



Departamento de Medicina Interna

“ Eficacia y factibilidad clínica de una estrategia de tratamiento con insulina basal autoadministrado versus un ajuste supervisado de la alimentación en individuos con diabetes mellitus tipo 2 con falla del control glucémico al tratamiento convencional con hipoglucemiantes orales .”

Para obtener el grado de especialidad en Medicina Interna por

Dra. Rosa María Hernández Silva

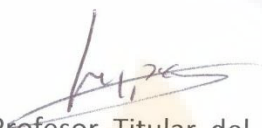
Asesor Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes

Aguascalientes, Aguascalientes a 24 de mayo del 2012


AUTORIZACION DE IMPRESIÓN



Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes. Asesor de Tesis



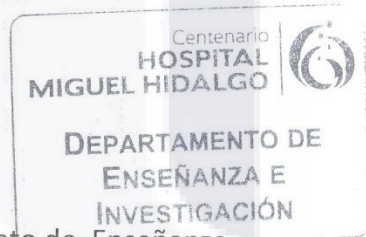
Dr. Hugo Pérez Cano. Profesor Titular del curso de especialización de
Medicina Interna



Dra. Gabriela Ramírez Morales. Jefe del Servicio de Medicina Interna



Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman. Jefe del Departamento de Enseñanza



Aguascalientes, Ags, a 17 de mayo del 2012



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ROSA MARÍA HERNÁNDEZ SILVA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

"EFICACIA Y FACTIBILIDAD CLÍNICA DE UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO CON INSULINA BASAL AUTOADMINISTRADO VERSUS UN AJUSTE SUPERVISADO DE LA ALIMENTACIÓN EN INDIVIDUOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON FALLA DEL CONTROL GLUCÉMICO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES."

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"

Aguascalientes, Ags., 14 de Mayo de 2012.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

RESUMEN

Este estudio diseñado, realizado y financiado por los investigadores analiza la eficacia y la factibilidad de un esquema de insulina basal autoadministrado por los pacientes, y la compara con una estrategia de alimentación con supervisión estricta en individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) con descontrol glucémico.

Es un estudio unicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres meses de duración en el que se incluyeron individuos con DM 2 bajo tratamiento con combinación de hipoglucemiantes orales con una hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 7.5\%$ asignados al grupo de insulina basal (n= 25) Glargina o NPH con esquema de ajuste de dosis autoadministrado por los pacientes, o bien al grupo de alimentación supervisada por un grupo de nutriólogas (n=24). Se analizaron los cambios en HbA1c, glucosa pre y postprandial, cambio de peso, lípidos y eventos de hipoglucemia; todos los participantes incluidos completaron el estudio de acuerdo al protocolo.

El grupo con insulina basal mostró una mayor reducción de la HbA1C que el grupo con alimentación supervisada (-1.5% y -0.5% , respectivamente; $p < 0.001$). Una mayor proporción de participantes alcanzó un nivel de HbA1c $< 7.5\%$ en el grupo con insulina basal (51.6% vs 30.0% ; $p = 0.04$). El grupo con insulina basal tuvo al final del estudio valores de glucosa pre y postprandial significativamente menores que los observados en el grupo con alimentación. Se observaron cambios favorables en el perfil de lípidos en ambos grupos. Este estudio muestra que es factible la aplicación de un esquema de insulina basal autoajustado con un mayor impacto sobre variables clínicas que una estrategia basada en la intensificación y supervisión de la alimentación.

ÍNDICE DEL CONTENIDO

1. RESUMEN..... i

2. INTRODUCCIÓN..... 1

3. OBJETIVOS..... 13

4. METODOLOGÍA..... 14

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN..... 15

6. DURACIÓN DEL ESTUDIO Y VISITAS PRESENCIALES..... 16

7. PROCEDIMIENTOS GRUPO INSULINA Y GRUPO DIETA..... 17

8. RESULTADOS.....18

9. DISCUSIÓN..... 26

10. CONCLUSIONES..... 31

11. GLOSARIO.....33

12..BIBLIOGRAFÍA.....34

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de prevalencia mundial en aumento, que surge a consecuencia de una producción insuficiente de insulina por el páncreas, una resistencia a su acción en los diferentes tejidos del cuerpo, o a ambas cosas, lo que resulta en un metabolismo alterado de carbohidratos y lípidos, caracterizado por hiperglucemia persistente y otras anormalidades bioquímicas que finalmente producen alteración microvascular generalizada, con afección principal de la vasculatura de la retina, glomérulo y nervio periférico ; así mismo hay una aceleración de la enfermedad macrovascular de tipo aterosclerótico que afecta a las arterias que nutren al miocardio, cerebro y extremidades inferiores¹

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma mas frecuente de la enfermedad, constituyendo hasta el 90% de los casos, con un estimado de prevalencia de mas de 300 millones de personas a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud del año 2004.² En la actualidad se sabe que la DM2 tiene una predisposición genética en personas expuestas a una serie de influencias ambientales que precipitan el desarrollo de la enfermedad clínica.

El diagnóstico de la diabetes se basa en a) determinación de glucosa plasmática de ayuno > 126 mg/dl b) niveles de glucosa plasmática > 200 mg/dl dos horas después de una carga de glucosa oral de 75 grs , c) glucosa plasmática en determinación casual mayor de 200 mg/dl aunado a síntomas sugestivos de diabetes³, y recientemente se agregó la determinación de hemoglobina glucosilada > 6.5 %, en condiciones que no contraindiquen su uso (hemoglobinopatías, anemia hemolítica, malaria crónica, hemorragia importante o transfusiones) y con pruebas de laboratorio estandarizadas⁴; éstos criterios se basan en los umbrales que se estiman para las complicaciones de la diabetes, principalmente la retinopatía.

La diabetes es en el momento actual la principal causa de ceguera de nuevo diagnóstico en personas de 20 a 74 años así como la principal causa de insuficiencia renal terminal. Las personas con diabetes mellitus forman el grupo de pacientes en expansión más rápida que requiere diálisis y trasplante renal.

Más del 60% - 70% de los pacientes con diabetes sufren alguna forma de neuropatía como la polineuropatía distal simétrica (PNDS), mononeuropatías y diferentes tipos de neuropatías del sistema nervioso autónomo que son causa de disfunción eréctil, incontinencia urinaria, gastroparesia y diarrea nocturna.

La aterosclerosis acelerada de las extremidades inferiores junto con la neuropatía hace que la diabetes sea responsable de más del 60 % de todas las amputaciones no traumáticas en Estados Unidos. El riesgo de complicaciones de tipo cardiovascular aumenta dos a seis veces en personas afectas de diabetes y globalmente la esperanza de vida es 7 a 10 años inferior al de las personas que no padecen la enfermedad debido al aumento de la mortalidad inherente a las complicaciones de la diabetes ⁵.

Los estudios prospectivos amplios ponen de manifiesto una estrecha relación entre la glucemia y las complicaciones por microangiopatía tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2. Existe una relación continua, aunque no lineal, entre la glucemia y el desarrollo y progresión de estas complicaciones. El estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) fue diseñado como un estudio controlado, multicéntrico, para evaluar diferentes modalidades terapéuticas de control glucémico en personas con DM2 recién diagnosticadas. El estudio demostró que el control estricto de la glucosa reduce el riesgo de complicaciones asociadas a la DM2.

Durante el período que duró el estudio, en promedio 10 años, los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento intensivo, mantuvieron un nivel de HbA1C de

0.9% menor que el grupo control con tratamiento convencional. No se observaron diferencias en el tratamiento intensivo con sulfonilureas o insulina. Ambas fueron igualmente efectivas para disminuir la HbA1C, y lograron una reducción similar del riesgo de complicaciones comparado con el tratamiento convencional.

Mientras que el estudio UKPDS proporcionó evidencia clínica sólida de la efectividad del control estricto de la glucosa plasmática para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones por la DM2, también establece un importante reto terapéutico ya que obtener y mantener una meta de tratamiento de HbA1C < 7% es difícil de lograr en la mayoría de los pacientes y se acompaña de una mayor probabilidad de aumento de peso y eventos de hipoglucemia.

A partir de diferentes estudios se ha calculado que por cada 1% en la reducción de la HbA1C se puede obtener una disminución en complicaciones micro y macrovasculares relacionados con la diabetes mellitus en un rango de 20% a 42%. De acuerdo a los datos actuales la mayoría de las personas con DM2 recibe tratamiento que no logra las metas de control recomendadas. Aproximadamente 60% a 70% de las personas se encuentran con valores de HbA1C mayores a 7%, y 40% a 50% por arriba de 8%.

De acuerdo a los datos derivados del estudio UKPDS , al momento del diagnóstico clínico de la DM2 hay una pérdida de aproximadamente un 50% de la función de la célula beta; e independientemente del manejo hipoglucemiante utilizado se observa un aumento gradual de la concentración de HbA1C, que se ha interpretado como un deterioro de la función de la célula beta, siendo ésta la causa de la falla secundaria al tratamiento con hipoglucemiantes orales que se observa a lo largo del tiempo, dado que más del 50% de los pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales presentan falla en las metas de control glucémico a los 6 años de iniciado el mismo⁶. En nuestro país el promedio de tiempo de diagnóstico de DM2 es de 8.2 años y cerca del 80% reciben únicamente medicamentos orales como tratamiento.

La comprensión actual de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 nos indica que debemos intervenir en etapas mas tempranas de la enfermedad con medicamentos que incidan sobre las alteraciones etiopatogénicas de la DM2. Las modificaciones de la alimentación y el ejercicio han sido tradicionalmente las estrategias terapéuticas de primera línea en la DM2 y si bien las modificaciones drásticas en el estilo de vida pueden resultar en importantes reducciones de los

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

niveles de glucosa, los cambios son difíciles de mantener y, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, tal vez resulten exageradas las expectativas de médicos y pacientes, acerca de lo que se puede lograr razonablemente con dieta y ejercicio.

Desde 1995 se cuenta con varios grupos de medicamentos orales para el tratamiento de la DM2 que actúan independientemente sobre distintos mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la diabetes mellitus: secretagogos como las sulfonilureas y glinidas ; sensibilizadores a la insulina como la metformina y las glitazonas ; e inhibidores de la α -glucosidasa. Aunque cada uno de ellos ha demostrado ser capaz de reducir las concentraciones de glucosa y HbA1C en sangre, las reducciones que se logran con cada uno de ellos por separado son modestas y la proporción de personas con DM2 que logran las metas de control sólo con éstos medicamentos aun son la minoría⁷.

Recientemente se han incorporado 2 nuevos grupos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus : los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4, los cuales actúan sobre la vía de señalización de GLP-1 (efecto incretina) para la secreción de insulina; así como también los análogos de amilina (pramlintida), que actúan a nivel cerebral promoviendo la saciedad y retardando el vaciamiento gástrico.

El papel preciso de estas terapias en el manejo de la diabetes mellitus no ha sido establecido, ya que el costo, modesta eficacia ($< 1\%$ reducción HbA1C), y seguridad incierta a largo plazo continúan siendo barreras para su uso.

La insulina es un componente integral en el tratamiento de la DM en cualquiera de sus presentaciones clínicas. Se dispone de la insulina para uso médico desde hace más de 90 años, es el hipoglucemiante con mayor experiencia clínica, y es la terapia más eficaz para reducir la glucosa, ya que puede reducir cualquier nivel elevado de HbA1C, y no hay una dosis máxima más allá de la cual no ocurra un efecto terapéutico; sin embargo su uso clínico se encuentra muy por debajo de la frecuencia deseada⁸. En nuestro país es probable que menos del 15% de la población con DM2 reciba insulina.

Se ha estimado que, en un período de 24 hrs, el 50% de toda la insulina secretada por el páncreas se segrega en condiciones basales, y el resto en respuesta a las comidas. Después de la ingesta de alimento se observa una respuesta bifásica, que consiste en un pico temprano, durante el cual la secreción de insulina aumenta hasta 5 veces los niveles basales, y una segunda fase en la que el pico de secreción es más lento. El defecto en la célula beta en pacientes con DM2 se caracteriza por ausencia de la primera fase y una segunda fase de secreción reducida.

El tratamiento con insulina en pacientes con DM2 esta encaminado a suplementar la producción endógena de insulina tanto en el estado basal para modular la producción hepática de glucosa, como en el estado postprandial, en el cual un aumento en la producción de insulina normalmente facilita la entrada de glucosa en el músculo y la grasa para su almacenamiento y metabolismo .

Los avances más importantes en el área de la insulina han sido la producción de la insulina humana (recombinante) y la síntesis de análogos de insulina. Estos últimos se concentraron inicialmente en insulina de acción corta, sin embargo en la actualidad se dispone de 2 tipos de análogos de insulina de acción prolongada: glargina y detemir, las cuales proporcionan la posibilidad de lograr clínicamente un nivel basal de insulina, con muy bajo riesgo de hipoglucemia. La introducción del concepto de insulina basal ha permitido diversificar y simplificar los sistemas de tratamiento de DM que incluyen insulina, y han logrado como lo muestran diversos estudios controlados, mejorar el control glucémico, y han aumentado la proporción de individuos con DM que alcanzan las metas de control recomendadas.

A pesar de la extensa investigación de laboratorio, clínica, observacional y experimental, que se lleva a cabo en todo el mundo , de la determinación precisa de la fisiopatología

de la hiperglucemia en el daño micro y macrovascular, y de la disponibilidad de múltiples tratamientos al alcance de casi cualquier persona, para la prevención y control de la enfermedad, la mayoría de los pacientes fallan para alcanzar las metas de control glucémico; ésto a nivel mundial.

La razón de éste pobre control glucémico en los pacientes se debe en parte al enfoque terapéutico que espera el fracaso del tratamiento actual, antes de intensificar éste mismo tratamiento (inercia terapéutica), en algunos el tratamiento no se modifica en ausencia de síntomas significativos, aún en presencia de evidencia bioquímica (HbA1C) de falla al tratamiento y en otros casos existe temor desproporcionado a efectos adversos del tratamiento como la hipoglucemia, el aumento de peso y el temor a las agujas.

En nuestro país las características y la proporción de individuos con DM2 que se encuentran dentro de los límites recomendados para HbA1C, tensión arterial y lípidos han sido informados a partir de datos de personas institucionalizadas o de encuestas nacionales o regionales. En el estudio de Aguilar-Salinas y colaboradores⁹ se informó de las características clínicas generales de pacientes con DM2 a partir de la información de la encuesta nacional de salud del año 2000. El informe resalta el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pobre desempeño general en lo que respecta al control de las principales variables clínicas y factores de riesgo modificables. El 50% de los pacientes con DM2 presentaban hipertensión arterial, y sólo en el 30% de los que tenían tratamiento sus cifras de tensión arterial eran iguales o menores de 140/90 mmHg. El promedio del nivel de glucosa capilar de ayuno era 189 mg/dl y de 244 mg/dl de glucemia capilar en determinación casual. El 63% tenía niveles de glucosa superiores a los recomendados y solamente el 4.6% del total recibía insulina como parte de su tratamiento. Alrededor del 40% de los encuestados tuvieron una determinación positiva de microalbuminuria mediante tira reactiva. La publicación no muestra datos sobre HbA1C ni de los niveles de lípidos.

Diferentes estudios clínicos aleatorizados que han investigado en individuos con DM2, el efecto del tratamiento intensivo en uno de los factores de riesgo de forma aislada, han mostrado beneficios en términos de reducción de la aparición o progresión de complicaciones micro y macrovasculares. Estos resultados han dado lugar a la aparición de guías generales de diferentes organismos internacionales de salud, particularmente en el área de la diabetes mellitus, que recomiendan un abordaje de tratamiento multifactorial intensivo.

En enero del 2003 se publicaron los resultados del estudio STENO 2 , con un seguimiento de 7.8 años en un grupo de 80 individuos con DM2 . En este estudio se evaluó el resultado de un enfoque de tratamiento multifactorial sobre eventos macrovasculares como infarto al miocardio, evento vascular cerebral, revascularización coronaria y amputaciones en un grupo de individuos con DM2 y microalbuminuria. Se trató de un estudio controlado en el que se trataron de lograr metas de control específicas de HbA1C , presión arterial y niveles de lípidos, mediante una intervención farmacológica y conducta escalonada. Los resultados mostraron una reducción del 50% del riesgo cardiovascular y de complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo por objetivos¹⁰, y el seguimiento observacional a 13.3 años mostró una disminución de la mortalidad general y por causas cardiovasculares en dicho grupo¹¹.

Tanto la hiperglucemia como la dislipidemia inducida por la resistencia a la insulina parecen jugar un papel importante en la fisiopatología de las complicaciones macrovasculares.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Es por esto que resulta necesaria la intensificación del tratamiento de la diabetes en etapas tempranas de la enfermedad, con el uso de insulina, para mejorar las modestas reducciones en los niveles de glucosa que se obtienen con los hipoglucemiantes orales, y dado también los efectos extragluécicos favorables de la insulina tales como la disminución de los niveles de colesterol y los triglicéridos, lo cual incide sobre los otros factores de riesgo cardiovascular presentes en la DM. Mas aún los estándares de tratamiento médico de la ADA del año 2012 establecen que la insulina se debe considerar como el tratamiento inicial, con o sin la adición de otros agentes, para los pacientes con DM2 de nuevo diagnóstico que tienen niveles elevados de glucosa o HbA1C , y/o están muy sintomáticos

Es por esto necesario un enfoque de tratamiento de la diabetes mellitus en el que los pacientes tengan una participación más activa y mayor compromiso en la toma de decisiones , ésto a través de la educación acerca de su enfermedad. Se ha demostrado que cuando los pacientes reciben educación respecto al control de su glucosa son mas adherentes al tratamiento y alcanzan un mejor nivel de control, así como también disminuyen los costos del tratamiento.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia en términos de cambios absolutos y relativos de HbA1C al añadir un esquema de insulina basal en comparación con una estrategia de alimentación vigilada en personas con DM2 que no han respondido adecuadamente a un tratamiento estándar de estilo de vida e hipoglucemiantes orales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la factibilidad de implementar un esquema de insulina basal con ajustes de dosis periódicos realizados por el propio paciente.
2. Analizar el impacto de los dos esquemas de tratamiento en la glucosa de ayuno y la glucosa pre y posprandial.
3. Comparar los cambios en el peso y niveles de lípidos séricos de las dos estrategias de tratamiento.

METODOLOGÍA

- Estudio abierto, unicéntrico, paralelo, aleatorizado y comparativo de las dos modalidades de tratamiento para la mejora del control glucémico, en individuos con DM2 con tratamiento previo insuficiente.
- Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente antes de iniciar cualquier procedimiento en el estudio.
- Se les proporcionó a los pacientes el material necesario para realizar los procedimientos del estudio.
- El estudio fue diseñado, financiado y ejecutado por los investigadores.

Cálculo de la muestra (comparación de media / no pareada)

Nivel de significancia ($\alpha = 0.05$)

Poder del estudio 80% ($1 - \beta$)

Diferencia a demostrar 0.8 % (HbA1C)

DE de la variable (HbA1C) 1.5

n = 23 participantes en cada brazo

Criterios de inclusión

- Mujer u hombre mayor de 18 años de edad
- Consentimiento informado otorgado por el participante
- Pacientes con DM2 vírgenes al tratamiento con insulina con falla secundaria al tratamiento con hipoglucemiantes orales en combinación (dosis máximas y estables por al menos 3 meses)
- HbA1C mayor a 7.5% y menor a 11%

Criterios de exclusión

- DM tipo 1 u otras formas de diabetes asociadas a factores secundarios.
- Mujeres embarazadas
- Presencia de etapas avanzadas de complicaciones por diabetes mellitus (retinopatía proliferativa, CCr < 60 ml/min, creatinina sérica > 2.0 mg/dl)
- Enfermedad gastrointestinal grave o muy sintomática , incluyendo enteropatía asociada a neuropatía autonómica
- Uso de esteroides
- Pérdida de peso de mas de 10 kgs en los últimos 6 meses
- Personas hospitalizadas , o que tuvieran programada una cirugía mayor en los 3 meses posteriores al inicio del estudio

Duración del estudio y visitas presenciales

- El estudio tuvo una duración total de 3 meses, con un periodo previo de selección de 2 semanas, posterior al cual se realizó una distribución de los pacientes en forma aleatoria en cada uno de los grupos.
- Se registraban por el propio paciente los niveles de glucosa plasmática de ayuno en forma diaria, y de los 7 puntos (preprandial, posprandial y antes de dormir) durante 3 días en las semanas 0, 4 y 12.
- Se realizaron determinaciones clínicas y bioquímicas incluyendo : peso, niveles de presión arterial, HbA1C, creatinina plasmática y perfil de lípidos, al inicio y final del estudio en todos los pacientes.
- Se realizaron visitas de seguimiento presenciales con entrevista médica o nutricional dependiendo del brazo de estudio en las semanas 1, 2, 4, 6, 8 y 12, durante las cuales se supervisaban los valores glucosa plasmática de ayuno, peso, presión arterial y evaluación de las determinaciones de los 7 puntos a lo largo del día cuando correspondía.
- Los pacientes también registraban en su diario posibles episodios de hipoglucemia sintomática y la medición de la glucosa plasmática en ese momento, y debían informar también de la presencia de eventos adversos distintos a la hipoglucemia.
- Se mantuvo comunicación constante vía telefónica en caso de presentarse cualquier eventualidad o dudas por parte de los pacientes.

Procedimientos en el grupo con insulina

Se utilizó insulina humana NPH o insulina glargina como insulina basal, iniciando con una sola administración al día por la noche. La dosis de inicio fue de 10 unidades, o calculando 0.2 unidades por kg de peso, y se realizaba la titulación de la misma por el paciente cada 4to. día, con el siguiente algoritmo:

Glucosa de ayuno menor de 80 mg/dl o síntomas de hipoglucemia: disminuir 2 unidades

Glucosa de ayuno entre 80 mg/dl y 119 mg/dl: sin cambio en la dosis de insulina previa

Glucosa de ayuno entre 120 mg/dl y 139 mg/dl: incrementar en 2 unidades la dosis

Glucosa de ayuno mayor a 140 mg/dl: incrementar 4 unidades la insulina basal previa

Procedimientos en el grupo con dieta supervisada

Se realizó una evaluación, orientación y reforzamiento nutricional por parte de nutriólogos al inicio y en cada una de las visitas de seguimiento, con recordatorios de alimentación de 24 hrs las semanas 1 y 2, y de 3 días las semanas 4 y 6, para verificar el apego a dichas recomendaciones, las cuales se basaron en las emitidas por la ADA, con restricción de 500 a 800 calorías de acuerdo al peso, y la siguiente composición:

Carbohidratos
Grasas

60-70%
10-20%

Proteínas **15-20%**
Grasas saturadas **< 7%**

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 49 pacientes divididos en los dos grupos de estudio, todos con características clínicas similares, 66% fueron mujeres y 34% hombres, con una edad promedio de 53 años, y tiempo promedio de diagnóstico de la enfermedad de 6 años, quienes tenían mas de 3 meses en tratamiento con hipoglucemiantes orales, en combinación y a dosis máximas, sin lograr alcanzar las metas de tratamiento recomendadas, con un promedio de HbA1C de 9%. Se encontró además que otras variables de importancia como el peso, perfil de lípidos y cifras de tensión arterial tampoco fueron diferentes entre ambos grupos, como se muestra en el cuadro 1.

variable	insulina	dieta	p
N	25	24	
Edad (a)	52.9 +/- 8.3	53.6 +/- 9.3	ns
Tiempo DM	6.3 +/- 1.6	5.9 +/- 1.8	ns
Peso (kg)	73.7 +/- 10	70.4 +/- 11	ns
HbA1c %	9.1 +/- 0.8	8.9 +/- 1.0	ns
CT (mg/dl)	203.1 +/- 33	202.0 +/- 41	ns
TG (mg/dl)	281 +/- 157	185 +/- 67	ns
HDL (mg/dl)	44.2 +/- 9.4	52.9 +/- 11.9	ns
TAS (mmHg)	129.6 +/- 12	127.4 +/- 11	ns
TAD (mmHg)	81.4 +/- 7.4	80.9 +/- 7.6	ns

Cuadro 1.- características clínicas generales en ambos grupos al inicio del estudio.

El 100% de los pacientes incluidos en ambos grupos completaron el período de intervención de 12 semanas y todos los procedimientos llevados a cabo durante el mismo. Observándose en el grupo tratado con dieta una disminución significativa en la cantidad de calorías ingeridas. En el grupo tratado con insulina se observó un aumento leve en la cantidad de calorías consumidas, el cual no fue significativo, así como un aumento importante en la dosis de insulina utilizada hacia el final del estudio, como se muestra en los cuadros 2 y 3.

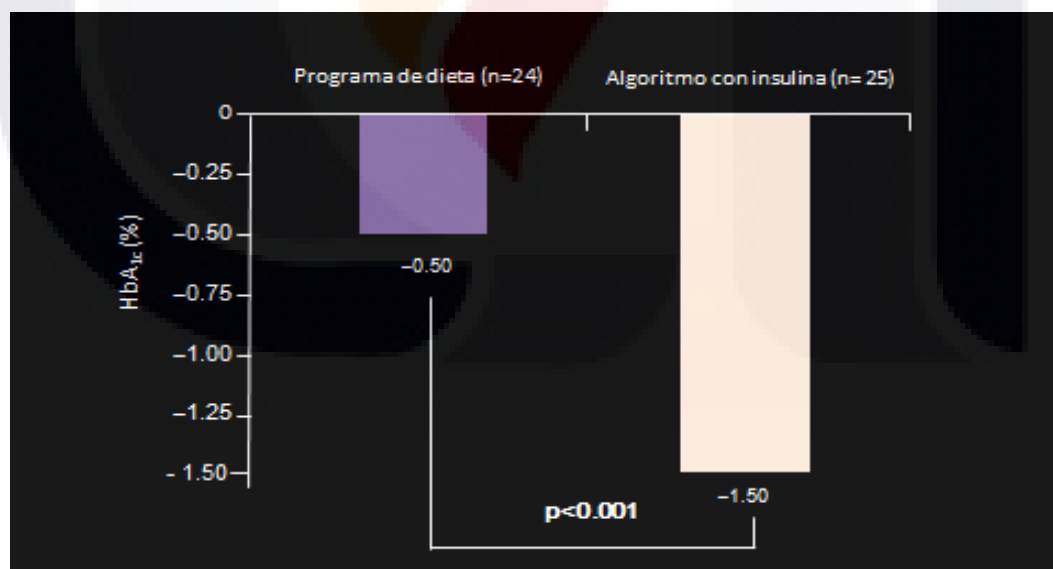
Variable	valor inicial	valor final	p
Energía (kcal)	1434.4	1153.1	0.006
Carbohidratos (%)	56.6	61	ns
Proteínas (%)	18.1	17.3	ns
Lípidos (%)	23.9	22.9	ns
Comidas (#)	3.6	4.5	0.05
Grasa corporal (%)	36.5	35.6	0.06

Cuadro 2.- Cambios en las variables terapéuticas en el grupo con dieta supervisada

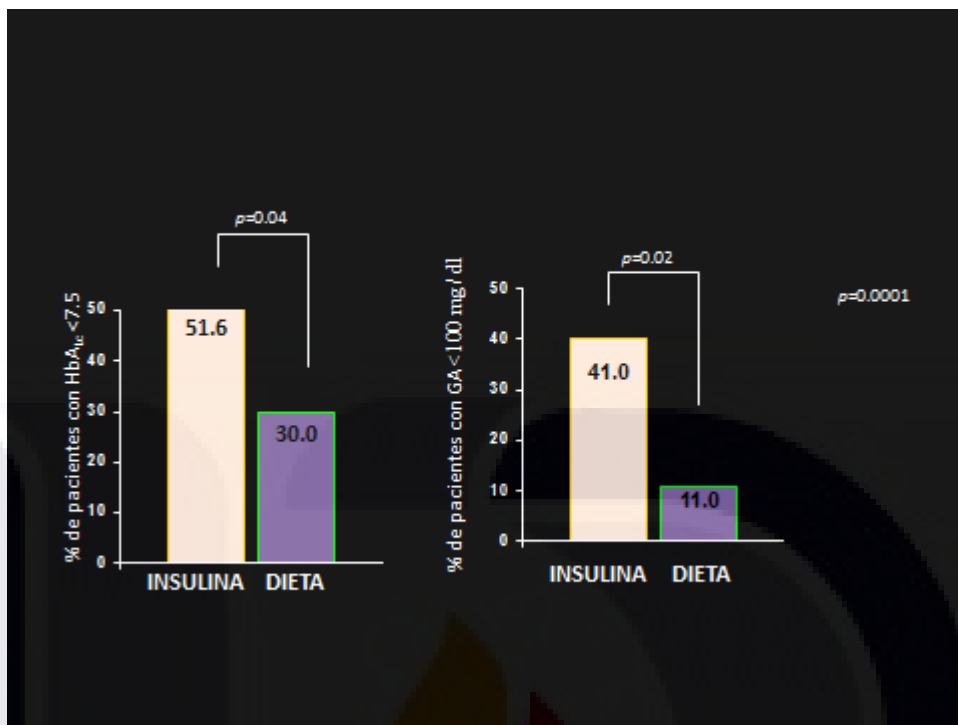
Variable	valor inicial	valor final	p
Energía (kcal)	1497.4	1520.9	ns
Dosis de insulina	14 +/- 1.8	48.7 +/- 14.7	0.005
Comidas (#)	3.3	4.8	0.05

Cuadro 3.- Cambios en las variables terapéuticas en el grupo con insulina

El objetivo principal del estudio fue determinar el cambio en relación a la HbA1C que es considerado por los organismos internacionales como una de las principales metas de control de la enfermedad y que se sugiere sea $< 6.5 - 7.5 \%$, arriba de lo cual se recomienda implementar cambios en la estrategia terapéutica empleada. En nuestro estudio se observó que hubo una disminución de la HbA1C en el grupo con insulina 3 veces mayor al observado en el grupo con dieta supervisada, (valor absoluto de HbA1C -1.5% y -0.5% , respectivamente; $p < 0.001$), así mismo en términos de porcentaje de pacientes tratados se observó también una reducción significativamente mayor en el grupo tratado con insulina, donde hasta el 51.6% de los pacientes alcanzó la meta de control de HbA1C $< 7.5\%$, gráficas 1 a y 1 b.

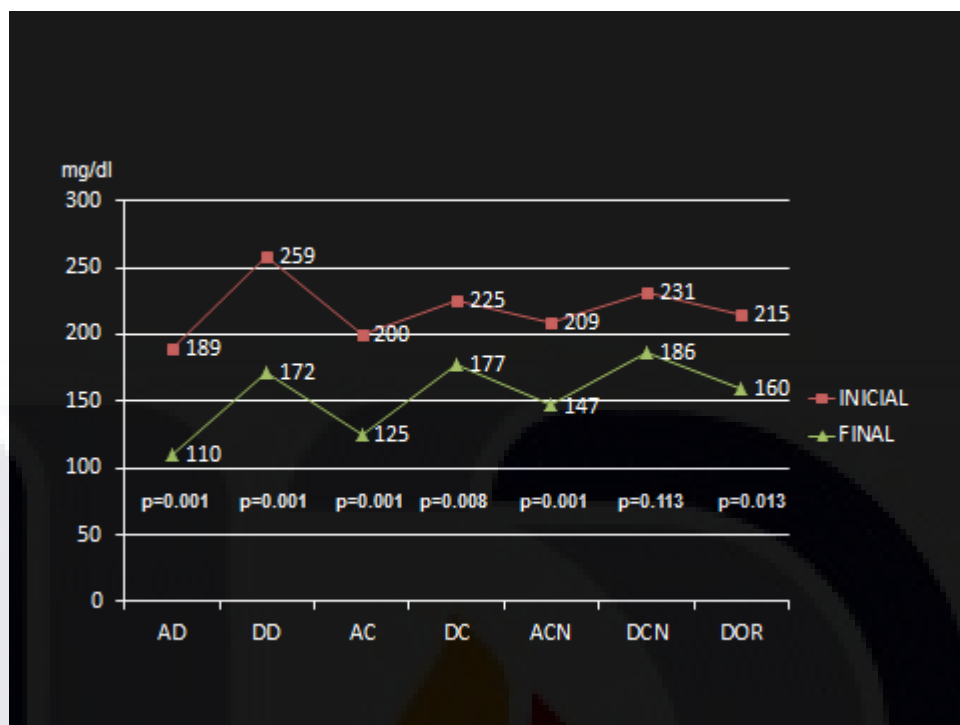


Gráfica 1a . Reducción en HbA1C significativamente mayor con algoritmo de insulina titulado por paciente que con el programa de dieta supervisado por nutriólogo .

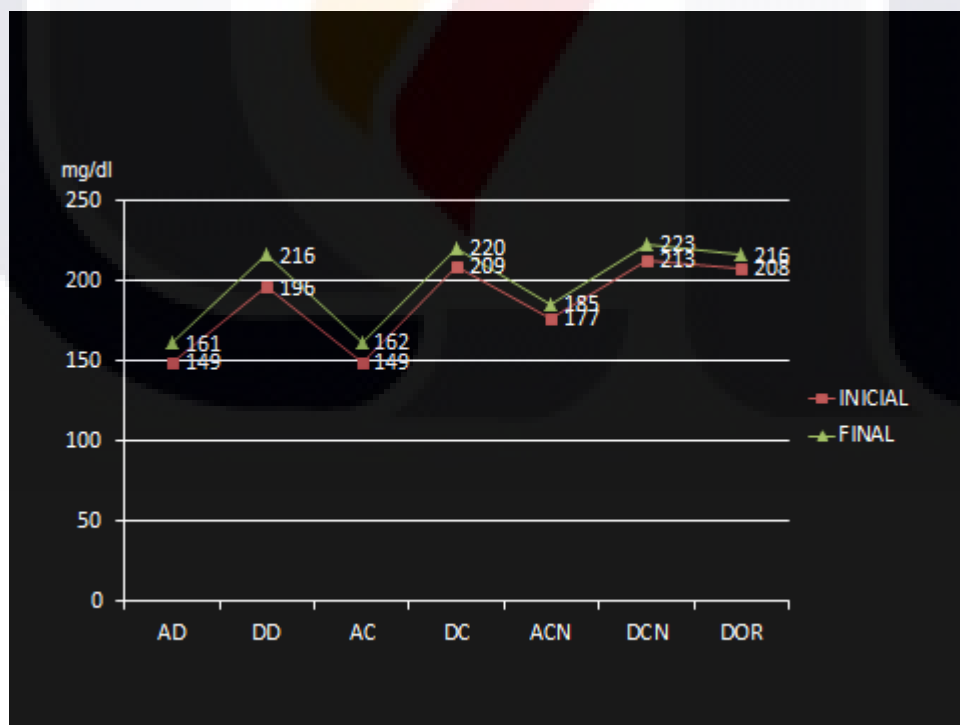


Gráfica 1b. Porcentaje de pacientes en control de HbA1C y glucosa plasmática de ayuno

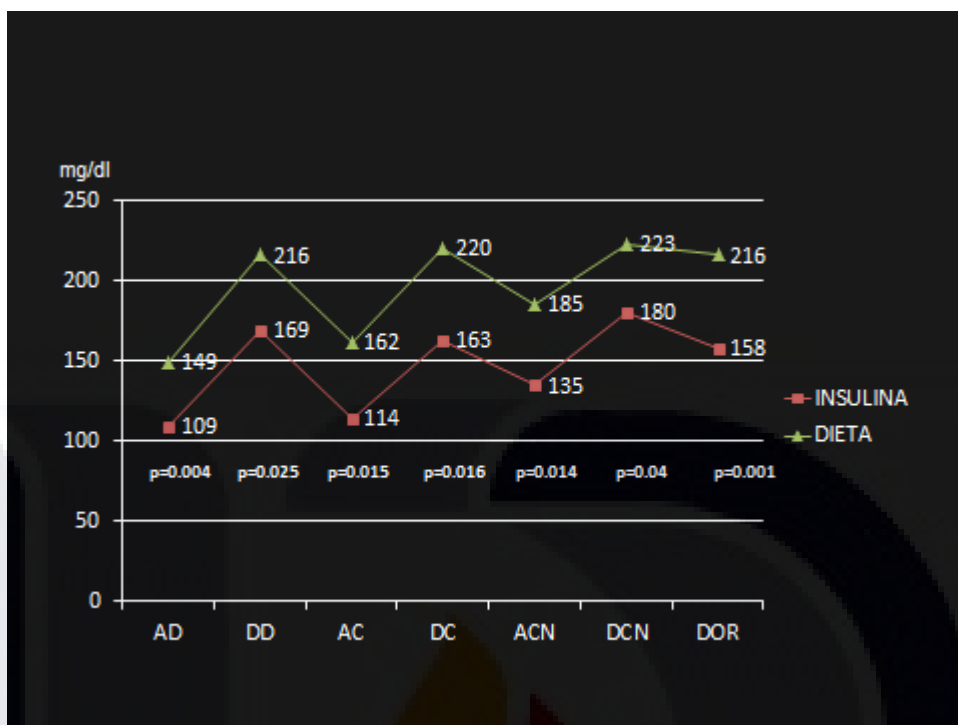
Otro de los objetivos del estudio fue determinar el cambio en los valores de glucosa de ayuno, pre y postprandial entre ambos grupos, ya que las variaciones en los niveles de glucosa a lo largo del día contribuyen en forma importante al valor incrementado de HbA1C que presentan los pacientes, aún y cuando la glucosa de ayuno se encuentre dentro de las metas de control, recomendándose en éstos casos implementar medidas terapéuticas que ayuden al control de la glucosa posprandial. En nuestro estudio se observó una disminución estadísticamente significativa tanto en los valores de glucosa plasmática de ayuno, pre y posprandial en el grupo de pacientes tratados con insulina, en comparación con el grupo tratado con dieta supervisada, en el que los valores casi no variaron entre el inicio y el final del estudio, gráficas 2, 3 y 4



Gráfica 2. Determinaciones de la glucosa capilar preprandial y posprandial al inicio y al final del estudio en el grupo tratado con insulina.

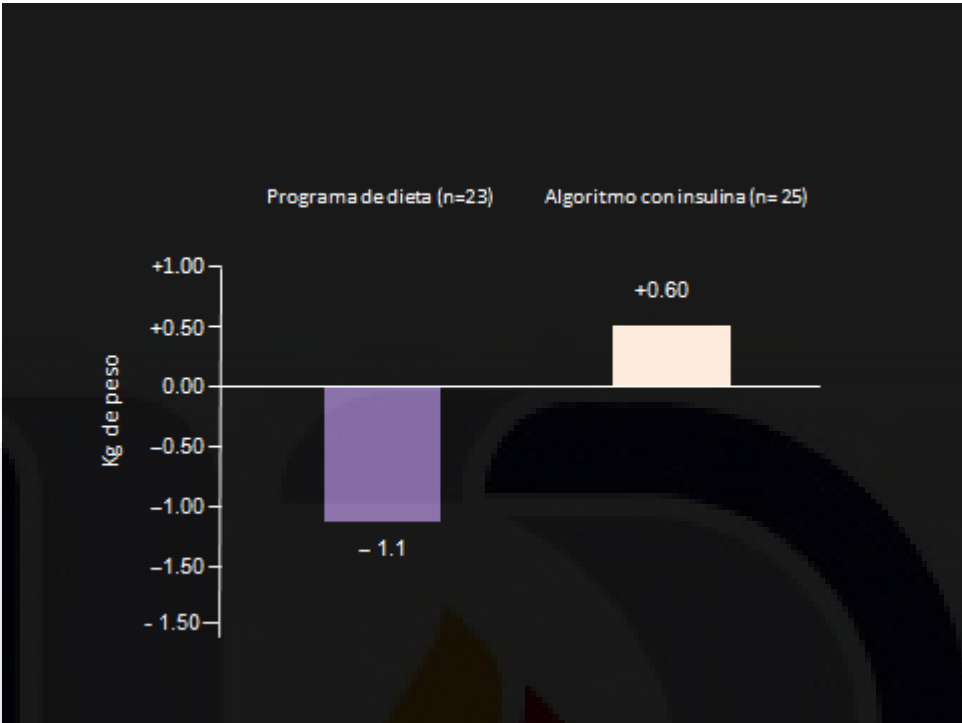


Gráfica 3. Determinaciones de glucosa capilar preprandial y postprandial al inicio y al final del estudio en el grupo con dieta supervisada.



Gráfica 4. Comparación de la glucosa capilar preprandial y postprandial al final del estudio en ambos grupos de tratamiento.

Otros puntos importantes a evaluar fueron el peso , ya que el incremento de éste a consecuencia de los medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes mellitus podría incrementar los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. En nuestro estudio se observó una disminución de 1.1 kg en promedio en el grupo tratado con dieta, mientras que en el grupo tratado con insulina hubo un incremento de 0.6 kg, siendo esta diferencia no significativa. En cuanto al perfil de lípidos se observaron cambios favorables en ambos grupos, ya que ambas estrategias disminuyeron los niveles de colesterol y triglicéridos; no siendo éstas diferencias estadísticamente significativas, como se observa en las gráficas 5 y 6 .



Gráfica 5. Impacto sobre el peso corporal de ambas modalidades de tratamiento.

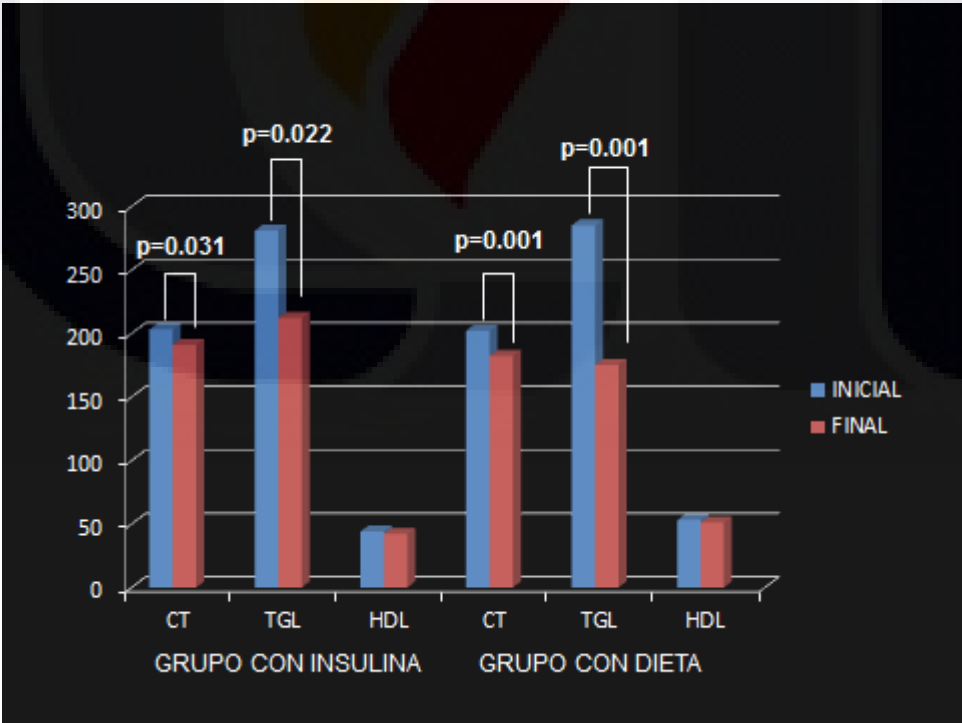


Figura 6. Efecto de ambos tratamientos sobre los lípidos séricos

La tasa de hipoglucemias sintomáticas definida por un valor menor de 70 mg/dL asociada a síntomas sugestivos y corrección con la ingesta de alimento fue de 0.8 eventos/paciente-semana en el grupo con insulina basal, en tanto que en el grupo de alimentación supervisada fue de 0.38 eventos/paciente-semana. En ninguno de los grupos hubo eventos de hipoglucemia grave, y no hubo diferencias entre los grupos en la frecuencia de eventos de hipoglucemia diurna o nocturna.

DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y la factibilidad de dos estrategias terapéuticas en personas con DM 2 bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales pero sin control glucémico adecuado. Si bien las guías de tratamiento nacionales e internacionales recomiendan la adición de insulina basal cuando el control glucémico es inadecuado con el uso de agentes orales, en nuestro país es frecuente que el médico atribuya el descontrol a un inadecuado seguimiento de las recomendaciones de alimentación por parte del paciente y no realice los ajustes pertinentes en el tratamiento farmacológico, por lo que el uso de insulina en la población con DM 2 es muy bajo en nuestro país.¹²

Los resultados de nuestro estudio muestran que la insulina basal agregada al régimen de hipoglucemiantes orales produce una mayor reducción del nivel de HbA1c que la intensificación supervisada de la alimentación en personas con DM2 bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales. Esta disminución en la concentración tiene una importancia clínica significativa ya que cada 1% de HbA1c que se logre reducir significa un descenso de 30-35% en el riesgo de complicaciones microvasculares asociadas a la DM¹³ y de 15-20% en eventos macrovasculares¹⁴. En el lapso de 3 meses que duró el estudio se observó que el 51.6% de los individuos que recibieron insulina basal alcanzaron un nivel de HbA1c menor de 7.5% lo que resultó ser significativamente mayor que el 30% obtenido con la alimentación supervisada.

Recientemente se ha postulado que las metas de HbA1c, junto con la intensidad del tratamiento, deben ser establecidas de acuerdo a las características clínicas del individuo en cuestión.¹⁵ En general se recomienda actualmente que se busque que el valor de HbA1c se encuentre alrededor de $\pm 7\%$. Se recomienda que después de 3 meses de haber iniciado el ajuste o intensificación del tratamiento con el fin de mejorar el control glucémico se debe hacer una revisión del nivel de HbA1c, y en su caso, establecer los cambios necesarios. Para el caso del grupo que recibe insulina basal y se encuentra con un nivel de HbA1c $> 7\%$ y un valor de glucosa en ayuno > 100 mg/dl se deberá continuar con la titulación de la insulina basal, hasta lograr un valor de la glucosa en ayuno menor de 100 mg/dl.¹⁶

En el caso de una persona en tratamiento con hipoglucemiantes orales en la que después de haber realizado ajustes de la alimentación durante 3 meses y no se logre alcanzar una HbA1c $< 7\%$ se deberá considerar agregar insulina basal al tratamiento.¹⁷

La creciente prevalencia de la DM 2 representa un verdadero reto a los sistemas de salud. La evidencia creciente de la necesidad de incluir la insulina en etapas más tempranas en el tratamiento de la DM 2 implica un cambio de paradigma para la mayoría de los médicos que atienden a las personas con éste padecimiento, y que no han adquirido la experiencia y las habilidades correspondientes para implementar el tratamiento con insulina a nivel individual y de grandes grupos.

El inicio de la insulina en el tratamiento de personas con DM 2 requiere de la participación del paciente para comprender y ejecutar el régimen de ajuste dinámico de las dosis para alcanzar un adecuado control glucémico de manera rápida y segura. Un objetivo principal en nuestro estudio fue el de explorar la factibilidad de implementar en la práctica un algoritmo de ajuste de dosis sencillo y seguro que pudiera ser llevado a cabo por el paciente mismo, con un mínimo de instrucción, y que pudiera potencialmente ser extendido a núcleos grandes de pacientes. La restricción de tiempo y recursos hace que en ocasiones el seguimiento de estos pacientes sea difícil. La evidencia sugiere que en los esquemas de tratamiento convencionales los pacientes permanecen por períodos prolongados sin ajustes adecuados de la dosis, y en consecuencia no alcanzan la metas de control, y esto incluye al uso de insulina en la que los cambios a la dosis no se realizan con la frecuencia necesaria.¹⁸

En nuestro estudio se utilizó un algoritmo de inicio de dosis de insulina, y titulación subsecuente que ha probado ser seguro y eficaz.¹⁹ Este régimen de titulación permite que el paciente participe activamente en el tratamiento, y exista un mayor compromiso en el control de su enfermedad, y además permite al médico administrar los tiempos disponibles de manera óptima.

Entre los aspectos que suelen limitar la inclusión temprana y oportuna de la insulina en el tratamiento de la DM 2 suelen estar los temores por parte de pacientes y médicos del riesgo de los eventos de hipoglucemia y el incremento de peso; en nuestro estudio estos aspectos fueron evaluados en detalle.

En los que a los eventos de hipoglucemia se refiere no se observó ningún caso de hipoglucemia grave. La frecuencia de hipoglucemia fue discretamente mayor en el grupo que recibió insulina.

Este resultado era de esperarse ya que el grupo con insulina fue el que mostró mayores reducciones de glucosa, y es bien conocida la relación directa que existe entre el grado de control glucémico y el riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, cabe señalar que aún en las personas en el grupo de alimentación se observaron eventos de hipoglucemia a pesar que no alcanzaban niveles de glucosa adecuados a lo largo del día.

El algoritmo de tratamiento de insulina utilizado en el estudio permite que el individuo realice ajuste de la dosis a la baja de acuerdo a los resultados de glucosa capilar, o por la presencia de eventos sintomáticos de hipoglucemia lo que permite ampliar el margen de seguridad y disminuye la dependencia del paciente hacia el médico para la toma de decisiones clínicas oportunas y acertadas.

El efecto sobre el peso en el grupo que recibió insulina fue marginal, con un incremento neto de menos de 1 kg, lo que clínicamente se puede considerar aceptable, y es comparable con otros estudios con insulina basal en personas con DM 2.

El estudio también analizó el efecto extragluccémico de la insulina, y se observó que en el corto plazo se pueden lograr disminuciones significativas sobre algunos lípidos comparables a los efectos obtenidos con los cambios de alimentación; éstos efectos extragluccémicos de la insulina han sido descritos y observados en otros estudios clínicos, por lo que se pueden considerar como posibles beneficios adicionales al control glucémico.

El efecto de la alimentación sobre la reducción de HbA1c y de los valores de glucosa pre y postprandiales fueron de magnitud limitada, y de poca significancia clínica comparado con los obtenidos con la insulina. El análisis de los cambios logrados por los participantes en el grupo de alimentación en la distribución de nutrientes y contenido calórico demuestra que hubo un apego adecuado a las recomendaciones; sin embargo, los resultados fueron insuficientes.

El impacto de la alimentación sobre el control de la glucosa ha demostrado ser limitado en diferentes estudios clínicos, y muy probablemente no pueda extenderse a todas las etapas clínicas de la enfermedad.²⁰ Además, un régimen de alimentación vigilado consume tiempo de capacitación, y probablemente de personal experimentado del que no se dispone de manera generalizada, y esto limita su aplicación en forma extendida.

Puede considerarse que una probable limitación del presente estudio sea el tiempo de observación. La mayoría de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de la insulina basal en el tratamiento de la DM han sido diseñados para un lapso de 6 meses. En el caso del presente estudio se limitó a 3 meses porque es el tiempo en el que se debe hacer una primera evaluación de un esquema de tratamiento, y que en caso de no obtener resultados satisfactorios se deberán establecer ajustes o cambios al tratamiento.

CONCLUSIONES

En éste estudio, el agregar insulina basal con un algoritmo de ajuste de dosis administrado por el propio paciente con DM 2 demostró ser eficaz, seguro, aplicable y clínicamente superior a un régimen de alimentación supervisada para mejorar el control glucémico en un lapso de 3 meses.

Los resultados del estudio muestran que es posible obtener un mejor control glucémico de una manera segura, mediante un esquema de titulación de la dosis de insulina basal que no consume tiempo, no requiere de una experiencia extensa con el uso de insulina por parte del médico, y permite realizar ajustes terapéuticos de una manera oportuna.

La adherencia al tratamiento con insulina en una población estándar en nuestro país muestra que la potencial resistencia al uso de la insulina es factible de ser superada cuando se involucra al paciente, y se le demuestran los beneficios tangibles del tratamiento.

En una población como la mexicana con cerca del 80% de los individuos con DM2 con descontrol glucémico, y un uso escaso de insulina como parte del tratamiento farmacológico, es necesario implementar nuevas estrategias terapéuticas que incluyan el uso efectivo y seguro de la insulina basal para mejorar las tasas de control metabólico y disminuir el riesgo de complicaciones crónicas asociadas a la DM.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Este estudio proporciona evidencia de que a través de un algoritmo de titulación sencillo, guiado por el paciente mismo, es posible extender el uso de insulina en la población que lo requiera en una escala que pueda incluir a la mayoría de la población sin incrementar la necesidad de recursos de tiempo y personal experimentado.

Los resultados del estudio permiten concluir que en situaciones en las que el tratamiento con hipoglucemiantes orales no muestre ser eficaz para lograr y mantener un adecuado control glucémico en personas con DM2 se puede iniciar un régimen con insulina basal, con un algoritmo de titulación de dosis ajustado periódicamente por el paciente mismo, y que se pueden esperar resultados favorables en el 50% de los pacientes con un margen de seguridad adecuado, con un efecto sobre el peso corporal limitado, y efectos benéficos sobre los niveles de lípidos.

GLOSARIO

Diabetes Mellitus.- Se describe como un desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por una alteración del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, como consecuencia de un trastorno de la secreción y/o acción de la insulina.

Glicemia en ayuno.- determinación de la glucosa en plasma después de un período de ayuno de por lo menos 8 hrs.

Hemoglobina glucosilada: porcentaje de la hemoglobina total que se encuentra como aductos de glucosa, que aumenta en proporción al nivel promedio de glucosa presente en sangre y que se utiliza para medir la respuesta al manejo hipoglucemiante de la DM.

Prediabetes .- se utiliza para catalogar a las personas que no reúnen los criterios para diabetes, pero cuyos resultados no son normales en las pruebas diagnósticas. Entre estas se consideran la intolerancia a la glucosa cuando ésta se encuentra entre 140 y 199 mg/dl 2 horas después de una carga de glucosa oral de 75 grs, o la alteración de la glucosa en ayuno cuando se encuentra por arriba de 110 mg/dl y menor a 126 mg/dl

Síndrome metabólico: conjunto de alteraciones metabólicas que conllevan un mayor riesgo que juntas conllevan un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular y que se caracterizan por obesidad central (circunferencia de cintura aumentada), elevación en los triglicéridos, reducción en HDL colesterol, presión arterial elevada y alteración de la glucosa en ayuno.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Williams Textbook of Endocrinology, chapters 31-37, 12th Edition, Elsevier , 2012.
- 2.- World Health Organization. Diabetes Fact Sheet No. 312, Media Center, August 2011.
- 3.- Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, position statement, 2004.
- 4.- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327– 1334.
- 5.-National Diabetes Fact Sheet 2011, national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, Centers for disease control and prevention
- 6.- Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risks of complications in patients with type 2 diabetes. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) Group, The Lancet , 352:837-853,1998.
- 7.- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus statement from the American Diabetes Association and European Association for the study of diabetes , Diabetes Care, volume 29, number 8, August 2006.
- 8.- Our Evolving Understanding of Getting to Goal Using Insulin in Type 2 Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America , supplement 2

9.- Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. Aguilar- Salinas et al. Diabetes Care 2003; 26:2021-2026

10.- Multifactorial interventions and cardiovascular diseases in patients with Type 2 diabetes (STENO 2 Study) N Engl J Med, 348: 383-393,2003

11.- Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus (STENO 2 Study follow-up) Gaede, Lund-Andersen, Parving, Pedersen, N Engl J Med 2008, 358:580-91

12.- Aguilar-salina CA, Velázquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ. Characteristics of patients with type 2 in Mexico. Diabetes Care 2003; 26: 2021-2026.

13.- Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular complications of type 2 diabetes : United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 35) . Stratton I, Adler A, Neil H. BMJ 2000, 321; 405-412

14.- Selvin E, Marinopopulos S, Barkenblit G.Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Int Med 2004; 141:413-420.

15.- The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.

16.- Davies M, Storm F, Shutter S. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1282-1288.

17.- Riddel M. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 395-396.

18.- UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 837-853.

19.- Davies M, Evans R, Storms F. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: subanalysis of the AT-LANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK. Diabetes, Obesity and Metabolism 2006; 1-8.

20.- Davis N, Tomita N, Schechter C. Comparative study of the effects of 1-year dietary intervention of a low carbohydrate diet versus a low fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1147-1152.

21.- The effects of rosiglitazone on atherosclerotic progression in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk . M.S. Yee, D.V. Pavitt, S. Dhanjil, F.Godslan,W. Richmond,D.G. Johnston, Diabetes Res Clin Pract 2005; 70:90–97.

22.-Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes ,Saydah SH, et al. JAMA 2004; 291:335–342.

23.- New therapeutic strategies for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus based on incretins. Rev Diabetic Stud (2005) 2: 61-69

24.- Future Directions for insulin Therapy in Diabetes Treatment. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, supplement 2

25.- Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. Aguilar- Salinas et al. Diabetes Care 2003; 26:2021-2026

26.- American Heart Association. Heart disease and stroke statistical update 2012

27.- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143

28.- Risk factors for coronary artery disease in non insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23). Turner R, Neil H, Manley S. BMJ 1998, 316; 823-28.

29.- Stratton I, Neil H, Yudkin J, Management of diabetes in Hypertension. Diabetes Spectrum , volume 19, number 1, 2006

30.-Stratton I, Cull A, Adler A, Additive Effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in Type 2 Diabetes .United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 75), Diabetología 2006, 49 : 1761-29.