captan en el modelo HOMA genera una cascada de ajustes en otras variables que pueden confundirse con efectos independientes. Los valores del modelo se calculan cada 6 meses a partir del momento del diagnóstico, en virtud de los estudios que mostraron la estabilización que aparece después de los cambios en el estilo de vida o luego del inicio del tratamiento. El modelo genera estimaciones centrales para todas las variables en una cohorte de individuos en categorías de 5 años. Las tendencias a largo plazo en términos de sensibilidad a la insulina y función de células beta se obtuvieron de los resultados del estudio de seguimiento del *Belfast Diet Study* (BDS). Para otras relaciones se efectuaron análisis de regresión diversos con datos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) con estandarización según edad, sexo, tabaquismo y origen étnico. Se efectuaron ecuaciones separadas para individuos con DBT y sin ella, de forma tal de poder predecir, en el modelo económico, la importancia de las complicaciones macrovasculares.

El efecto de las distintas intervenciones se cuantificó en un proceso de 3 fases. Los autores señalan que algunas estrategias terapéuticas modifican la sensibilidad a la insulina (%S) o la funcionalidad de las células beta (%B) y alteran la relación entre GA/HbA_{1c} e insulina con efectos secundarios sobre el IMC y sobre la sensibilidad y la secreción de insulina. Cada intervención se representa mediante un perfil de efectos esperados según la bibliografía disponible; también se considera la influencia de cambios dietéticos sostenidos (reducción en la ingesta de hidratos de carbono y de calorías) según datos del BDS y del UKPDS.

El modelo abarcó diversas relaciones: la interacción entre HOMA y glucemia incluyó la estimación de GA e insulina; al igual que en el análisis BDS, la %S se consideró estable para individuos con DBT2 de diagnóstico reciente. De hecho, en esta investigación se constató que después de la estabilización inicial, la %B sigue una caída exponencial, con disminución de la función del 5.5% por año. En sujetos con IMC inferior a 25 kg/m² se acepta que un valor de 40% es apto para ambos parámetros, mientras que en individuos con sobrepeso (IMC de 30 a 35 kg/m²), una %S de 30% y una %B de 50% o mayor se adaptan mejor.

En la interacción de la dieta y la modificación del estilo de vida se consideraron los datos del BDS: a los 5 meses, la dieta intensiva se asocia con una reducción promedio de 4.1 mmol/l en los niveles de GA; los valores corresponden a un descenso de la HbA_{1c} del 1.6% y a una disminución del peso corporal del 9%. Asimismo, el modelo contempla cambios en la concentración de HDLc y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad similares a los observados en el UKPDS.

Las mediciones principales de lípidos y colesterol total, HDLc y triglicéridos debieron ser transformadas en forma logarítmica antes de calcular las estimaciones en coeficientes de regresión. Los expertos señalan que los niveles séricos de triglicéridos dependen de la concentración de insulina, mientras que la de HDLc se relaciona inversamente con la de triglicéridos. Por su parte, la PA se relaciona fuertemente con el exceso de peso; en el modelo, la relación derivó de datos del NHANES III.

En cuanto a la valoración de las estrategias terapéuticas, los pasos consideraron monoterapia o terapia combinada. El pasaje a tratamiento con insulina habitualmente lo determina la GA y en este modelo se aplicó la base de datos del *Newcastle Diabetes Centre* del Reino Unido, sobre 850 pacientes con DBT2 que comenzaron el tratamiento con insulina, seguidos durante 8 años. Siempre que fue posible se utilizaron los resultados del UKPDS para confirmar el ajuste de los efectos del tratamiento, aunque se prestó especial atención al agregado de fármacos por otros motivos y al cambio de terapia.

Se considera que las sulfonilureas actúan esencialmente sobre la función de las células beta; en este contexto, se seleccionó al UKPDS como la base principal de información, debido al seguimiento y al tamaño de la muestra. Un estudio

de dosis-respuesta de glimepirida sugirió que una dosis baja se asocia con las dos terceras partes del efecto máximo.

Los mecanismos de acción de metformina parecen ser diversos, entre ellos, la modulación del metabolismo hepático de la glucosa, la mejoría de la acción periférica de la insulina, la reducción de los niveles de ácidos grasos y la menor absorción intestinal de glucosa. Los experimentos con el modelo propuesto demostraron que los efectos de metformina no pueden atribuirse a la modificación principal en la sensibilidad a la insulina sino, más bien, a la reducción directa en la GA (modulación en la salida de glucosa del hígado). Dos estudios mostraron una relación lineal entre respuesta y dosis de 500 a 2 550 mg/día, por lo tanto, se utilizaron en el ajuste. Es posible que la menor eficacia en relación con las dosis más altas obedezca a mayor interrupción del tratamiento por efectos adversos gastrointestinales. Las relaciones HOMA acompañan efectos secundarios sobre la función de las células beta, mientras que la sensibilidad a la insulina no se modifica y el peso corporal se mantiene estable o sólo se reduce levemente. El modelo ajustado se validó con los resultados del UKPDS.

Se asumió que, en el modelo de ajuste, la combinación de drogas requiere datos independientes, dado que los efectos pueden no ser simplemente aditivos. Sin embargo, para algunos agentes —entre ellos, sulfonilureas y metformina—, la información es limitada. Por su parte, el ajuste del modelo en relación con la terapia con insulina se vio afectado por la falta de información acerca de la monoterapia hormonal; por lo tanto, fue necesario calcular efectos a partir de estudios en los cuales la insulina se agregó al tratamiento con hipoglucemiantes orales. El modelo HOMA estima que la insulina exógena no afecta la %S y que gran parte de la modificación en la %B puede atribuirse a efectos secundarios a partir del descenso de la GA más que por el aumento de la secreción de insulina endógena. Por motivos prácticos, los efectos del tratamiento con insulina se analizaron en intervalos de 6 meses y en relación con una dosis de 10 U por día, que se asocia con un incremento de 7.5 pmol/l en la concentración inicial de insulina y una reducción de 1.875 mmol en la GA.

El modelo metabólico produce resultados directos en relación con el control de la glucemia a largo plazo en asociación con una determinada estrategia terapéutica, con el patrón temporal de cambios inducidos por el tratamiento y con las modificaciones en el peso corporal.

El modelo simula exitosamente la progresión de la enfermedad (hiperglucemia) en el tiempo para una población de pacientes. Los resultados iniciales son bastante similares, un fenómeno que refleja el mecanismo subyacente común en el proceso evolutivo (insuficiencia de las células beta), tal como se observó en el UKPDS y otros trabajos. El modelo indica que la metformina es mejor que otras terapias, en especial cuando el tratamiento se prolonga 10 años o más a partir del momento del diagnóstico. Las diferencias en los resultados según las intervenciones se asocian con el mecanismo de acción de cada uno de los fármacos. Así, las intervenciones destinadas a modificar el estilo de vida se traducen fundamentalmente en pérdida de peso y en mejoría de la sensibilidad a la insulina y, por ende, en descenso de la HbA_{1c}. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad no se modifica. Una sulfonilurea o la administración de insulina se asocian con aumento del peso, incremento de la insensibilidad a la hormona y atenuación del efecto antihiper glucémico inicial. Debido a que el beneficio de las sulfonilureas se basa en la presencia de células beta viables, estas drogas pierden eficacia más rápidamente en el tiempo. A su vez, el modelo indica que las modificaciones estrictas en el estilo de vida (como terapia exclusiva) aumentan en aproximadamente 7 años el tiempo promedio hasta la necesidad de insulina; el agregado de un hipoglucemiante oral lo incrementa en 6 a 13 años más.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el modelo predice un incremento de la PA sistólica con el paso del tiempo que puede atribuirse a la edad. El cambio en el estilo de vida acompaña reducciones importantes y el agregado de metformina o sulfonilureas se asocia con efectos diferenciales.

La metformina induce una disminución del colesterol total pero poco cambio en el HDLc. Debido a que la insulina suprime este último, el efecto sobre la relación colesterol total:HDLc es el menos favorable en comparación con otras terapias.

Los cambios de vida reducen el riesgo relativo de enfermedad coronaria en aproximadamente un 30% respecto de la falta de tratamiento; el agregado de intervenciones contra la hiperglucemia se asocia con un descenso adicional del 11% al 16%. En este contexto, la metformina parece ser superior a las sulfonilureas o a la insulina en dosis bajas, en especial a mediano o largo plazo.

En el modelo se evaluaron diversas opciones de terapia, con distintos patrones de titulación de dosis. Asimismo, se compararon 2 objetivos en términos de control de la glucemia: HbA_{1c} de 8% y de 7.5%.

Según los autores, el modelo propuesto es novedoso porque utiliza información acerca de la evolución de la DBT2 a largo plazo expresada en variables metabólicas con el objetivo de reflejar la influencia de las diversas estrategias de tratamiento disponibles en la actualidad, destinadas en cierta manera a modificar la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Si bien el modelo no desarrolla estimaciones de evolución en la salud (una función de modelos epidemiológicos y económicos), al no limitarse a aspectos del control de la glucemia permite evaluar la influencia de las intervenciones sobre múltiples trastornos que se observan con frecuencia en pacientes con DBT2, entre ellos, hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad.

La mayor información derivó de poblaciones de raza blanca en países desarrollados; por lo tanto, la aplicabilidad del modelo a otras comunidades debe ser evaluada con mayor precisión. El modelo funciona bajo la presunción principal de que la sensibilidad a la insulina es un parámetro relativamente estable después del diagnóstico y que la progresión de la enfermedad obedece esencialmente a la pérdida de la función de las células beta del páncreas.

Las políticas en salud deberían contemplar modelos integrados de efectos de tratamientos; el modelo que se considera en esta oportunidad enfatiza en la idea más vigente de que la intervención precoz y eficaz destinada a lograr un control óptimo de la glucemia se asocia con beneficios considerables en términos de salud y que se refleja en una reducción importante de los costos a largo plazo. En un futuro, además, deberán analizarse de manera integrada los efectos de la terapia hipoglucemiante en combinación con los de otros tratamientos frecuentes en pacientes con DBT2, concluyen los expertos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06601002.htm

 + Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.