

RESERVA PANCREATICA
Y CONTROL METABOLICO
EN LA DIABETES MELLITUS


José Ramón Calle Fernández

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Doctor Don Juan Pedro Marañés Pallardo, Profesor Titular de Medicina, del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid CERTIFICA:

Que los trabajos correspondientes a esta Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi dirección en el Servicio de Endocrinología y Nutrición por Don José Ramón Calle Fernández, con el título: "RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO EN LA DIABETES MELLITUS", considerándola APTA para ser presentada como Tesis Doctoral.


V.º B.º
EL TUTOR (2)

16-julio-92 
Fdo.: J. P. MARAÑÉS

(fecha y firma)

N.I.F.: 38491 - N

El Director de la Tesis

16-julio-92 
Fdo.: J. P. MARAÑÉS

(fecha y firma)

N.I.F.: 38.491 - N.

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JOSE RAMON CALLE FERNANDEZ, titulado: "RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO EN LA DIABETES MELLITUS", dirigido por el Prof. Dr. D. J. Pedro Marañés Pallardo, este Departamento dá su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

23-9-1992

El Director del Departamento



Fdo.: D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND

(fecha y firma)
23-9-1992

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento al director de esta tesis, el Profesor Juan Pedro Marañés Pallardo, por su incondicional apoyo, permanente estímulo y acertados consejos.

A todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de S. Carlos por la colaboración prestada, con especial mención a los doctores Alfonso Luis Calle Pascual y Miguel Angel Rubio Herrera.

A la doctora Elena Bordiú Obanza y a la D.U.E. María del Carmen Salcedo Torres, por el crucial papel desempeñado en las determinaciones de laboratorio.

A las A.T.S./D.U.E. Rosario Abad Lorenzo, María de los Angeles Benedí Penco, Mercedes Galindo Rubio y Esther Gil Zorzo por su inestimable labor en muchos aspectos y en especial en el de la educación de los pacientes diabéticos.

Gracias, Blanca

INDICE

	<u>Pag.</u>
1. INTRODUCCION	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS	2
1.2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES	4
1.3. COMPLICACIONES DE LA DIABETES Y CONTROL METABOLICO	7
1.4. OBJETIVOS DE CONTROL METABOLICO	15
1.4.1. Objetivos de control en la diabetes tipo 2	16
1.4.2. Objetivos de control en la diabetes tipo 1	17
1.5. PAUTAS DE INSULINOTERAPIA	20
1.5.1. Insulinoterapia convencional	20
1.5.2. Tratamiento bolo/basal	22
1.5.3. Insulinoterapia en la diabetes tipo 2	31
1.5.4. Algoritmos en el tratamiento con insulinas basales	36
1.6. PEPTIDO C	40
1.6.1. Síntesis y secreción de la insulina y del péptido C	40
1.6.2. Utilidad del pC en la práctica clínica	42
1.6.3. pC plasmático basal	45
1.6.4. pC urinario	46
1.6.5. pC tras sobrecarga oral de glucosa	47
1.6.6. pC tras estímulo con glucagón	47
1.6.7. Sumario y conclusiones sobre la utilidad del test del pC en la práctica clínica	54
1.7. PRINCIPIOS DE LA MONITORIZACION DEL CONTROL METABOLICO	58
1.8. GLUCOSURIAS	60
1.8.1. Fundamento	60
1.8.2. Umbral renal	60
1.8.3. Técnica del doble vaciado y glucosurias fraccionadas	62

1.8.4. Determinación de glucosurias mediante tiras reactivas	64
1.8.5. Conclusiones	66
1.9. CETONURIAS	70
1.9.1. Concepto	70
1.9.2. Selección de pacientes	71
1.10. GLUCOSILACION NO ENZIMATICA DE LAS PROTEINAS	72
1.10.1. Hemoglobina glucosilada	72
1.10.1.1. Bases fisiológicas	72
1.10.1.2. Métodos de determinación de la hemoglobina glucosilada	74
1.10.1.3. Utilidad clínica de la hemoglobina glucosilada	75
1.10.1.4. Frecuencia de determinación de la hemoglobina glucosilada	77
1.10.2. Glucosilación de otras proteínas plasmáticas	78
1.10.2.1. Glucosilación de las proteínas séricas	78
1.10.2.2. Fructosamina	79
1.10.3. Conclusiones sobre la utilidad de la determinación de las proteínas glucosiladas no enzimáticamente	83
1.11. AUTOCONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE	85
1.11.1. Principios básicos	85
1.11.2. Métodos	87
1.11.3. Candidatos a la práctica del autocontrol de la glucemia	96
1.11.4. Frecuencia del autocontrol	97
1.11.5. Educación y autocontrol	100
1.11.6. Ventajas y desventajas del autocontrol de la glucosa en sangre	101
1.11.7. Evaluación de los datos obtenidos mediante el autocontrol	104
1.11.8. Resumen sobre la automonitorización de la glucosa	108
2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO	111

3. MATERIAL Y METODOS	114
3.1. SUJETOS	115
3.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	121
3.3. PROCEDIMIENTO ANALITICO	124
3.4. ANALISIS ESTADISTICO	125
4. RESULTADOS	126
4.1. CONTROL METABOLICO	127
4.1.1. Grupo A	127
4.1.2. Grupo B	134
4.1.3. Evaluación global del control metabólico	139
4.2. RESERVA PANCREATICA	141
4.2.1. Grupo A	141
4.2.2. Grupo B	142
4.2.3. Evaluación global de la reserva pancreática	144
4.3. DOSIS DE INSULINA	145
4.3.1. Grupo A	146
4.3.2. Grupo B	147
4.3.3. Evaluación global de las dosis de insulina	147
4.4. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y DOSIS DE INSULINA REQUERIDA PARA OPTIMIZAR EL CONTROL	149
4.4.1. Grupo A	149
4.4.2. Grupo B	149
4.5. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO	151
4.5.1. Grupo A	151
4.5.2. Grupo B	151
FIGURAS	153
5. DISCUSION	180
5.1. CONTROL METABOLICO	184

5.1.1. Control metabólico en los pacientes sometidos a tratamiento bolo/basal	184
5.1.2. Control metabólico en los pacientes sometidos a monoterapia con insulina ultralenta	188
5.2. RESERVA PANCREATICA	194
5.3. DOSIS DE INSULINA	197
5.3.1. Dosis total de insulina y distribución de la misma en los pacientes en tratamiento bolo/basal. Conformidad con los valores teóricos	197
5.3.2. Dosis empleadas en los pacientes en tratamiento con inyección única de una insulina prolongada. Conformidad con los datos teóricos	198
5.4. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y DOSIS DE INSULINA REQUERIDA PARA OPTIMIZAR EL CONTROL METABOLICO	201
5.4.1. Grupo A	201
5.4.1. Grupo B	202
5.5. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO	205
5.5.1. Grupo A	205
5.5.2. Grupo B	207
6. CONCLUSIONES	208
7. BIBLIOGRAFIA	213

1. INTRODUCCION.

1. INTRODUCCION.

1.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS.

Los cálculos oficiales de la Organización Mundial de la Salud dan a la diabetes mellitus una prevalencia de más de 120 millones de personas en el mundo. Sin embargo, esta cifra parece conservadora si tenemos en cuenta que en la mayoría de los países en los que se han hecho recuentos estadísticos fiables los valores superan el 4% de la población, aunque variando mucho de unos lugares a otros. Así, en Asia la prevalencia es del 1%, mientras que en Europa y América del Norte alcanza el 4-5%, siendo incluso algo mayor en Latinoamérica.

Por lo que se refiere a la distribución entre tipo 1 (insulín-dependiente) y tipo 2 (no insulín-dependiente), también varía mucho según el área geográfica de que se trate pero, en general, el 15-20% son tipo 1 y el 80-85% restante tipo 2. Parece que existe un gradiente Norte-Sur en la incidencia de la diabetes tipo 1, siendo máxima en los países escandinavos y disminuyendo según se progresa hacia el Sur.

Por lo que respecta a nuestro país, hasta fechas recientes no había estudios epidemiológicos fiables. El mejor de ellos confirmaba una prevalencia total del 5.5%, con un 3.1% de casos previamente diagnosticados y un 2.4% de casos desconocidos (1, 2). En cuanto a incidencia, un estudio realizado en Cataluña apuntaba a un mayor número de casos de diabetes tipo 1 de los que nos correspondería por el anteriormente comentado gradiente Norte-Sur (3). Recientemente se ha publicado el primer estudio realizado con una metodología epidemiológicamente validada en España, en concreto en la Comunidad de Madrid (4). La incidencia anual de 11.3/100.000 que encuentran los autores nos sitúa, de nuevo, más al norte de lo que geográficamente nos correspondería en el mapamundi de la diabetes, con valores similares a los de Luxemburgo o los Países Bajos, aunque sin llegar a alcanzar los de Escandinavia o Escocia.

En cualquier caso, podemos decir, " a grosso modo ", que unos 2 millones de españoles están afectados en mayor o menor medida por esta enfermedad, lo que la convierte en un problema de interés público de primer rango.

1.2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES.

Si, como hemos visto en el apartado anterior, la diabetes mellitus se puede considerar una enfermedad importante desde el punto de vista numérico, no lo es menos por los estragos que causan sus complicaciones entre los afectados. Su potencial devastador es tremendo si pensamos en que la cetoacidosis, la complicación aguda más común, se presenta con una frecuencia de más de un 1% de episodios por paciente y año, con una mortalidad del 6-10% (5). En conjunto, la diabetes constituye la tercera causa de muerte, tras el cáncer y el infarto de miocardio.

Pero si las complicaciones agudas son importantes, aún lo son más las tardías. Efectivamente, a pesar de los buenos presagios que supuso la introducción de la insulina en el arsenal terapéutico de la diabetes mellitus, en 1921, gracias a los canadienses Banting y Best, pronto se vió que las expectativas que levantó no se iban a ver del todo cumplidas. A diferencia de lo que sucede con otras hormonas, en el caso de la insulina cuenta mucho el poder imitar exactamente la secreción natural del páncreas para conseguir un buen control metabólico, lo que es tarea muy ardua, empezando porque la insulina se libera al sistema porta, pasando previamente por el hígado, donde tienen lugar acciones muy importantes, antes de alcanzar la circulación periférica.

La insulina, sin embargo, sí que ha prolongado la vida de pacientes que de otra manera hubieran fallecido. Esta ventaja tiene su contrapartida en que también hay más tiempo para que se desarrollen complicaciones, que además afectan a órganos vitales. Las complicaciones de la diabetes se dividen en macroangiopáticas (HTA, cardiopatía), microangiopáticas (retinopatía, nefropatía) y neuropáticas. Todas ellas contribuyen a que la diabetes sea la primera causante de ceguera, fracaso renal, ataques al corazón, ictus y amputaciones en los países desarrollados.

En cuanto a la prevalencia exacta de complicaciones, hay pocos datos disponibles de pacientes seguidos durante muchos años. Dentro de los estudios mejores y más representativos podemos citar el realizado en Dinamarca en diabéticos tipo 1 diagnosticados antes de los 31 años (6). Sus conclusiones se ven refrendadas por los resultados de la clínica Joslin (7, 8). Ambos grupos hacen especial hincapié en la morbilidad y mortalidad que produce la nefropatía, así como la frecuencia de retinopatía asociada a alteraciones serias de la visión. El estudio danés da un 31% de fallecimientos por fracaso renal directo y un 25% por infarto de miocardio. La retinopatía proliferativa afecta a la mitad de los pacientes tras 30-40 años de evolución, con un 50%, aproximadamente, de ellos con dificultades para la visión y un 4% con ceguera.

Otros estudios a largo plazo también han dado resultados similares o incluso peores (9-11). La diabetes también multiplica por 3 la mortalidad por complicaciones cardiovasculares, especialmente cardiopatía isquémica (12). Hay que señalar que este aumento en la morbilidad y mortalidad no es exclusivo de los tipo 1, sino que afecta también a los tipo 2, si bien en éstos predominan las complicaciones macrovasculares, frente a las microvasculares en los tipo 1 (12-14). El significativo aumento en la presentación de complicaciones en la diabetes tipo 2 ha hecho que a ésta ya no se la considere una enfermedad "leve" (15).

Es indudable que todo lo anterior se traduce en un gran coste humano, social e incluso económico (la diabetes se lleva entre el 4 y el 5% del presupuesto sanitario en los países del Primer Mundo). Dado el deterioro que se produce en las expectativas de vida y en la calidad de la misma hay quien, incluso, se plantea si merece la pena el esfuerzo de prolongarla en estas condiciones, defendiendo que no habría que empeñarse en alcanzar un buen control metabólico porque, a la postre, se hacía la vida más onerosa sin ningún beneficio real.

Si el objetivo de un tratamiento es el lograr un buen estado de salud, está claro que hasta el momento se ha fracasado con esta enfermedad, aunque hay que reconocer que se han conseguido notables mejorías. Así, por ejemplo, hasta hace unas pocas décadas el 80% de los diabéticos moría en fallo renal, mientras que hoy en día esto es la excepción.

1.3. COMPLICACIONES DE LA DIABETES Y CONTROL METABOLICO.

Hasta hace no muchos años, cuando todavía predominaban los tratamientos con un solo pinchazo de insulina intermedia o prolongada, lo habitual era el que no se consiguiera un buen control de la diabetes. Pero, poco a poco, los especialistas se fueron percatando de que los pacientes con mejores glucemias también eran, como grupo, los que parecían escapar más a menudo a las complicaciones.

Estas observaciones estimularon la proliferación de estudios controlados, y algunos de ellos prospectivos, que, contra lo que hemos afirmado anteriormente, sí parecían indicar que el luchar por un buen control de la diabetes podría verse recompensado. De este modo, al normalizarse las glucemias se hacían patentes el alivio de la sintomatología y una disminución de las complicaciones agudas (cetosis, situaciones hiperosmolares, hipoglucemias), aunque el beneficio en las complicaciones a largo plazo era más difícil de apreciar.

Todavía no se ha establecido de manera firme una relación causal entre anomalías metabólicas y complicaciones a largo plazo. Se han publicado varios estudios sobre el desarrollo del engrosamiento de la membrana basal (que es un signo precoz de microangiopatía) en los que parece observarse que dicha alteración precede al inicio de la diabetes (16) o es independiente del control metabólico de la misma (17). También hay estudios retrospectivos en los que no se aprecia relación entre control de la diabetes y severidad de las complicaciones (18). Sin embargo, estos estudios han sido cuestionados y rebatidos (19-21).

También en contra de la teoría metabólica, que defiende que las alteraciones del metabolismo son las responsables de las complicaciones de la diabetes, y a favor de la teoría genética (la herencia condicionaría la predisposición a padecer complicaciones) están los estudios con antígenos de histocompatibilidad, en los que el HLA-DR4 se relaciona con mayores probabilidades de padecer retinopatía y engrosamiento de la membrana basal capilar (22, 23).

El grupo de Dallas (23) encuentra, incluso, que los padres de niños diabéticos tienen mayor grosor de la membrana basal capilar cuando presentan el HLA-DR4. Pero otros grupos no han encontrado ninguna asociación entre HLA-DR4 y susceptibilidad a las complicaciones (24-26).

La instauración paulatina de la terapia intensiva con insulina, unido a la auto-monitorización de la glucemia y su consecuencia lógica, la mejoría en el control metabólico, han permitido contar con un número de pacientes suficiente para estudiar el fenómeno de la influencia del grado de control sobre las complicaciones macrovasculares, microvasculares y neurológicas. Hay que destacar que, a la hora de evaluar los resultados de los diferentes estudios, nos es más útil la información referida a la retinopatía proliferativa y a los cambios característicos de la nefropatía, ya que son casi patognomónicos de la diabetes mellitus. La neuropatía, de etiología mixta, y las complicaciones macrovasculares nos suministran datos que hay que acoger con más reservas, cuando se trata de atribuir cualquier influencia a los cambios metabólicos.

Como hemos comentado previamente, hasta hace poco tiempo era difícil acumular pruebas en humanos para demostrar la influencia sobre las complicaciones tardías del buen control metabólico, dado que el conseguir éste era excepcional. Por tanto, los primeros estudios se realizaron en animales de experimentación (todavía se siguen utilizando para el estudio de las complicaciones). Provocándoles la diabetes, desarrollaban complicaciones retinianas, renales y neurológicas semejantes a las que se presentan en humanos, pudiendo revertirse con un buen control metabólico. Esto sugiere que dicho control es más importante que una supuesta predisposición genética a la hora de condicionar la aparición de complicaciones (27-34).

En cuanto a los estudios en humanos, en los últimos años han aparecido multitud de ellos, observándose la influencia beneficiosa del buen control de la enfermedad sobre retinopatía (19, 35-49), nefropatía (19, 35-37, 42-45, 50-64), neuropatía (65-73) y macroangiopatía (19, 36, 74-79).

También se ha encontrado una mejora en el perfil lipídico (74, 75, 80-82), función pulmonar (83) y en la mortalidad y morbilidad de madre e hijo durante el embarazo (84, 85), siendo digno de mención, por lo que respecta a este último punto, que se ha llegado a conseguir unos índices prácticamente iguales a los de las gestantes no diabéticas cuando la optimización del control es anterior al momento de la concepción y se mantiene durante todo el embarazo.

Aunque la mayor parte de estos estudios se han realizado en pacientes tipo 1 (insulín-dependientes), también se ha visto que los tipo 2 (no insulín-dependientes) no escapan a las complicaciones y que éstas están estrechamente relacionadas con el grado de control metabólico alcanzado (20, 72, 86-89). Especial mención merecen los estudios prospectivos de Pirart en 4398 diabéticos tipos 1 y 2 seguidos durante 25 años, 2795 de ellos desde el diagnóstico. Se deja sentado, al analizar estos resultados, que la diabetes tipo 2 no es una enfermedad leve, sino que está amenazada por complicaciones tardías, y que el control metabólico disminuye significativamente dichas complicaciones (20). Evidentemente, todo esto apoya la teoría metabólica de las complicaciones, en la que la hiperglucemia resulta ser la principal culpable. También respalda esta teoría el hecho de que las diabetes secundarias (por pancreatitis, tumores, hemocromatosis) desarrollan el mismo tipo de complicaciones microangiopáticas que las primarias (90, 91).

En conjunto, todos estos estudios parecen indicar que la hiperglucemia es un determinante primordial de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Sin embargo, sus resultados no son concluyentes, lo que ha justificado la realización de una serie de estudios multicéntricos, la mayoría en Escandinavia, destinados a despejar las dudas: Kroc, Oslo, Steno, Oxford (92-108). En todos ellos, los diabéticos se han sometido a tratamiento intensivo, bien mediante bombas de infusión continua de insulina o bien mediante tratamiento intensivo convencional (con, al menos, 3 inyecciones diarias).

Los primeros resultados no pudieron ser más desalentadores, ya que se observó, tras unos meses de tratamiento, un empeoramiento de la retinopatía de fondo, consistente en la aparición de exudados blandos y anomalías microvasculares intrarretinianas (104, 106, 107). Afortunadamente, pasados estos meses las alteraciones habían regresado y a los 2 y a los 4 años el grupo con tratamiento intensivo mostraba una tendencia a la mejoría en la retinopatía, mientras que en el grupo con tratamiento tradicional de 2 pinchazos al día se apreciaba un empeoramiento de la misma (93, 95, 97, 99, 100, 103, 105). La explicación a este empeoramiento transitorio podría radicar en que el control estricto de la diabetes origina una caída brusca en la glucemia, en los ácidos grasos libres y en la hiperemia retiniana, lo que podría ocasionar que pequeñas áreas de la retina quedaran mal perfundidas. Estas áreas habrían sobrevivido previamente mediante difusión, debido a que existía una situación de suministro de nutrientes y circulación anormalmente elevados (109). También parece que, además de la hiperglucemia, la retinopatía se ve afectada por las fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre, de modo que si éstas son muy acusadas la retina puede dañarse. Es evidente que no se pueden tener grandes oscilaciones si previamente no se alcanzan valores muy elevados. De todos modos, las mejorías que se obtienen en la evolución de la retinopatía no son nada espectaculares. Los estudios de los grupos Kroc (95) y Oxford (108) no encuentran dichas mejoras estadísticamente significativas, lo que sí consiguen los de los grupos Steno (107) y Oslo (99, 100), aunque dicha significancia tampoco lo es en gran medida.

El beneficio que se logra es más importante en lo que respecta a la neuropatía (100, 105) y, sobre todo, en la nefropatía (92-94, 96-103). Incluso cuando ya hay microalbuminuria establecida (que, como es bien sabido, es un marcador de afectación renal), el tratamiento intensivo puede hacer que ésta disminuya (94, 98), llegando en algunos casos hasta casi abolirse la progresión a proteinuria persistente, cuando se ha conseguido mantener una casi-normoglucemia durante 2 años (96).

En conjunto, podríamos decir que todos estos estudios han mostrado que, en efecto, el tratamiento intensivo parece frenar la progresión de las complicaciones tardías de la diabetes, especialmente la nefropatía, pero los datos de los que disponemos no son del todo convincentes. Esto puede desanimar, pero no sorprender, ya que el tamaño de las muestras y la duración de los estudios hacen muy posible un error estadístico del tipo II, es decir, un fracaso para encontrar una diferencia verdadera, incluso cuando sí que existe. De hecho, cuando se combinaban los resultados de los diferentes grupos sometidos a tratamiento intensivo sí que se demostraban mejorías muy convincentes, hasta poder llegar a afirmar que "los beneficios de la obtención del mejor control metabólico posible en los diabéticos tipo 1 están bien documentados y probados" (99).

En la actualidad, se encuentran en marcha dos grandes estudios sobre las complicaciones tardías de la diabetes: el "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)", en Norteamérica, y el "U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)", en el Reino Unido.

En el DCCT están implicados 27 centros de Estados Unidos y Canadá y 2 clínicas satélite. Se trata de un estudio multicéntrico randomizado prospectivo, que trata de comparar los efectos del tratamiento intensivo con insulina, con el que se consigue una casi normalización de la glucemia, versus el tratamiento convencional, sobre las complicaciones microvasculares precoces de la diabetes mellitus, especialmente en lo que atañe a retino y nefropatía. Ya se han completado las fases de planificación (1983) y de viabilidad (1984-85) y, en la actualidad, se está en la fase 3, a largo plazo y a plena escala. Abarca una cohorte total de 1441 pacientes, randomizados a tratamiento intensivo o estándar (110-118).

Hay dos grupos:

- De prevención primaria: en diabéticos sin complicaciones, en los que se intenta averiguar si se evitan las complicaciones con el buen control. La diabetes tiene más de 1 año y menos de 5 de evolución. Nunca hasta ahora se había realizado este tipo de estudio.

- De intervención secundaria: comprende a pacientes con complicaciones leves (por ejemplo, retinopatía "de fondo"), teniendo como objetivo el revertirlas o, al menos, enlentecer su progresión. Los pacientes tienen entre 1 y 15 años de evolución de la enfermedad.

El tratamiento convencional es el tradicional con 1 ó 2 inyecciones diarias, automonitorización de la glucosa, educación, visitas trimestrales. En el grupo experimental se pretende alcanzar una casi-normalización de la glucemia sin hipoglucemias severas. Se realizan 4 o más autodeterminaciones de la glucosa diariamente y se administra insulina al menos 3 veces al día, o bien se emplean bombas de infusión continua de insulina. Se mantienen contactos diarios a semanales.

Se escogió la retinopatía como "punto final" primario porque su historia natural es la mejor caracterizada y porque se dispone de determinaciones sensibles, cuantitativas y no invasivas.

Ya los resultados de la fase de viabilidad (116) dejan ver una clara separación entre los grupos con tratamiento convencional e intensivo en lo que concierne al control metabólico, que es significativamente mejor en este último grupo. Sin embargo, también en este grupo se producen cerca de 3 veces más de hipoglucemias severas. Gracias a cambios realizados en los criterios de elegibilidad y a que se ha prestado más atención a este tema, la hipoglucemia severa ha disminuido un 50% en los datos más recientes (110).

El DCCT también demuestra que la reserva pancreática de insulina, valorada mediante la determinación del péptido C, disminuye más lentamente en el grupo con tratamiento intensivo (111, 115). Los que tienen mejores niveles post-estímulo del péptido C (> 0.2 pmol/ml) también presentan valores significativamente mejores de glucemia y de HbA1c que los que tienen una respuesta más pobre (< 0.05 pmol/ml), $p < 0.001$. La capacidad residual de las células beta contribuye significativamente al control metabólico y parece prolongarse por el tratamiento intensivo. En cuanto al objetivo principal del estudio, las complicaciones tardías de la diabetes, aunque los resultados disponibles son esperanzadores, todavía es prematuro sacar conclusiones. Hacia 1994 concluirá el estudio y en 1 ó 2 años más se tendrán las conclusiones definitivas. A diferencia de todos los estudios anteriores, el DCCT sí que tiene poder estadístico para detectar diferencias y minimizar errores estadísticos del tipo II, debido al gran número de pacientes y al seguimiento medio planificado de 7 años. En concreto, tiene más de un 90% de probabilidades de detectar un cambio del 33% en el porcentaje de riesgo para el desarrollo (prevención primaria) o modificación (intervención secundaria) de la retinopatía entre los dos grupos de tratamiento.

El otro gran estudio multicéntrico y randomizado en marcha, el UKPDS, también tiene previsto finalizar en 1994 (119, 120). Incluye a 5100 diabéticos tipo 2, habiendo comenzado en 1977 el reclutamiento y obteniéndose en 1980 los primeros datos. El seguimiento medio será de 9 años. Su propósito es averiguar si la mejoría en el control metabólico implica la prevención de las complicaciones y la disminución de la morbilidad y la mortalidad. También, como el DCCT, es un estudio de prevención primaria y secundaria. Intenta detectar un cambio entre el tratamiento dietético y el "activo" (con insulina o sulfonilureas) y, dentro de éste, el más estricto con el menos. Los resultados provisionales muestran una clara mejoría en el control metabólico con el tratamiento medicamentoso. Se ha calculado que tiene poder estadístico para detectar una mejoría del 20-25%.

A la espera de los resultados de estos estudios multicéntricos, podríamos resumir el estado de la cuestión diciendo que tenemos numerosas pruebas de que el control metabólico es fundamental en el origen y desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes, como lo prueban diversos datos como que la hiperglucemia induce, in vitro e in vivo, alteraciones bioquímicas que podrían producir cambios estructurales y complicaciones, la relación existente entre desarrollo de complicaciones microangiopáticas y la duración de la enfermedad, la presentación de complicaciones en diabetes secundarias o experimentales, la regresión de lesiones específicas tras trasplantes de islotes pancreáticos en ratas, el desarrollo de lesiones específicas microangiopáticas en riñones normales trasplantados a sujetos diabéticos o la mejoría de las lesiones en riñones de diabéticos trasplantados a individuos sanos (35, 121).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la prevención de las complicaciones es un objetivo esquivo porque el buen control hay que mantenerlo desde el primer momento, ya que una vez que aparecen anomalías estructurales es improbable que reviertan completamente. Además, el factor genético no se puede descartar y no siempre un buen control es garantía de ausencia de complicaciones y viceversa (122, 123). Raskin (122) habla de un 20-25% de los pacientes en los que habría muy poca predisposición a desarrollar complicaciones, por malo que fuera su control, un 5% con una predisposición tal que el mínimo descontrol implicaría la presentación de complicaciones, lo que haría casi imposible evitarlas, y el resto, o sea, la mayor parte, con distintos grados de predisposición en los que la normalización de la glucemia con el tratamiento intensivo podría disminuir la severidad o la progresión de las complicaciones a largo plazo.

De momento, aunque las pruebas no son concluyentes, sí que hay datos suficientes y *convincientes en favor de que la hiperglucemia puede causar complicaciones tardías*, luego, en principio, es deseable buscar la casi-normalización del control (124). Esto es especialmente cierto en lo que respecta a las complicaciones microvasculares, ya que las macrovasculares son de etiología más oscura y multifactorial.

1.4. OBJETIVOS DE CONTROL METABOLICO.

Hasta ahora hemos hablado de lo deseable que es alcanzar un buen control metabólico pero no hemos definido éste. Evidentemente, siempre hay que hacer un balance riesgos/beneficios. Al hablar del DCCT, hemos comentado el mayor número de hipoglucemias en el grupo con tratamiento intensivo. Hay que tener en cuenta que esto se produce en centros de élite, atendidos por profesionales de la salud altamente cualificados y con pacientes seleccionados y que monitorizan sus glucemias. En otras condiciones, el luchar por disminuir la glucemia podría tener consecuencias indeseables, dado el peligro de las hipoglucemias y de las fluctuaciones en el control. Además, cuando se parte de niveles de glucosa más bajos, como los que tienen los pacientes sometidos a tratamiento intensivo, es más difícil percatarse de la hipoglucemia porque la pendiente de caída es menor que si hubieran tenido cifras previas más elevadas, como suele ocurrir en los pacientes con tratamiento convencional.

Es obvio que la presencia de complicaciones como neuropatía autonómica, que impide el reconocimiento de las hipoglucemias, coronariopatía o complicaciones crónicas avanzadas, en las que es menos probable obtener beneficios, hace que bajemos el listón de las exigencias. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) dice, literalmente (125): "lo lógico y prudente es tratar de reducir los niveles de glucemia a la normalidad si esto no altera en gran medida el estilo de vida del paciente".

A la hora de concretar qué grado de normalización pretendemos conseguir en un paciente dado, hay que tener en cuenta factores como la edad, complicaciones y desórdenes asociados. También hay que añadir que el buen control no sólo va a incidir sobre las complicaciones tardías, sino también sobre las agudas y sobre el buen estado físico y psíquico del paciente, controlando los síntomas, aumentando la sensación de bienestar y mejorando la calidad, además de la cantidad, de vida.

1.4.1. Objetivos de control en la diabetes tipo 2.

Hasta hace no mucho tiempo, se solía marcar el objetivo de dar el mínimo tratamiento necesario para abolir los síntomas derivados de la hiperglucemia (126). Esto puede ser todavía razonable en pacientes ancianos, con expectativas de vida limitadas. Sin embargo, ahora se presta más atención a la prevención de las complicaciones tardías en diabéticos tipo 2 de mediana edad. La ADA (125) ha marcado unos objetivos de tratamiento de menos de 140 mg/dl para las glucemias preprandiales y de menos de 175 mg/dl para las postprandiales.

Se ha creado un grupo europeo que reúne a los mejores especialistas del continente y que ha alcanzado un consenso sobre los valores deseables para conseguir los fines de todo tratamiento de la diabetes (incluyendo los tipo 1), es decir: aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, evitar el exceso de mortalidad y tratar los trastornos acompañantes (127). Con las salvedades ya comentadas de personas de avanzada edad o riesgo importante de hipoglucemias, los objetivos, en cuanto a control glucémico, se han establecido en:

	<u>Bueno</u>	<u>Aceptable</u>	<u>Malo</u>
Glucemia (mg/dl)			
Basal	80-120	< 140	> 140
Postprandial	80-160	< 180	> 180
HbA1c (%)	< media + 2SD	< media + 4SD	> media + 4SD
Glucosuria (%)	0	< 0.5	> 0.5

1.4.2. Objetivos de control en la diabetes tipo 1.

Como ocurre con la tipo 2, es evidente que hay que individualizar para cada paciente en particular, teniendo en cuenta el medio en que se desenvuelve, la cultura, la edad, las complicaciones, etc.. Vamos a prestar especial atención a aquéllos para los que pensemos que hay que optimizar el tratamiento insulínico, es decir, la gran mayoría de los jóvenes e incluso algunos que no lo son tanto, ya que hoy en día la esperanza de vida ha aumentado notablemente. Por tanto, un diabético de edad media-avanzada que no tuviera grandes complicaciones ni serio peligro de hipoglucemia y se moviera en un entorno adecuado también sería candidato a un tratamiento optimizado.

Hay diversos criterios de buen control para aquellos diabéticos tipo 1 que van a ser sometidos a tratamiento intensivo, que han venido a sustituir a los clásicos de Skyler (128). Así, el DCCT propone conseguir glucemias basales y preprandiales entre 70 y 120 mg/dl y postprandiales (90 a 120 minutos) menores de 180 mg/dl. A las 3 a.m. la glucemia ha de ser mayor o igual a 65 mg/dl y la HbA1c menor o igual a 6.05 (media + 2 SD) (117).

Otros autores han marcado objetivos aún más estrictos. Por ejemplo, Schade y cols., en su libro sobre insulino-terapia intensiva, dan unos algoritmos para que los pacientes corrijan sus glucemias basados en unos valores ideales que coinciden con los de los no diabéticos, aunque los que ofrecen como aceptables sí que son asequibles para muchos diabéticos (129). Los niveles de glucosa en sangre se dan en mg/dl:

	<u>Ideal</u>	<u>Aceptable</u>
Basal	70-90	70-110
Preprandial	70-105	70-130
1h. postpr.	< 160	< 180
2h. postpr.	< 120	< 150
2-4 a.m.	> 70	> 70

Por su parte, Hirsch y cols. proponen los siguientes valores para pacientes jóvenes y sin ninguna otra patología (130):

	<u>Ideal</u>	<u>Aceptable</u>
Preprandial	70-105	70-130
1h. postpr.	100-160	100-180
2h. postpr.	80-120	80-150
3-4 a.m.	70-100	70-120

En general, la mayoría de los autores dan valores similares a los citados. Se reconoce que los encuadrados como "ideales" son meramente orientativos y raramente se alcanzan, mientras que los "aceptables" son, en muchas ocasiones, un buen objetivo, sin crear un exceso de hipoglucemias. Hay que señalar que los criterios sí que son muy rigurosos en caso de embarazo, incluyendo el período anterior al mismo (117, 128-130).

Si descendemos al terreno de la realidad, tenemos que reconocer lo infrecuente que es conseguir las metas anteriores. El que, posiblemente, sea el mejor hospital del mundo para diabéticos, el Steno, en Dinamarca, que se dedica exclusivamente a estos enfermos, tiene un valor medio de hemoglobina glucosilada de 9.5% (HbA1). En los estudios multicéntricos sobre complicaciones crónicas de la diabetes que hemos mencionado previamente, al comparar los objetivos propuestos con lo conseguido realmente, vemos que se está muy lejos de la optimización. Por ejemplo, en el DCCT, sólo el 17% obtiene el valor de HbA1c marcado como objetivo (116) a los 12 meses de entrar en el protocolo, y la media de dichas hemoglobinas glucosiladas está ligerísimamente por debajo de las 4 SD. Aún así, al comparar con el grupo sometido a tratamiento convencional, la mejoría es muy significativa ($p < 0.00001$).

El estudio de Oslo, a los 2 años (100), obtiene, dentro del grupo experimental, una hemoglobina glucosilada que coincide exactamente con las 4 SD en los tratados con bombas de infusión continua de insulina y por encima de este valor en los tratados con inyecciones múltiples. Ambos grupos, sin embargo, también consiguen una mejoría estadísticamente significativa al comparar con los del grupo con tratamiento estándar ($p < 0.01$).

A pesar de lo anterior, en todos estos estudios se habla de que se alcanza una "casi-normoglucemia" y, realmente, los resultados son mucho mejores que con el tratamiento convencional. En diversos trabajos también se han conseguido mejorías significativas en el control glucémico y en la disminución de las complicaciones tardías, pero con valores muy superiores a los que hemos dado como ideales e, incluso, aceptables, situando diversos autores el valor "umbral" beneficioso por encima de las 4 SD y aún considerablemente más elevado (38, 40, 53, 57, 131, 132).

Teniendo en cuenta todo lo anterior y, especialmente, los resultados provisionales del DCCT que, como hemos dicho, dan un aumento importante en el número de hipoglucemias severas incluso en un entorno casi ideal, la propia ADA ha decidido relajar lo que antes se consideraba buen control, estableciéndolo ahora en HbA1c inferiores al 8%.

En conclusión, podemos decir que aunque los objetivos que nos marcamos al intentar optimizar un tratamiento son muy ambiciosos, raramente se alcanzan aunque contemos con las mejores condiciones. Por tanto, si bien hay que intentar llegar a niveles lo más próximos posibles a los de los no diabéticos, esto no ha de hacerse a costa de un riesgo inaceptable de hipoglucemias y trastornos importantes en el estilo de vida del paciente, por lo que, en muchas ocasiones, habremos de bajar el listón de nuestras exigencias.

1.5. PAUTAS DE INSULINOTERAPIA.

No nos proponemos tratar a fondo este tema sino, simplemente, apuntar unos datos en función del objetivo de esta tesis, fundamentalmente en lo que respecta al tratamiento con insulina de los diabéticos tipo 2 y al tratamiento tipo bolo/basal.

1.5.1. Insulinoterapia convencional.

Hasta hace no mucho tiempo, el tratamiento con insulina se dirigía, fundamentalmente, a evitar la cetoacidosis, viéndose la normalización del control metabólico como un mito. Sólo en los últimos años hemos tenido la oportunidad de acercarnos a dicha meta.

El tratamiento más empleado en los países desarrollados durante muchos años (y aún hoy en día lo sigue siendo) es el de dos pinchazos diarios de una insulina intermedia (NPH o de la Serie Lente) mezclada con una insulina rápida.

Esta pauta causa problemas como:

- Inflexibilidad en los horarios de comidas y estilo de vida: en efecto, las insulinas intermedias tienen un perfil de acción con un "pico" bien definido, que es necesario hacer coincidir con las comidas. Por el contrario, en los momentos en los que los niveles de insulina son más bajos hay que limitar la ingesta y aumentar el ejercicio. Ha de tenerse en cuenta, además, la gran variabilidad intra e inter paciente que presenta la farmacocinética de estas insulinas. Por descontado, el programa es rígido y dificulta los ajustes de última hora, especialmente a la hora del almuerzo.

- Hipoglucemias nocturnas y, en ocasiones, efecto "rebote" tras producirse éstas (efecto Somogyi).

- Desvanecimiento de la acción de la insulina intermedia vespertina a partir de las 5 a.m. que, unido a la tendencia fisiológica a aumentar la glucemia a esta hora (seguramente por el aumento de hormonas contrarreguladoras que se produce), da lugar al llamado "fenómeno del alba", con aumento notable de la glucemia a primeras horas de la mañana.

En ocasiones, se pueden hacer ajustes en el tratamiento mediante cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) o variando el tipo de insulina intermedia. Aunque los perfiles de acción de éstas son semejantes, hay matices que nos permiten preferir unas a otras algunas veces. Por ejemplo, si la comida del mediodía se hace tarde, puede ser preferible utilizar una insulina intermedia de la Serie Lente a una NPH, ya que aquélla alcanza mayores niveles en sangre hacia las 15 horas. También cuando hay hipoglucemias entre 2 y 4 de la mañana o "fenómeno del alba" una intermedia de la Serie Lente puede tener un perfil de acción más adecuado para hacer frente a estas situaciones. Por el contrario, en pacientes con tendencia a tener hiperglucemia a última hora de la mañana o con un almuerzo temprano puede ser de elección una insulina NPH.

Las mezclas fijas de insulinas intermedia y rápida pueden ser de utilidad para aquellas personas que realicen mal la mezcla, con dificultades de visión, temblor de manos, poco nivel cultural o en personas mayores con diabetes muy estables y dificultad para hacer autocontrol. Desde la retirada del mercado de la insulina Rapitard MC, todos los preparados disponibles de mezclas fijas lo son de insulinas NPH y rápida. Con la excepción de los casos anteriormente reseñados, no son aconsejables, ya que suponen un encorsetamiento del tratamiento, debido a que se obligan a cambiar en la misma proporción y sentido los dos componentes de la mezcla. Se puede comparar a la diferencia que hay entre hacerse un traje a medida y comprárselo en unos grandes almacenes.

Por descontado, estas "pegas" que hemos enumerado para la pauta de 2 inyecciones de intermedia más rápida se acentúan con los tratamientos de 2 insulinas intermedias sin rápida o, incluso, de una sola, intermedia o prolongada. Estos regímenes no son en absoluto fisiológicos y no deben utilizarse en pacientes tipo 1. En los que mezclan con rápida tenemos la posibilidad, al menos, de trasladar calorías después de los 2 pinchazos, con lo que el componente rápido de la mezcla podrá hacer frente al aumento de glucosa en sangre que se produce con la toma de alimentos. La comida del mediodía, que es la que queda más descubierta, puede hacerse más ligera (en realidad, este tipo de alimentación es el más común en los países del norte de Europa y de América). Evidentemente, estas maniobras no nos sirven si no añadimos insulina de acción rápida al tratamiento.

1.5.2. Tratamiento bolo/basal.

En las personas no diabéticas, la insulina se segrega al sistema porta de dos maneras: una cantidad "basal", a ritmo casi constante de, aproximadamente, 1 unidad por hora (133-136) y el resto en "bolos", en respuesta a la ingesta de alimento, multiplicándose por 5-10 el ritmo de secreción de la hormona (133, 136). Waldhäusl especifica que se producen 1.35 unidades de insulina por cada 12 gr de glucosa y 0.3-0.5 unidades por 100 kilocalorías de mezcla proteica/grasa (135). La cantidad total de insulina que se segrega en 24 horas en personas no diabéticas es del orden de 40-60 unidades (133-137), correspondiendo la mitad, aproximadamente, a la insulina basal.

Aunque, hoy por hoy, es imposible reproducir este patrón (entre otras razones, porque la insulina, en el no diabético, se excreta al sistema porta), sí podemos remedarlo en gran medida gracias a las insulinas ultralentas, cuyo perfil de acción es plano, sin picos.

Las insulinas ultralentas son las insulinas de acción prolongada de la Serie Lente. Hallas-Moller y cols. encontraron, a principios de la década de los cincuenta, que los cristales de insulina podían existir en combinación con iones zinc a pH neutro, siempre y cuando no estuvieran presentes iones ligadores de zinc, como fosfato y citrato (138). Manipulando el tamaño de los cristales podría hacerse variar la duración de la acción de estos preparados. Básicamente, se contaba con dos tipos de productos de la Serie Lente, la insulina-zinc amorfa y la insulina-zinc cristalina. De aquí resultaron tres nuevas insulinas disponibles comercialmente: Semilente (100% amorfa), Lente (30% amorfa y 70% cristalina) y Ultralente (100% cristalina). La Semilente era la más rápida, la Ultralente la de acción más prolongada y la Lente intermedia entre las otras dos (139).

En la década de los setenta y en la de los ochenta se desarrollaron, respectivamente, las insulinas monocomponentes (casi desprovistas de contaminantes) y las insulinas humanas, en las que se reproducía exactamente la composición de la insulina humana natural del páncreas (140). En principio, el método de obtención de la misma fue el semisintético. Con este método, el aminoácido C-terminal de la cadena beta de la insulina porcina (alanina) se sustituye por treonina, mediante una reacción enzimática de transpeptidación. De este modo, la molécula de insulina resultante queda idéntica a la producida en el páncreas. Posteriormente, la insulina humana se ha producido por ingeniería genética, usando como vectores la bacteria *escherichia coli* y la levadura *saccharomyces cerevisiae* (se las conoce como insulinas humanas biosintéticas).

Combinando una insulina ultralenta, que hace las veces de insulina basal, con insulinas de acción rápida administradas 20 ó 30 minutos antes de las comidas, imitamos la secreción fisiológica de insulina. Parece que la insulina prolongada ejerce un efecto algo mejor cuando se administra por la noche, entre las 22 y las 23 horas (141), aunque también se puede inyectar por la mañana.

A pesar de que el tratamiento bolo/basal, tal y como ha sido definido e impulsado por Holman y Turner (142), siempre ha utilizado como insulina basal, "de fondo", una ultralenta, hay algunos trabajos que consiguen efectos similares con insulinas intermedias, en este caso administradas exclusivamente por la noche, entre 22 y 23 horas, y no superando el 25-30% de la dosis total (128-130, 143). Es evidente que este régimen no es estrictamente bolo/basal, pero puede ofrecer algunas ventajas como, por ejemplo, el reproducir la secreción nocturna de insulina, de modo que entre 2 y 4 de la madrugada los niveles de insulina en sangre son bajos, tal como ocurre en los no diabéticos, subiendo con las horas del alba, como también sucede en las personas sanas. La menor duración de la acción de las insulinas intermedias, que en modo alguno alcanzan las 24 horas con niveles eficaces, podría verse compensada con el efecto de las insulinas rápidas, que no tienen tanto "pico" como la segregada por el páncreas y, sin embargo, tienen cierto componente de acción retardada (su efecto se prolonga, aunque de manera no muy eficaz, durante 6-8 horas). De todos modos, las insulinas intermedias muchas veces resultan insuficientes para normalizar la glucemia basal.

Aparte del mejor control metabólico que se consigue con los regímenes bolo/basal, los pacientes aprecian mucho la flexibilidad en el estilo de vida, que les permite hacer variaciones sobre la marcha del mismo en vez de estar sujetos a un plan preestablecido, que obligaba a un régimen estricto de dieta y ejercicio. Incluso pueden saltarse una comida y la dosis de insulina rápida previa a dicha ingesta. Un paciente con buena educación diabetológica, que haga autocontrol y sea también capaz de hacer modificaciones en las dosis en base a la dieta, ejercicio y valores glucémicos logrará, al tiempo, un buen control de la diabetes y un dominio sobre su vida muy lejos del encorsetamiento que imponían las pautas de tratamiento tradicionales. En este sentido, las "plumas" de administración de insulina tienen mucho éxito entre los pacientes con tratamiento bolo/basal porque la insulina prolongada (que no se puede inyectar con dichas plumas) se la ponen en su casa y la insulina rápida (en "plumas") la transportan fácilmente en la chaqueta o el bolso y se la administran de manera discreta, cómoda y rápida en cualquier lugar o situación, 20 ó 30 minutos antes de la toma de alimentos.

La insulina de acción rápida previa a la cena puede administrarse bien de forma separada a la prolongada o mezclando con ésta en la misma jeringa, ahorrando de esta manera un pinchazo (algunos pacientes se inyectan la insulina retardada por la mañana, con lo que esto se aplicaría al desayuno). Hay que referirse a la controversia sobre el efecto "aplanamiento" que se produce al mezclar insulinas retardadas con insulinas rápidas, al ligarse éstas a la sustancia retardante, produciéndose un aplanamiento en la curva de acción de las rápidas que tendrían, por tanto, menos "pico". Esto ocurre con todas las suspensiones de insulina (intermedias de la Serie Lente o NPH y prolongadas), pero es más acusado con las de la Serie Lente, especialmente con las prolongadas, presumiblemente por el exceso de zinc que contienen. Se ha cuantificado el tiempo de espera, resultando que con las insulinas tipo NPH se puede dilatar el pinchazo unos 5 minutos desde el momento de la mezcla, reduciéndose el intervalo a 2 minutos con las intermedias de la Serie Lente, mientras que con las prolongadas de dicha Serie se debe inyectar inmediatamente después de mezclar. De todos modos, en la práctica esto no debe suponer un problema ya que, en cualquier caso, el asunto se resolvería incrementando la proporción de la insulina rápida para compensar la parte que enlentece su acción. Los controles glucémicos serían los que marcaran, de una manera empírica, las proporciones precisas para cada paciente dado.

En cualquier caso, la recomendación general debe ser inyectar nada más mezclar, independientemente del tipo de insulina que se utilice (144-147). Si esto es cierto, cabría preguntarse qué sentido tienen las mezclas fijas de insulinas rápidas e intermedias, pero el problema se ha solventado porque los principales laboratorios han introducido en los últimos años cambios en el pH y contenido en zinc de las insulinas que hacen posible que las proporciones de los componentes de la mezcla se mantengan.

Se podría alegar, a la hora de diseñar un régimen bolo/basal, que si escogemos mezclar la rápida previa a la cena con la ultralenta, en muchos casos ésta se administraría demasiado pronto, ya que hemos dicho que la hora ideal para hacerlo es entre 10 y 11 de la noche.

Quizá en nuestro país el problema sea menos acusado que en otros debido a nuestra costumbre de cenar tarde, pero aún así mucha gente tendría que modificar sus hábitos alimentarios o pincharse una cuarta vez para dar la insulina prolongada por separado. De no hacerse así, una inyección demasiado precoz de ésta podría traducirse en un mal control de la glucemia basal, que es bien sabido que tiene una importancia capital en el control glucémico del resto del día. Las insulinas ultralentas han demostrado su eficacia, administradas por la noche, para controlar la glucosa basal (148). A este respecto, ha sido publicado muy recientemente un trabajo en el que se aprecia que el inyectar la mezcla de rápida y prolongada antes de la cena, ingerida a las 20 horas, consigue un buen control de la glucemia a las 6 y a las 8 de la mañana en pacientes anteriormente mal controlados. Además, también apoya la afirmación de que el hipotético aplanamiento al mezclar ultralenta y rápida no se traduce en ningún problema clínico (149).

Hay más estudios sobre variantes del tratamiento bolo/basal que pueden ser interesantes. En países con dieta mediterránea, en los que existe el hábito de hacer un desayuno muy ligero, incluso podría ahorrarse la insulina rápida anterior al mismo administrando insulina ultralenta antes de acostarse (150). Sin embargo, hay que tener en cuenta que suele precisarse más insulina rápida por la mañana debido a que a esa hora el organismo cambia del estado catabólico al anabólico. También se ha propuesto, para estos mismos países, el combinar insulina rápida antes del desayuno y de la comida con insulina intermedia antes de la cena (151). A pesar de los buenos resultados obtenidos por este grupo, pensamos que esta pauta es menos fisiológica, porque siempre es preferible cubrir una comida importante, como lo es la cena, con insulina rápida y, además, ya hemos comentado anteriormente que la insulina intermedia administrada a esa hora muchas veces no es capaz de controlar adecuadamente la hiperglucemia basal.

Tunbridge y cols. han comprobado que, en la práctica clínica, se pueden hacer cambios bruscos en el estilo de vida de los pacientes que siguen un tratamiento bolo/basal, como reducir a la mitad los alimentos ingeridos en el almuerzo o retrasar 2 horas la cena y, realizando las correcciones pertinentes (disminuir la insulina rápida antes del almuerzo e inyectarla 30 minutos antes del nuevo horario de la cena, respectivamente), no producirse ningún deterioro del control (152).

Los primeros tratamientos bolo/basal se realizaron con insulina ultralenta bovina o bovina/porcina. Con la introducción de las insulinas humanas se dió paso, lógicamente, a éstas, dada su menor antigenicidad. Sin embargo, esto puede representar un inconveniente ya que las insulinas animales duran, con mucha holgura, las 24 horas del día e incluso más de 36 (153, 154), mientras que las humanas, aunque también en muchas ocasiones se bastan para cubrir toda la jornada, en otras pueden quedarse un poco cortas, debiendo fraccionarse la dosis (154-157).

Cuando se utiliza una insulina ultralenta animal, dada su larga duración, muchas veces es necesario esperar varios días para alcanzar una situación estable, en la que se haya producido una insulinización basal, "de fondo", sobre la que se añadirán las insulinas rápidas que sean necesarias para compensar la hiperglucemia postprandial. Muchas veces, sobre todo en pacientes hospitalizados, el primer día se da una dosis de choque o dosis de carga de hasta el triple de la prevista si se trata de ultralentas animales o del doble si son humanas. En pacientes ambulatorios es mejor dar la dosis prevista, sabiendo que hasta que haya transcurrido una semana no se habrá alcanzado la situación estable. Una vez pasado este tiempo, ya podemos hablar de una insulinización basal, sin picos, situación mucho más constante y reproducible día a día que la que se alcanzaba con los tratamientos convencionales, precisándose rara vez cambios (142, 158). Esta estabilidad la agradecen mucho los pacientes, incluso cuando se tienen que pinchar 4 ó más veces al día (159). A este respecto, hemos de decir que algunos centros punteros especializados en diabetes tienen al 90% de sus diabéticos tipo 1 con 4 o más inyecciones diarias (160), a pesar de que con 3 pinchazos se pueden conseguir buenos esquemas de tratamiento.

Entre las desventajas del tratamiento bolo/basal, 3 son las fundamentales: la necesidad de hacerse más autocontroles, la necesidad de pincharse al menos 3 veces al día (lo que, con la ayuda de las plumas de administración de insulina, suelen aceptar bastante bien) y el número de hipoglucemias. En cuanto a esto último, hay que señalar que el notable incremento apreciado en el DCCT (116) no ha sido encontrado en Europa donde, en general, no se ven grandes diferencias con el tratamiento convencional (160, 161). Hay que destacar que la principal causa de hipoglucemia severa es el que la bajada de glucosa pase desapercibida.

No podemos dejar de lado la controversia surgida sobre si la insulina humana hace que la hipoglucemia se note menos que si el tratamiento es con insulina animal. En realidad, esta teoría la sostienen unos pocos autores y, en especial, el grupo suizo dirigido por Teuscher y Berger, contra la casi unánime opinión del resto de los especialistas (que les achacan graves defectos de diseño en los principales estudios que han llevado a los anteriores autores a defender su postura) (162-173). La única explicación plausible sería que la insulina porcina es algo más lipofílica que la humana, con lo que podría alcanzar mayor concentración en el cerebro. Hay que tener en cuenta que la no percepción de la hipoglucemia es multifactorial, influyendo circunstancias como defectos en la contrarregulación de la glucosa o la mejora del control glucémico. El control estricto disminuye el nivel de glucosa plasmática requerido para generar la liberación de adrenalina durante la hipoglucemia, lo que puede atenuar el reconocimiento por parte del paciente de la hipoglucemia moderada y aumentar el riesgo de hipoglucemia severa (174, 175). Hay que recalcar que la introducción de las insulinas humanas ha coincidido con los tratamientos intensivos, que mejoran el control metabólico. Un paciente bien controlado está más cerca de la hipoglucemia y, para llegar a ella, la pendiente de caída es menor, lo que dificulta su reconocimiento.

En resumen, podemos decir que el mayor riesgo de hipoglucemias es un precio que merece la pena pagar si se pretende optimizar el control, aunque hay que contar con él a la hora de hacer el balance riesgos/beneficios en el diseño de un régimen de tratamiento. En la actualidad, hay varios estudios en marcha para elucidar definitivamente el tema de la no percepción de la hipoglucemia con la insulina humana aunque, como ya hemos dicho, la inmensa mayoría de expertos defienden su uso, rechazando la teoría de la menor percepción de la hipoglucemia con dicha insulina.

Cuando se intenta reproducir lo más exactamente posible la secreción natural del páncreas, hay otros muchos factores que hay que tener en cuenta: la antigenicidad de las insulinas empleadas, la duración de su acción, la zona de inyección y la profundidad de la misma, el ejercicio, la temperatura (176). A este último respecto, hay que destacar que temperaturas superiores a 30 grados centígrados, frecuentes en verano en muchas zonas de nuestro país, pueden acelerar la absorción de la insulina. En cualquier caso, hay que asumir que es imposible imitar al 100% el comportamiento del organismo.

Por si los factores externos no fueran suficientes, vamos a tropezar con el más importante: las insulinas. En efecto, a pesar de la amplia gama de las mismas de la que disponemos actualmente (177), no hay ninguna que sea tan rápida como la respuesta del páncreas a una comida ni tampoco existe ninguna insulina realmente basal, con ausencia de picos y que se segregue de manera constante y reproducible.

Sin embargo, tenemos fundadas esperanzas de que la situación pueda cambiar en los próximos años. En efecto, se está trabajando, con resultados muy esperanzadores, en los análogos de insulina, tanto de acción ultra-rápida como de acción prolongada:

- Análogos de insulina de acción rápida:

La insulina soluble disponible comercialmente se presenta, principalmente, en forma de hexámeros. Tras proceder a la inyección, se disocia en el tejido subcutáneo en monómeros y dímeros, antes de atravesar la pared capilar. Todo este proceso se traduce, inevitablemente, en un retraso de la acción. Si introducimos cambios en los aminoácidos no activos, fuera de la zona de unión insulina-receptor, de la molécula de insulina, podemos crear monómeros sin la tendencia natural a asociarse gracias a la repulsión que se produce con la introducción de cargas negativas en la interfase monómero-monómero, o mediante la eliminación de zonas de unión de los metales (178-187). Tanto este tipo de insulinas como las insulinas nasales prometen ser muy buenos candidatos para la insulina ultra-rápida del futuro próximo, pudiendo administrarse de una manera más fisiológica y cómoda, inmediatamente antes de las comidas. Como la duración de su acción también es menor, no será tan mandatorio el tomar un refrigerio unas dos horas y media después de cada administración de insulina rápida para evitar hipoglucemias, como ocurre con las actuales.

- Análogos de insulina de acción prolongada:

La insulina tiene la capacidad de formar cristales, propiedad que se utiliza para la elaboración de varios preparados de acción retardada. Tras la inyección subcutánea, la disolución de los cristales es muy prolongada. Con estos análogos se ha empleado un nuevo método, consistente en una modificación de las cargas de las moléculas por sustitución de algunos aminoácidos. Estos análogos son solubles a pH ligeramente ácido y mucho más estables que la insulina de la que disponemos en el mercado (a pH neutro), conservando el poder biológico. Tras la inyección, el análogo cristaliza rápidamente al alcanzar la solución el pH fisiológico bajo el efecto tampón de los líquidos tisulares. El resultado es una absorción muy lenta y estable, mucho más que la de cualquier preparado existente en la actualidad (178, 182, 188-190).

Existe una ventaja adicional: al ser solubles, pueden utilizarse con las plumas de administración de insulina, lo que es imposible con las insulinas de la Serie Lente, por su alto contenido en zinc, que obstruiría el sistema.

Podríamos concluir diciendo que pronto, quizás en el plazo de 3 ó 4 años, tendremos a nuestra disposición unos preparados que nos permitirán pautar regímenes bolo/basal mucho más parecidos al comportamiento natural del páncreas que los actuales.

1.5.3. Insulinoterapia en la diabetes tipo 2.

El tratamiento tradicional de la diabetes tipo 2, o no insulín-dependiente, ha sido la dieta y el ejercicio en primer lugar, añadiendo hipoglucemiantes orales cuando falla lo anterior. En algunos casos, estos medicamentos fracasan desde el principio, traduciendo la incapacidad de los mismos para mejorar el control metabólico. En los que sí responden inicialmente, hay un fallo del 5-10% anual debido a la pérdida progresiva de función de las células beta del páncreas. A esto se le conoce como fracaso secundario a los antidiabéticos orales.

Algunos achacan este fallo al no cumplimiento de la dieta y el ejercicio, afirmando que si todos los diabéticos tipo 2 hicieran bien esta parte fundamental de su tratamiento las glucemias se normalizarían (191). Pero lo cierto es que, a largo plazo, sólo un 10% de los pacientes, como mucho, consiguen normalizar el control metabólico sin echar mano de la medicación (192, 193). En el estudio prospectivo sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 que se está llevando a cabo en el Reino Unido, la pérdida de peso media necesaria para reducir un nivel de glucosa plasmática basal de 12 a 6 mmol/l (216 a 108 mg/dl) fue de 19 kg (194). En cualquier caso, cuando la dieta, el ejercicio y los antidiabéticos orales no bastan, no queda más remedio que acudir a la insulina.

Cuándo comenzar puede ser más difícil de evaluar, pero podríamos decir que cualquier paciente que no cumpla los objetivos de control metabólico a los que nos referimos cuando tratamos sobre el tema y con expectativas de vida razonables es candidato al tratamiento con insulina. Aunque hay ciertos parámetros que nos pueden orientar hacia qué pacientes se pueden beneficiar especialmente del tratamiento con la hormona, como la presencia de cetonuria, la severidad de los síntomas, la edad o el porcentaje del peso respecto al ideal (195), la mejor prueba nos la dará la valoración de la reserva pancreática de insulina a través de la determinación del péptido C (ver más adelante).

A la hora de ajustar el programa terapéutico, hay que tener en cuenta algunas particularidades de la diabetes tipo 2. Esta tiene un patrón característico, con predominio de la hiperglucemia basal sobre las postprandiales, de modo que, si se analiza el área bajo la curva de un perfil de 24 horas, tiene mucha más importancia en el control metabólico la glucemia basal, mientras que los picos postprandiales son de menor entidad y se superponen a dicha glucemia basal (148, 196, 197). Además, cuanto mayor sea la hiperglucemia basal, más predomina esta alteración sobre la descompensación glucémica total (198). Parece como si existiera un punto de ajuste ("set-point") modificado en estos pacientes, de modo que hay una glucosa basal más elevada de lo normal, estable, sobre la que tienden a converger todas las demás glucemias tras una perturbación, bien sea un aumento tras una comida o una disminución tras una infusión de insulina. Existe un equilibrio homeostático, en el que el balance entre la producción de glucosa hepática y la secreción de insulina se ha establecido como en los no diabéticos, pero con la diferencia de que esto ha ocurrido a un nivel más elevado de lo normal, tamponando tanto para los ascensos como para los descensos (199).

En este fenómeno, tiene una fuerte influencia la producción de glucosa hepática, que guarda una gran correlación con la glucemia basal en los diabéticos tipo 2. Los ácidos grasos libres, provenientes de la lipólisis, pueden contribuir a la insensibilidad hepática a la insulina y al aumento de la glucemia basal.

Cuando se administra insulina, mejora el control en relación directa con la disminución de glucosa y ácidos libres a lo largo de la noche (200-202). Hay que resaltar que la glucemia alcanza el nadir hacia las 3 a.m., recuperándose a partir de entonces y produciéndose el "fenómeno del alba", de causa no del todo elucidada, quizás en relación con secreción de hormonas contrainsulares o insulín-resistencia, pero con un resultado neto de aumento de la producción de glucosa por el hígado y de la lipólisis (con la mayor disponibilidad de ácidos grasos libres que esto conlleva).

Todo lo anterior ha llevado a predicar la conveniencia de administrar insulina por la noche, lo que resultará en buenos niveles de insulinemia en los momentos en los que se están produciendo todos estos procesos. Aunque la insulina administrada mediante una inyección en la circulación sistémica tiene la desventaja de que no va al sistema porta, con lo que disminuye su eficacia para suprimir la producción hepática de glucosa, puede tener ventaja a la hora de suprimir la lipólisis y el consiguiente aumento de ácidos grasos libres (200, 201). En la diabetes mellitus tipo 2 también existe una disminución secundaria de la función de las células beta producida por el aumento de glucosa por encima de 12-15 mmol/l (216-270 mg/dl) (203, 204). La administración de insulina también puede corregir esta anomalía, aumentando la función de las células beta pancreáticas, así como la captación periférica de glucosa (205, 206). Es por esta razón por la que algunos autores, a la hora de recomendar qué dosis de insulina deben administrarse en función de la glucemia, dan un tope máximo (en torno a 250 mg/dl), por encima del cual se supone que la instauración del tratamiento insulínico producirá una espiral que hará que al ir bajando la glucemia mejore la función pancreática que, de este modo, colaborará en la ulterior consecución del control metabólico. A veces, un paciente con fracaso secundario a los hipoglucemiantes orales puede volver a responder a los mismos con esta mejoría, pero hay que tener en cuenta que retirar la insulina y volver al tratamiento medicamentoso conlleva el peligro de que el tratamiento intermitente con la hormona aumenta la posibilidad de complicaciones inmunes (resistencias y alergias) (205).

Dada la importancia capital que tiene la glucemia basal, su estabilidad y lo representativa que es del control glucémico global, el monitorizarla nos da una buena imagen de éste, lo que no ocurre en los diabéticos tipo 1 (148, 196, 207-209). Una vez que se ha conseguido normalizar el valor basal, las excursiones postprandiales siguen siendo de la misma magnitud pero, como se parte de niveles más bajos, la exposición total a la glucosa disminuye mucho. Los que presentan glucemias basales inferiores a 10 mmol/l (180 mg/dl) con dieta y que tras añadir insulina tienen basales menores de 6 mmol/l (108 mg/dl) habitualmente tendrán glucemias en torno a 6 mmol/l antes de la siguiente comida (210).

De todos modos, muchas veces es imposible controlar con insulina basal solamente, por lo que será necesario añadir insulina soluble para evitar que se produzcan excursiones postprandiales demasiado marcadas. Disponemos de una serie de algoritmos que nos pueden orientar a la hora de ajustar dosis en función de la glucemia, dosis de insulina, sexo, talla y peso. En ocasiones hemos de llegar a pautas de tratamiento similares a las de los tipo 1, con inyecciones múltiples. Los pacientes así tratados suelen presentar hiperinsulinemia, especialmente entre comidas (211). A este respecto, hemos de señalar que se han magnificado las consecuencias de la hiperinsulinemia (aterogénesis, hipoglucemia), mientras que los beneficios del tratamiento insulínico sobre retinopatía, neuropatía, nefropatía, disminución de la severidad de los accidentes cerebro-vasculares, función de las células beta, metabolismo hepático son muy importantes (205, 212-215).

En la práctica clínica, se ve que la inyección de una insulina ultralenta es eficaz en muchos casos para conseguir un buen control metabólico, sin necesidad de mezclar con insulina rápida o combinar con antidiabéticos orales (110, 120, 216-221). Este considerable éxito se obtiene sin necesidad de someter al paciente a cambios importantes en su estilo de vida. El páncreas "ahorrará" la insulina que aún le queda para hacer frente a los picos post-comida, reposando el resto del tiempo, gracias al suministro basal que hemos proporcionado.

No siempre las cosas resultan tan fáciles. Skyler clasificó a la diabetes tipo 2 en función de sus glucemias basales y postprandiales en 4 grupos: leve, moderada, severa y muy severa. Mientras que los dos primeros tenían muchas posibilidades de controlarse sin insulina o con un solo pinchazo, a los del grupo de diabetes severa (glucemias basales persistentemente > 200 mg/dl) muchas veces no les bastaba con el pinchazo único y los que padecían diabetes tipo 2 muy severa (glucemias basales > 250-300 mg/dl y postprandiales que no volvían a los niveles basales) debían ser considerados prácticamente como diabéticos tipo 1, requiriendo múltiples inyecciones al día (222).

En otras ocasiones, el propio médico no busca el conseguir un control óptimo por las características personales de un paciente dado (pocas expectativas de vida, complicaciones avanzadas). En estos casos, los objetivos pueden limitarse a mejorar la calidad de vida, lo que a veces se consigue evitando la glucosuria, con su cortejo de disminución de peso, poliuria, nicturia. Aunque en los pacientes ancianos el umbral renal puede estar aumentado, tampoco conviene bajar en exceso la guardia ya que la función de los leucocitos y, por tanto, la defensa frente a las infecciones, se altera con glucemias por encima de 200 mg/dl. Por consiguiente, éste debe ser el objetivo mínimo a lograr (210, 223, 224). Esto está al alcance de la mayoría de estos pacientes con sólo un pinchazo diario. En personas mayores imposibilitadas y que dependen de otros, es especialmente interesante utilizar insulinas ultralentas ya que, al carecer de pico, se las puede administrar a cualquier hora del día, sin necesidad de que el máximo de acción coincida con una comida determinada. Aún así, como hemos reiterado, es preferible inyectar por la noche.

Dadas las ventajas que ofrece el tratamiento con insulina, éste debe iniciarse mejor antes que después de pasados 1-2 años de descontrol glucémico (225). Caso de estar indicado, los pacientes lo prefieren a la larga. Los inconvenientes de aumento de las hipoglucemias y de complicaciones aterogénicas se han exagerado, como comentábamos anteriormente. Incluso el aumento de peso no se ve confirmado por los trabajos de muchos autores o resulta ser de poca entidad (220, 226).

Resumiendo, podríamos decir que muchos pacientes tipo 2, no insulín-dependientes, precisan insulina para subsistir o, aún más frecuentemente, para mejorar la calidad de vida, controlando los síntomas de la enfermedad (227, 228). No es necesario sumergirse en discusiones terminológicas sobre si se les debiera denominar insulín-requ岸ientes o diabéticos tipo 1.5, sino limitarse a proporcionarles insulina cuando les pueda suponer un beneficio que, casi siempre, estará muy por encima de los riesgos potenciales.

La inyección una sola vez al día de una insulina ultralenta, preferentemente por la noche, representa una posología fácil de aceptar por la mayoría de los pacientes y con buenos resultados sobre el control metabólico.

1.5.4. Algoritmos en el tratamiento con insulinas basales.

A la hora de tratar a un paciente diabético, es indispensable individualizar los objetivos, teniendo en cuenta factores como la edad, esperanza de vida, situación socioeconómica, percepción de hipoglucemias, complicaciones, colaboración, medio en el que se desenvuelve, etc. Como comentaremos cuando hablemos de la monitorización de la glucemia por parte del propio paciente, el disponer de un reflectómetro o, al menos, de tiras reactivas para comparar con una escala de colores, nos permitirá hacer ajustes en el tratamiento sobre la marcha, en base a los resultados. Esto es especialmente útil en pacientes suficientemente educados y entrenados, capacitados para modificar su dosis de insulina, su dieta o el ejercicio. Son estos diabéticos los que realmente consiguen mejoras sustanciales en su control metabólico.

Para poder efectuar estas modificaciones, es indispensable el marcar unos objetivos y el disponer de unos algoritmos para cambiar el tratamiento si existen desviaciones de esas metas.

Hay numerosas fórmulas y pautas tanto para los tipo 2 (119, 120, 142, 210, 229-231) como para los tipo 1 (128-130, 142, 151, 230-232). Algunas de éstas tienen en cuenta las características de estilo de vida de nuestro país (151, 232). Aunque no existen grandes discrepancias entre unos y otros, sí que hay matices, aunque también denominadores comunes. Por ejemplo, parece existir consenso sobre el hecho de que con cifras del orden de 250 mg/dl antes de iniciar el tratamiento insulínico en los tipo 2 es muy difícil conseguir el control metabólico con un solo pinchazo al día.

Cuando se trata del tratamiento bolo/basal, podemos referirnos a los "padres" del mismo, Holman y Turner, del grupo de Oxford. Estos autores postulan que podríamos hablar de una gradación de insulín-dependencia, sin solución de continuidad, desde el paciente que va a comenzar a tratarse con un solo pinchazo de insulina tras fracaso secundario a antidiabéticos orales hasta el paciente tipo 1 típico sin nada de reserva pancreática de insulina y sometido a un tratamiento con múltiples inyecciones diarias. En el primer caso, una insulina ultralenta sería el componente basal de su tratamiento, mientras que la propia insulina pancreática, de la que aún debe disponer en cuantía considerable, quedaría en reserva para hacer las veces de bolos en relación con las comidas. En el otro extremo, el del paciente absolutamente insulinoпрivo, se necesitaría al menos el 50% de la dosis total en forma de insulina rápida antes de las comidas. Resumiendo, podríamos decir que a más insulino-dependencia se requerirá una mayor proporción de insulina rápida, además de una mayor dosis total. Holman y Turner (142, 210) han utilizado la dosis total de insulina, el peso, la talla, el sexo y la glucemia para calcular las dosis necesarias de insulina y el porcentaje de rápida y retardada.

Así, para los tipo 2, la dosis de insulina basal sería:

$$[\text{Glucemia plasmática basal (mg/dl)} - 50] / 10$$

En mmol/l:

$$[\text{Glucemia plasmática basal (mmol/l)} - 3] \times 2$$

Esto se refiere a un varón de 178 cm y 70 kg y predice el 80% de la dosis final de insulina. Se ha visto que es una dosis segura y que no induce hipoglucemia.

Sabemos que la obesidad se asocia con insulín-resistencia, por lo que hay que introducir un factor corrector en estos casos:

$$\text{Dosis en obesos} = \text{dosis en normopeso} \times [2.5 \times (\text{peso real/peso ideal}) - 1.5]$$

Algunos de los pacientes con dosis superiores a 0.2 u.i./kg y la mayoría de los que, sin ser obesos, superen las 0.3 u.i./kg, necesitarán la ayuda de insulina rápida. La cantidad habitual de insulina basal es de 0.4-0.5 u.i./kg/día.

Según aumenta el grado de insulín-deficiencia, aumenta la proporción de insulina rápida. Holman y Turner también proporcionan una tabla, obtenida de manera empírica, para hallar las cantidades y proporciones de las insulinas basales y en bolos en función de la dosis total, los niveles de glucemia y la presencia de cetonas. Como hemos dicho, estas tablas están pensadas para el diabético de peso y talla medios. También han introducido unas fórmulas para aquéllos que no se ajusten a estos cánones, de modo que habrá que aplicar un factor multiplicador (F) que será de:

$$\text{- Varones: } F = [\text{peso (kg)}/14.3 \times \text{talla (m)}] - \text{talla (m)}$$

$$\text{- Mujeres: } F = [\text{peso (kg)}/13.2 \times \text{talla (m)}] - \text{talla (m)}$$

Estos autores también facilitan una serie de algoritmos para varias la dosis en caso de descontrol.

Otro parámetro a valorar podría ser la reserva pancreática, medida mediante la determinación del péptido C, sobre lo que trataremos más adelante. En teoría, cuanto más péptido C se tenga, menos insulina rápida y menos dosis total serán necesarias.

1.6. PEPTIDO C.

1.6.1. Síntesis y secreción de la insulina y del péptido C.

La insulina se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Inicialmente, se forma un precursor, la pre-proinsulina, de peso molecular 11500, que es un polipéptido de 110 aminoácidos (aa) de cadena única (233). Rápidamente, se excinde una secuencia lipofílica de 24 aa gracias a la acción de peptidasas microsomales, dando lugar a la proinsulina, polipéptido de 86 aa y un peso molecular de 900.

Como ocurre con otras muchas proteínas exportables, esta síntesis es realizada por ribosomas asociados con el retículo endoplásmico rugoso (234). A continuación, la proinsulina es transportada al aparato de Golgi, proceso en el que se invierten unos 20 minutos, entrando en los gránulos de almacenamiento característicos (235).

El paso siguiente es la síntesis de insulina. La conversión de proinsulina a insulina se inicia en el compartimento "trans" del aparato de Golgi o en los gránulos de secreción recién formados, los "progránulos" o vacuolas de condensación, al abandonar éstos la región del Golgi, continuando durante muchas horas dentro de los gránulos. La ruptura de la molécula de proinsulina, mediante enzimas proteolíticas del tipo tripsina y carboxiquinasa, da como resultado la formación de cantidades equimolares de péptido (pC) e insulina.

El pC está constituido por 32 aa, correspondientes a los residuos 32 al 63 de la proinsulina, con un peso molecular de 3021. A su vez, la insulina consta de 51 aa, repartidos entre dos cadenas polipeptídicas: la A, que contiene 21 aa, y la B, con 30, conectadas por dos puentes disulfuro. La cadena A tiene otro puente disulfuro intracatenario. El peso molecular es de 6000.

Según va avanzando este proceso, los gránulos de secreción van madurando y condensándose. La parte central densa de los gránulos maduros consta casi en exclusiva de insulina, mientras que la fase soluble que la rodea contiene principalmente pC, así como pequeñas cantidades de proinsulina, del orden del 1-2% (236). La liberación de estos productos recién sintetizados comienza tan sólo 1 hora después de la síntesis en el retículo endoplásmico rugoso, por lo que los gránulos deben sufrir una maduración que los haga competentes para la secreción. Dentro de los gránulos, la casi totalidad de la proinsulina se convierte en insulina. La proinsulina restante, así como los productos intermedios producidos en el proceso de conversión, sólo tienen el 10% de la potencia biológica de la insulina, siendo el riñón la principal vía de eliminación de la proinsulina. En los islotes de Langerhans normales no parecen existir otras vías de secreción de proinsulina, insulina o pC en cantidad significativa, aparte de la granular.

El contenido de los gránulos se segrega por exocitosis, siendo regulado este proceso por la glucosa y por otros nutrientes, así como por hormonas y, probablemente, neurotransmisores (237). La insulina y el pC se eliminan en proporciones equimolares, tanto en condiciones basales como tras estímulos (136, 238-241).

Ambas sustancias se liberan pasando al sistema porta pero la insulina, a diferencia del pC, es extraída en cantidad apreciable por el hígado (233), de modo que éste elimina, aproximadamente, el 50% de la insulina que se segrega en la vena pancreato-duodenal y pasa después a la vena porta (242-244). Sin embargo, el pC no sufre ninguna modificación significativa a su paso por el hígado (136, 245-248), siendo aclarado fundamentalmente por el riñón. La vida media del pC (30 minutos, aproximadamente) es considerablemente mayor que la de la insulina (unos 4 minutos).

1.6.2. Utilidad del pC en la práctica clínica.

En humanos, no se conoce ninguna función metabólica desempeñada por el pC (249), ni tampoco se han identificado receptores al mismo (250). Esta falta de actividad biológica del pC puede hacer que le consideremos un mero subproducto que aparece en el proceso biosintético de la insulina, sin ninguna función fisiológica. Sin embargo, su determinación puede tener una gran importancia en algunas situaciones clínicas, como marcador de la secreción de insulina.

En muchas ocasiones, nos puede interesar el conocer la secreción de insulina por el páncreas. Ya que esta hormona sufre una serie de transformaciones antes de pasar a la sangre periférica, para averiguar su secreción real tendríamos que realizar la toma de la muestra en la vena porta, antes de su paso por el hígado. Obviamente, esto no es factible en la práctica clínica diaria.

Existen otros inconvenientes a la hora de valorar la secreción endógena de insulina: en los pacientes tratados con insulina exógena, especialmente si ésta es de origen animal (y, sobre todo, si es bovina), se desarrollan anticuerpos contra la insulina que interfieren con el radioinmunoensayo de la misma, haciendo su determinación inexacta. Además, el radioinmunoensayo tampoco puede diferenciar entre la insulina endógena que produce el páncreas y la exógena que estamos administrando para el control de la enfermedad (251).

Por todo lo anterior, parece claro que nos interesa un marcador que nos diga cuál es la tasa real de producción de insulina, y éste es el pC. Para poder representar este papel, se asume como demostrado que:

- El pC y la insulina se segregan en cantidades equimolares.
- La extracción hepática del pC es despreciable.

- El aclaramiento metabólico es constante.

- La cinética de distribución del pC es tal que su concentración plasmática refleja su secreción incluso en situaciones no estables.

Hay que decir que sobre el último punto existen controversias (136). Respecto a los otros, el aclaramiento metabólico es constante dentro de un amplio rango de concentraciones plasmáticas en condiciones fisiológicas y su eliminación por el hígado es despreciable, como hemos comentado anteriormente.

Diversos trabajos (246, 252, 253) han demostrado la buena correlación existente entre el pC medido en sangre periférica o en vena hepática y la secreción de insulina por el páncreas. Una ventaja adicional es que la insulina administrada exógenamente y los anticuerpos anti-insulina que muchas veces se encuentran en los diabéticos tratados con insulina no interfieren en el ensayo del pC (254), a diferencia de lo que ocurre con la insulina. Gracias a ello, podemos servirnos de la medida del pC para saber la cantidad de insulina que resta en el páncreas, incluso en pacientes tratados con esta hormona.

Por tanto, el pC es un indicador válido de la secreción endógena de insulina en distintas condiciones y tras la administración de diferentes sustancias, siempre y cuando se conozcan sus efectos sobre la farmacocinética del pC (255).

Esta capacidad de cuantificar la producción pancreática de insulina puede ser útil en una serie de situaciones:

A) Hipoglucemia:

En casos de hipoglucemia, el pC puede ser decisivo a la hora de hacer el diagnóstico diferencial, fundamentalmente para discernir entre insulinoma e hipoglucemia ficticia por administración subrepticia de insulina.

Si la hipoglucemia es secundaria a un insulinoma, existirá un incremento del pC. Si, por el contrario, el origen es la inyección exógena de insulina, sucederá lo contrario, ya que dicha insulina está desprovista de pC y su inyección producirá una disminución de la secreción de insulina endógena y, por tanto, del pC (256).

Si se sospecha de insulinoma, también se utiliza el test de supresión del pC, que consiste en infundir insulina intravenosa para inducir hipoglucemia. Cuando la concentración de glucosa en plasma es inferior a 40 mg/dl los niveles de pC deben caer al 50% de los basales. En caso de insulinoma, en cambio, esta supresión es incompleta.

B) Trasplante pancreático:

La determinación del pC también puede servir para monitorizar la función del injerto en el trasplante de páncreas. Así, cuando el cociente pC/Glu aumenta tras un estímulo, se considera que el injerto funciona adecuadamente, mientras que el descenso abrupto de dicho cociente se interpreta como manifestación de rechazo agudo (257).

C) Embarazo:

También se ha medido el pC en el líquido amniótico de gestantes diabéticas como índice de macrosomía fetal y morbilidad neonatal (258).

D) Diabetes mellitus:

Sin embargo, y sin ánimo de desmerecer a las demás pruebas, es indudable que la importancia clínica del pC radica en su uso para valorar la reserva pancreática en la diabetes mellitus. De este modo, podremos estudiar la historia natural de la enfermedad (259, 260) y, aún más importante, tomar decisiones terapéuticas. Como veremos más adelante, el conocimiento indirecto de la secreción endógena de insulina mediante la determinación del pC nos permitirá tomar una u otra actitud a la hora de planificar el tratamiento de un paciente dado.

1.6.3. pC plasmático basal.

Cuando se trata de valorar la necesidad de recibir insulina de un diabético tipo 2 mal controlado con dieta e hipoglucemiantes orales, tradicionalmente se han tenido en cuenta una serie de indicadores clínicos: grado de hiperglucemia, índice de masa corporal, cetonurias, duración de la diabetes, tratamientos previos, etc. Sin embargo, estos datos, aunque de innegable utilidad, no son lo suficientemente precisos. La determinación del pC basal ha demostrado conseguir un mayor porcentaje de aciertos que todos los parámetros clínicos reseñados anteriormente, de modo que los pacientes con un pC plasmático semejante al de los diabéticos tipo 1 (insulín-dependientes) no pueden prescindir de la insulina, mientras que los que tienen niveles parecidos a los de las personas sanas tienen muchas probabilidades de no precisar el tratamiento con insulina durante un cierto periodo de tiempo, aunque al final, en muchos casos, sí que necesitarán el tratamiento hormonal (261).

Se han marcado unos niveles de pC plasmático basal por debajo de los cuáles el paciente era realmente insulín-dependiente: 0.16 ng/ml ($\text{ng/ml} \times 0.33 = \text{nmol/l}$). Valores superiores a 0.32 ng/ml indican la posibilidad de tratamiento sin insulina. Entre 0.16 y 0.32 existe mucho solapamiento (262).

Se ha visto que hay una buena correlación entre cetonuria espontánea en obesos (teóricamente predictora de insulín-dependencia) y nivel plasmático de pC basal (195, 263, 264). Pero ni siquiera la cetonuria, junto con el pC basal, son criterios perfectos cuando se trata de decidir si insulinizamos o no a un paciente, ya que se han encontrado niveles de solapamiento lo suficientemente elevados como para hacer de esta prueba una práctica clínica recomendable de manera generalizada (265-268).

1.6.4. pC urinario.

Kaneko y cols. fueron los primeros en comprobar que el pC se excretaba en la orina de humanos en cantidades apreciables y que, tras la sobrecarga oral de glucosa, aumentaba en paralelo con el pC plasmático (269).

Este método cuenta con la ventaja de no ser invasivo, pero también tiene varias desventajas, como depender de la colaboración del paciente, ser más pesada la recogida de la muestra y que, a veces, hay que diluir, con lo que aumenta el margen de error. Aunque varios trabajos han encontrado una buena correlación con la secreción del pC en 24 horas (134, 137, 270), los resultados son inferiores a los obtenidos en sangre.

El pC urinario puede tener un interés especial para valorar la secreción residual en aquellos pacientes tipo 1 en los que su reserva pancreática prácticamente se ha agotado, si queremos averiguar si queda algo de secreción endógena. En efecto, los límites de detección en orina de 24 horas son más sensibles que en plasma: > 0.1 nmol/l en orina de 24 horas es más sensible que > 0.06 nmol/l en plasma, que son los límites de detección respectivos (271).

En un intento de mejorar la fiabilidad de la determinación, se ha estudiado la respuesta del pC urinario a una carga de glucosa oral (75 gr), comprobándose que el gran solapamiento que existe con la medición del pC en la orina de 24 horas cuando se trata de distinguir entre pacientes que requieren o no insulina desaparece en gran medida con este test. Así, un cociente entre el pC en orina de 2 horas después y antes de la carga de glucosa inferior a 1.50 indicaría insulín-dependencia en el 82% de los casos (272).

Aparte de las desventajas ya reseñadas, la mayor parte del pC se metaboliza en el riñón, excretándose tan sólo el 5% en la orina. La nefropatía, muy frecuente en los diabéticos, puede afectar a la eliminación del pC por la orina. Se ha visto que en casos de afección renal el pC en orina de 24 horas no ofrece confianza (273).

En cualquier caso, la determinación del pC en orina se ha desechado como prueba de uso generalizado al disponer de otras que ofrecen mayores garantías.

1.6.5. pC tras sobrecarga oral de glucosa.

Al no ser suficientemente precisas ni la determinación del pC plasmático basal ni la del pC urinario a la hora de separar los diabéticos que requerirán insulina de los que no la necesitarán, se ha intentado mejorar la resolución de la prueba mediante distintos estímulos que nos darán una idea más exacta de la reserva pancreática de insulina.

En un principio, se estudió la respuesta del pC a una carga de glucosa oral, comprobándose que, en efecto, era un mejor indicador de la insulín-dependencia que los marcadores clínicos convencionales y que el pC basal (261, 274-276). Sin embargo, cuando se trata de fijar unos niveles a partir de los que se pueda predecir la necesidad de insulina, se obtienen valores tan dispares como 0.10 nmol/l (275) y 1.8 nmol/l (276) a las 2 horas de administrar una carga de 50 gr de glucosa, si bien es cierto que la segunda cifra hace referencia a pacientes obesos que, como veremos más adelante, se pueden considerar un grupo aparte.

Otros autores han considerado que el estímulo de la sobrecarga oral de glucosa da resultados demasiado impredecibles y rechazan más tajantemente su utilidad (277, 278).

1.6.6. pC tras estímulo con glucagón.

En 1977, Faber y Binder introdujeron el test del pC tras el estímulo con glucagón (279). El glucagón estimula la secreción por el páncreas de insulina y, en cantidades equimolares, del pC, actuando bien directamente sobre las células beta (280) o bien, indirectamente, estimulando la glucogenolisis y la gluconeogénesis (281, 282).

Aunque algunos autores sostenían que sólo la insulina que se libera de una manera más fisiológica en respuesta a una comida tiene significado metabólico y que los tests farmacológicos no guardan correspondencia con la realidad, se ha demostrado la buena correlación existente entre el estímulo del glucagón y el de la ingesta natural (283).

Se ha intentado estandarizar el test, proponiéndose distintas variantes, incluyendo el realizarlo tras un desayuno, con lo que se produce una acción aditiva entre el estímulo del glucagón y el del desayuno. Sin embargo, se ha llegado al acuerdo de realizarlo en ayunas, determinando el pC basal y a los 6 minutos de la administración de 1 mg de glucagón por vía i.v. (279, 284).

Con esta prueba se producen menos solapamientos entre insulín-dependientes y no insulín-dependientes que con la mera determinación basal. En parte, esto podría deberse a la reacción cruzada con la proinsulina que, aunque en no mucha proporción, podría contribuir al pC basal que se mide (285). Este efecto es menor tras el estímulo con glucagón. Además, como veremos más adelante, el pC basal está influido por la glucemia existente en el momento de la prueba, mientras que el pC post-glucagón parece más independiente (267, 279, 283).

Si se trata de dar cifras, tampoco hay unanimidad con este test. Aún así, parece que hay cierta convergencia en torno a los valores de 0.3-0.4 nmol/l (0.906-1.208 ng/ml) de pC basal (con las reservas comentadas sobre la significación del pC no estimulado) y 0.6-0.7 nmol/l (1.812- 2.114 ng/ml) a los 6 minutos de la administración de 1 mg i.v. de glucagón (195, 267, 279, 283, 286), aunque otros suben el listón hasta 1 nmol/l (3.02 ng/ml) (277, 287).

En una revisión reciente, Genuth hace una recopilación de lo publicado previamente, concluyendo que sólo valores muy bajos, con pC post-glucagón <0.2 nmol/l (0.604 ng/ml), pueden predecir con certeza la necesidad absoluta de insulina, mientras que cifras mayores de 0.6-1 nmol/l (1.812-3.02 ng/ml) sugieren que el diabético en cuestión podría controlarse sin la hormona (288).

El porcentaje de aciertos con este test se puede aproximar al 90% (289, 290). El "National Diabetes Data Group" norteamericano concede un valor predictivo positivo total a esta prueba, mientras que como valor predictivo negativo da un 0.80 (291).

Sin negar que la determinación del pC tras la inyección de glucagón ofrece mucha más fiabilidad que cualquier otra prueba a la hora de investigar la reserva pancreática de insulina, un repaso a la bibliografía no nos permite ser tan optimistas. Hay que tener en cuenta que el test no se realiza en condiciones uniformes. Es decir, los pacientes que se someten al mismo tienen unos niveles de glucemia, un índice de masa corporal, una edad diferentes. Y todos estos factores pueden influir en el resultado de la prueba. Además, como la situación de los pacientes no es estable, lo que puede ser válido en un momento determinado puede dejar de serlo más adelante. Consecuentemente, un diabético puede ser absolutamente dependiente de la insulina durante un período de tiempo y, al modificarse su situación (peso, control metabólico), poder tratarse sin necesidad de la hormona en otra época de su vida (292).

Entre los factores más influyentes, vamos a dedicar una especial atención a la glucemia y al peso:

A) Influencia de la glucemia en la respuesta del pC al glucagón:

Ya hemos apuntado anteriormente que, a diferencia del pC basal, el valor del pC tras glucagón se ve menos influido por los niveles de glucosa en sangre en el momento de la prueba (267, 279, 281). Pero esta independencia no parece ser absoluta.

El concepto de glucotoxicidad tiene mucho que ver con estas "pegas" (203-206, 293). Unger ya lanzó la hipótesis de que la hiperglucemia es un factor determinante sobre la capacidad secretora de las células beta en la diabetes tipo 2, pudiendo ejercer una acción supresora de tipo funcional (293). De este modo se entraría en un círculo vicioso: la glucemia elevada influiría negativamente sobre la secreción de insulina por el páncreas, lo que produciría un deterioro metabólico, cerrándose el círculo.

La glucosa no sólo regularía la respuesta pancreática a la misma, sino que también modularía la de las células beta a otros agentes estimuladores (262, 294-297), aunque no todos los autores encuentran esta influencia (279).

A pesar de esta supuesta glucotoxicidad, diversos grupos han visto cómo niveles de glucosa en sangre elevados exageran la respuesta pancreática al glucagón:

Madsbad y cols. observan que al ir aumentando la glucemia en el rango 3-7 mmol/l (54-126 mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 1 la respuesta al glucagón aumenta de forma paralela pero, por encima de los 7 mmol/l, ya no hay diferencias (298).

Rönnemaa, por su parte, afirma que valores bajos de glucemia, inferiores a 3.5 mmol/l (63 mg/dl), suprimen casi por completo el estímulo del glucagón (284).

Gjessing y cols., al igual que Madsbad, ven cómo la glucemia va potenciando la respuesta al glucagón hasta alcanzar un nivel por encima del cuál ya no hay variaciones, aunque dicho umbral lo elevan a 12 mmol/l (216 mg/dl) en el caso de los tipo 1 (299).

El mismo autor y Ward habían encontrado un gradiente de respuesta desde la normoglucemia hasta 20 mmol/l (360 mg/dl) en los tipo 2 (300, 301).

¿Cómo se casan estos datos con el concepto de glucotoxicidad, anteriormente expuesto?

Halter, estudiando a pacientes tipo 2, observa que la hiperglucemia basal en estos enfermos tiende a preservar la respuesta de los islotes a estímulos distintos a la glucosa como, por ejemplo, el glucagón (302).

También se ha visto que la hiperglucemia afecta más a los resultados si lo que se determina es insulina que si el parámetro a medir es el pC. Parece que la sobreestimación de la respuesta al glucagón en estados hiperglucémicos agudos es mayor con la insulina por la saturación de los receptores hepáticos a la misma, estando el aclaramiento hepático de la insulina notablemente más disminuido en estados hiperglucémicos que en normoglucémicos. A diferencia de la insulina, el aclaramiento hepático del pC parece ser independiente del nivel plasmático del mismo (300).

En cuanto a las diferencias halladas entre los tipos 1 y 2 en el nivel de respuesta máxima, la menor masa de células beta disponible en los primeros parece ser la causa más probable, aunque sin descartarse que también pueda contribuir una menor sensibilidad de las células beta a la glucosa (299).

B) Influencia del peso en la respuesta del pC al glucagón:

El peso, junto a la glucemia en el momento del estímulo, son los factores que más influyen en la respuesta de las células beta al glucagón.

En los obesos, tanto diabéticos como no diabéticos, hay un hiperinsulinismo, que puede deberse a un aumento de la secreción o a una menor eliminación de insulina.

A favor de la primera teoría hay pruebas más sustanciales (303-305), aunque también se han publicado trabajos que refuerzan la colaboración del segundo mecanismo. El aclaramiento hepático de insulina, en condiciones normales, es del orden del 60%. De este modo, el cociente entre la concentración de insulina en vena porta y en el sistema periférico es de 2.3. Aunque algún estudio no ha encontrado modificaciones significativas en esta proporción en obesos (306), otros trabajos, evaluando el cociente pC/insulina en porta y en sistema periférico (partiendo de la base de que el pC apenas se elimina en el hígado, al revés que la insulina), encuentran que en obesos el cociente disminuye, reflejando el menor aclaramiento hepático de insulina, comparado con los delgados (307-310).

Parece que existe buena correlación entre el menor aclaramiento de insulina y el grado de obesidad (311).

Pero, aún asumiendo que exista una menor eliminación, es más importante el incremento en la secreción pancreática. Savage ha visto que en obesos el aumento de secreción de pC e insulina mantienen una buena correlación lineal a lo largo de un amplio rango de concentraciones de pC e insulina, formulando dicha relación con la expresión matemática:

$$\text{pC basal} = 2.94 \times \text{insulina basal} + 0.08 \quad (305)$$

Varios trabajos han confirmado este aumento en el pC basal de los obesos (312-314). García-Webb y cols. recogen en sus resultados que el pC basal varía de 0.4 nmol/l (1.208 ng/ml), cuando el paciente está con un peso menor al 110% del ideal y con una glucemia plasmática menor a 5 mmol/l (90 mg/dl), a 0.8 nmol/l (2.416 ng/ml), con un peso superior al ideal en un 130% o más y una glucemia mayor o igual a 6.4 mmol/l (115.2 mg/dl) (312).

También se ha visto que la respuesta del pC a los estímulos se ve modificada por la obesidad, de modo que la frontera entre insulín-dependiente y no insulín-dependiente ha de modificarse (274, 277).

Al retirar la insulina a pacientes obesos que, en base a la respuesta del pC, se podría pensar que no necesitaban la hormona, podemos encontrar que éstos sufren un descontrol metabólico inmediato (264, 315, 316). Esto demuestra que el sobrepeso hace que sea más impredecible el control de un diabético. También, en casos de obesidad, se pierde parte de la buena correlación existente entre la secreción de pC y el buen control glucémico (317).

En resumen, podríamos decir que la obesidad es un factor de inestabilidad metabólica en los diabéticos, fundamentalmente por la menor secreción de insulina por las células beta que tienen estas personas, aunque también por las alteraciones en la eliminación de insulina y la mayor resistencia a la misma. La pérdida de peso mejora ostensiblemente estas anomalías (276, 318). El test del pC tras la administración de glucagón también puede verse alterado en diabéticos obesos, ya que niveles de pC tras la administración del estímulo que en pacientes delgados podrían considerarse como suficientes para conseguir un control metabólico sin necesidad de insulina, resultan no serlo en obesos.

C) Otros factores que influyen en la determinación del pC:

- Edad: Aunque algunos autores no aprecian diferencias con la edad (312), otros encuentran que el pC va aumentando con los años en no diabéticos, aunque este incremento puede no ser lineal (319-321). En cambio, en diabéticos, lo normal es que la función pancreática vaya declinando según la enfermedad progresa y el páncreas se agota (279).

- Anticuerpos anti-insulina: Se ha visto que en pacientes con un nivel elevado de estos anticuerpos la respuesta del pC a los estímulos es significativamente más reducida. Quizás esto se deba a que los anticuerpos anti-insulina originan una alteración de dicha respuesta por eliminarse insulina de los gránulos de las células beta de manera constante. Hay que señalar que este problema irá desapareciendo progresivamente, según se vaya generalizando el uso de las insulinas humanas altamente purificadas, que están desplazando a las animales en la mayoría de los países desarrollados. Aunque ya las insulinas porcinas monocomponentes resultaban ser de una gran pureza y, por tanto, escasamente inductoras de la formación de anticuerpos, las bovinas y bovino/porcinas todavía provocaban una inmunogenicidad importante. A pesar de todo lo anterior, en casos aislados pueden darse reacciones inmunológicas incluso a las insulinas humanas.

1.6.7. Sumario y conclusiones sobre la utilidad del test del pC en la práctica clínica.

El pC plasmático basal y el pC en orina de 24 horas son unos buenos marcadores de la secreción de insulina por las células beta del páncreas pero presentan demasiados solapamientos cuando se trata de decidir si un paciente diabético va a requerir o no insulina para el control de su enfermedad.

El test del glucagón, en el que se valora la respuesta del pC a los 6 minutos de inyectar 1 mg de glucagón por vía i.v., ha mejorado la fiabilidad de la prueba pero, a pesar del pronunciamiento sumamente optimista del National Diabetes Data Group norteamericano (291), todavía adolece de lagunas importantes si en el momento de la realización existen hiperglucemia y obesidad importantes. Hay que tener en cuenta que estas dos situaciones se dan con harta frecuencia en el tipo de pacientes que se someten más a menudo al test, es decir, los tipo 2 con mal control metabólico que están en duda si se deben insulinar o no, y en los que el peso y la glucemia previas son datos insuficientes (276).

Aún con estas pegas, es indudable la valía de la prueba. Para minimizar las desventajas, se ha visto que puede ser preferible el emplear la diferencia entre el pC postglucagón y el basal (o sea, el incremento del mismo durante la prueba, que en personas sanas se multiplica por 3), como parámetro más sensible de reserva pancreática (267, 277, 323).

Hoekstra y cols. observan un aumento medio de 2.2 ng/ml (0.73 nmol/l) en los que no requieren insulina contra un 0.2 ng/ml (0.06 nmol/l) de los que sí la necesitan (277), mientras que Peig y cols. proponen que un aumento de 1.23 ng/ml (0.41 nmol/l) indicaría insulino-secreción, mientras que los que sólo subieran 0.77 ng/ml (0.25 nmol/l) serían subsidiarios de recibir la hormona (323).

Goñi y cols. también encuentran el gradiente de pC (pC máximo menos pC basal) como el único parámetro capaz de predecir la necesidad de insulina independiente del índice de masa corporal, dosis de insulina, años de evolución o edad de inicio, marcando en 1 ng/ml (0.33 nmol/l) la frontera (324).

Aunque nos hemos referido a los diabéticos tipo 2 con posible fracaso a dieta y antidiabéticos orales como los principales acreedores a ser sometidos a este test, también el conocer la reserva pancreática nos puede ser muy útil a la hora de decidir si emprendemos un tipo u otro de terapia, más o menos intensificada. A mayor reserva pancreática, menor obligación de pasar a un régimen optimizado para lograr un buen control. La inestabilidad de las glucemias guarda una gran relación con la cantidad de secreción de insulina que conserve el páncreas, de modo que la producción de insulina endógena, incluso a niveles residuales, puede favorecer en gran medida el tratamiento (325-329).

Además, el monitorizar el pC puede ayudarnos a comprender la historia natural de la diabetes y los cambios y ajustes que se van precisando en la terapia. Antes de que aparezcan el déficit absoluto de insulina y la hiperglucemia debe perderse hasta el 80% de la capacidad de las células beta (330). Tras desarrollarse los primeros síntomas de la enfermedad, los niveles basales y tras estímulo del pC se mantienen, en general, en buenos niveles durante unos 5 años (279, 331, 332) y es a partir de entonces cuando el pC, como reflejo de la secreción de insulina, va a disminuir hasta niveles más o menos residuales, si hablamos de los tipo 1, o a decantarse hacia un claro descenso, si comparamos los tipo 2 que no requerirán insulina con los que sí que la necesitarán (333).

También otros estudios con pC nos han demostrado que la secreción endógena, aún siendo mínima, no se ve suprimida por la administración de insulina exógena (228).

Hemos de señalar que, como es lógico, el valor predictivo del pC sólo sirve para el futuro próximo. Al exponer el concepto de glucotoxicidad dijimos que la mejora en el control metabólico puede hacer que mejore también la secreción de insulina y, en el otro extremo, la propia evolución de la enfermedad puede hacer que vaya desapareciendo la masa de células beta pancreáticas funcionantes. La utilidad de la realización de la prueba en un momento determinado muchas veces estriba en que ofrece un argumento más a la hora de disuadir al paciente de su rechazo a la insulina, incluso metiéndole miedo. En muchas ocasiones, durante el compás de espera hasta que se hace la prueba y llegan los resultados el diabético pone un especial interés en la dieta y el ejercicio, temeroso de que el veredicto sea negativo y deseoso de agotar sus posibilidades. Si un enfermo tiene un dato supuestamente objetivo de que su páncreas funciona mal, quizá deje de peregrinar de un médico a otro buscando el más complaciente, que no le insulínice.

El grado de respuesta del pC también nos permite, muchas veces, ver hasta qué punto se puede intentar retirar durante una temporada la insulina, suponiendo que el mejor control haya influido positivamente en la capacidad funcional de las células beta y la insulín-resistencia, o si es inútil intentarlo ya que el test da unos resultados tan lejanos a la normalidad que nos avisan de que el retirar la hormona representa correr un riesgo innecesario.

Para finalizar, hemos de decir que el test del pC muchas veces dará resultados no concluyentes y el paciente no podrá clasificarse como insulín-dependiente o no, como tampoco lo podrá ser basándose en sus datos clínicos o bioquímicos. Ha habido incluso cierta polémica sobre la denominación de los pacientes tipo 2 que se hacían dependientes de la insulina, proponiéndose el término "diabéticos tipo 1.5". Pero la diabetes presenta tal grado de heterogeneidad que no es posible encasillar a todos los diabéticos en uno u otro grupo y es inútil empeñarse en hacerlo.

Como también huelga el pretender dilucidar si la insulina, en un diabético dado, será necesaria para evitar la cetosis o la muerte. Muchas veces, éstas no se producirán más que a muy largo plazo, de modo que la insulina no sostiene la vida, pero sí es necesaria para el control metabólico, evitar las complicaciones y la calidad de dicha vida (315, 334).

La determinación del pC, pues, no puede considerarse una prueba de rutina, pero sí nos será útil en muchas ocasiones en las que surjan dudas terapéuticas o necesitemos cierto apoyo objetivo que haga que el paciente se decida a tratarse con insulina (288).

1.7. PRINCIPIOS DE LA MONITORIZACION DEL CONTROL METABOLICO.

Como ya hemos comentado, el buen control de los niveles de glucosa es el objetivo a alcanzar en la mayoría de los diabéticos. Para lograr dicho fin, hemos de monitorizar de alguna manera que la glucemia esté dentro de los límites que hemos marcado, de modo que, en caso de no ser así, podamos proceder a los ajustes necesarios.

A la hora de buscar un buen sistema para proceder a la monitorización, hemos de intentar el que cumpla una serie de condiciones:

- Tratarse de un método sencillo, cómodo e indoloro, de manera que permita el repetirlo muchas veces en poco tiempo.

- Ser comprensible y útil para médico y paciente.

- Ser capaz de advertir de la presentación de hipoglucemia inminente e hiperglucemia severa.

Tal método no existe aunque, como iremos viendo, alguno puede aproximarse bastante.

También hay que tomar en consideración otros factores que pueden hacer que nos decidamos sobre el empleo de una u otra técnica (335):

- Costo.

- Qué es lo que realmente pretendemos averiguar en un paciente determinado al monitorizar su control metabólico.

- Qué va a encontrar aceptable dicho paciente.

Hay muy distintas maneras y métodos de calcular la glucosa en sangre. Esta puede medirse directamente, mediante la determinación de su concentración en sangre, o indirectamente, midiendo las proteínas glucosiladas (albúmina, fructosamina, hemoglobina) o la glucosa en orina. También podríamos diferenciar entre parámetros que proporcionan datos sobre el control a corto plazo (glucosa plasmática, glucosurias), medio plazo (albúmina glucosilada, fructosamina) o largo plazo (hemoglobina glucosilada).

Evidentemente, para saber cómo está el nivel de glucosa en sangre lo más preciso es, simplemente, medirla directamente. Pero esto no nos dirá más que cómo es su valor en un momento determinado y son bien conocidas las grandes oscilaciones que existen en los diabéticos, sobre todo en los *insulín-dependientes*. No nos cabe más solución que obtener múltiples muestras al día, lo que sólo es factible mediante la auto-monitorización por parte del paciente, o confiar en otros parámetros que nos digan, *indirectamente, cómo es el control a largo plazo*.

Vamos, por tanto, a analizar las ventajas e inconvenientes de cada uno de los métodos comentados y también de algún otro, como la determinación de cetonas en orina.

1.8. GLUCOSURIAS.

1.8.1. Fundamento.

Hasta finales de la década de los setenta el control metabólico de los diabéticos se reducía a la determinación de glucosa y acetona en orina, muchas veces por parte del propio paciente, ayudándose de tiras reactivas, y de la glucemia, bien en el laboratorio o en la consulta.

La medida de la glucosuria se basa en la asunción de que dicho valor se correlaciona con la glucemia, lo que discutiremos más adelante. A concentraciones fisiológicas de glucosa en plasma y con tasas normales de filtrado glomerular, casi toda la glucosa que se filtra se reabsorbe en el tubo contorneado proximal. La reabsorción de la glucosa se realiza contra un gradiente de concentración y es un proceso de transporte activo que requiere la presencia de iones Na y energía. El sistema es saturable, es decir, un incremento en la filtración de un aporte de glucosa hace que la cantidad reabsorbida alcance un máximo (máximo tubular para la reabsorción de glucosa: TmG). En algunos sujetos sanos se excreta cierta cantidad de glucosa antes de alcanzar el TmG.

1.8.2. Umbral renal.

En general, la cantidad de filtrado con la que comienza a aparecer glucosa en la orina se conoce como umbral mínimo para la glucosa (FminG) o umbral renal para la glucosuria.

La magnitud de la glucosuria depende de la carga de glucosa filtrada (determinada por medio de la concentración de glucosa plasmática y la tasa de filtrado glomerular) y de la máxima capacidad tubular de reabsorción (TmG).

En la diabetes mellitus, al existir hiperglucemia, aumenta la glucosa filtrada, produciéndose glucosuria. En adultos sanos, la TmG normal es del orden de 300-350 mg/min/1.73 metros cuadrados de superficie corporal. Asumiendo una filtración glomerular normal, la concentración de glucosa plasmática que corresponde al umbral mínimo para la glucosa es de 175-200 mg/dl (9.7-11.1 mmol/l) (336-338).

El umbral renal presenta una gran variación intra e inter-paciente (339, 340) y, además, también es susceptible de modificarse en una serie de situaciones. De este modo, encontramos umbrales renales elevados en patología renal (con disminución del filtrado glomerular), en procesos que se acompañan de retención de sodio (como consecuencia de un aumento de la capacidad de reabsorción tubular), así como en diabetes mellitus de larga evolución, especialmente en ancianos, en los que la alteración del umbral renal puede guardar relación con una disminución del filtrado glomerular más que con un aumento de la capacidad de reabsorción tubular. Por ejemplo, no es raro encontrar un umbral de 300 mg/dl (16.6 mmol/l) en diabéticos de edad avanzada. Por descontado, esto se traduce en que se puede estar con muy mal control metabólico y libre de glucosurias y en que la aparición de éstas refleje un descontrol severo.

En el otro extremo, los niños frecuentemente tienen umbrales renales bajos y cambiantes, quizá debido a un aumento del filtrado glomerular al comienzo de la enfermedad (341) o tal vez por efecto de factores de crecimiento. En el embarazo también disminuye el umbral renal. En todos estos casos, podemos tener glucosurias con glucemias normales.

Se ha sugerido que la propia insulina también puede influir en la capacidad de reabsorción tubular, tanto aumentándola como disminuyéndola (342, 343).

En condiciones fisiológicas, en personas no diabéticas, las glucemias no sobrepasan el umbral renal habitualmente, por lo que la norma es una aglucosuria constante.

A efectos de manejo clínico, si se van a utilizar las glucosurias, es conveniente determinar previamente la concentración de glucosa en sangre a la cual aparecen "indicios" de glucosa en orina en una muestra de doble vaciado para cada paciente. Conocido este dato, podremos suponer que, seguramente, en ausencia de glucosurias, las hiperglucemias, de presentarse, serán leves si el umbral renal es normal.

1.8.3. Técnica del doble vaciado y glucosurias fraccionadas.

En cuanto a la técnica del doble vaciado en sí, hay que decir en primer lugar que la glucosuria es el resultado neto de dos procesos: filtración glomerular y reabsorción tubular de glucosa. Pueden producirse diferencias importantes entre pacientes por estos mecanismos (344). Además, la concentración de glucosa en la orina no nos da más que un valor medio de lo que ha ocurrido a lo largo del periodo de tiempo transcurrido desde la micción previa, durante el cual se ha ido acumulando orina en la vejiga. Este problema se solventa, aunque sólo en parte, empleando la técnica del doble vaciado que consiste en vaciar la vejiga y, 30 minutos después, recoger la muestra que será sometida a examen. Esta refleja de una manera más adecuada la concentración de glucosa en el momento de la prueba. Sin embargo, hay estudios que demuestran que la primera y la segunda muestras de orina dan resultados similares (345, 346). En caso de divergencia, la primera suele dar más glucosa (345).

Algo tan habitual como beber agua entre una y otra recogida puede hacer variar los resultados y, además, la orina diluida puede alterar las reacciones del tipo Clinitest con los tests reductores del cobre, de los que hablaremos más adelante (347). También la neuropatía autonómica, muy frecuente en los diabéticos, conduce a hipotonía de la vejiga, lo que se traduce en una mezcla continua de orina reciente y antigua.

La primera y segunda muestras de orina nos dan información de distinta índole. Si el objetivo que nos marcamos en el tratamiento es la simple aglucosuria, entonces nos puede bastar la primera muestra, ya que al paciente le es más cómodo y a nosotros lo que nos interesa es el confirmar que en ningún momento se han sobrepasado los límites del umbral renal, mínima y modesta exigencia (348). Sin embargo, si tratamos de valorar la eficacia del tratamiento con varias dosis de insulina, será preferible obtener las dos muestras. Los cambios ocurridos en el intervalo de tiempo entre las dos muestras nos podrán orientar sobre en qué momento se produjo la descompensación metabólica. Por ejemplo, si hay glucosurias en los dos especímenes, pero más en el primero, podemos deducir que había hiperglucemia previa a la hora de la primera recogida y que esta hiperglucemia "arrastra", influyendo en la segunda. De este modo, sabemos que hemos de modificar la pauta de insulina para que ésta alcance unos mayores niveles en el espacio de tiempo anterior a la hora de la toma de la primera muestra.

Esta estrategia es similar a la que se emplea cuando se determinan glucosurias fraccionadas, es decir, dividiendo la recogida en distintos periodos de tiempo. Midiendo la concentración de glucosa y el volumen de orina en cada fracción de tiempo, obtendremos la cantidad de glucosa que se elimina en las distintas horas del día y, así, sabremos a qué hora es preciso actuar preferentemente. Se ha observado que las glucosurias fraccionadas guardan una buena correlación con las glucemias reales de las horas correspondientes (349).

Algunos autores han recogido las orinas de 24 horas, procediendo a la medida de la glucosuria de toda la jornada para valorar el control en su conjunto. Se ha dicho que una pérdida menor al 5% de los hidratos de carbono ingeridos representa un buen control, mientras que si se supera el 10-15% se puede considerar como malo (350). Otros, por el contrario, hacen recogidas más frecuentes para estudiar hipotéticas hipoglucemias nocturnas o hiperglucemias "de rebote" (351).

Sin embargo, la práctica más extendida para la toma de muestras para la determinación de glucosurias fraccionadas es la de dividir en los intervalos correspondientes al tiempo transcurrido entre las comidas principales: desayuno-almuerzo; almuerzo-cena; cena-desayuno del día siguiente. Las orinas recogidas de esta manera se utilizan con frecuencia para la monitorización del control metabólico y como base para llevar a cabo cambios terapéuticos (352, 353).

1.8.4. Determinación de glucosurias mediante tiras reactivas.

Nos hemos referido hasta ahora a los métodos cuantitativos de medición de la glucosa en orina. Aunque existe correlación entre la excreción de glucosa en orina, medida por estos métodos, y la glucemia media, dicha correlación es cualitativa y no permite un cálculo numérico de esta última (339, 349). Estas determinaciones cuantitativas pueden combinarse con, o incluso ser sustituidas por, otros métodos semi-cuantitativos aún más inexactos, que nos darán tan sólo un intervalo aproximado, pero que ofrecen la gran ventaja de la sencillez de su manejo, que facilita que el propio paciente pueda controlar el estado de su glucosuria.

En efecto, poniendo en contacto la orina con unas tiras reactivas, el diabético podrá determinar cómo varían sus glucosurias.

Hay dos tipos de métodos semi-cuantitativos para la medición de las glucosurias:

A) De reducción de cobre:

Se basan en el principio de que una solución alcalina de sulfato de cobre (ión cúprico) sufre un cambio de color al ser calentada en presencia de glucosa de manera proporcional a la cantidad de ión cúprico que se va reduciendo a cuproso.

Hay dos clases de tests:

- De 2 gotas: detectan glucosurias de entre 0.5 y 5 g/dl.
- De 5 gotas: 0.25-2 g/dl.

Por encima del límite superior de cada rango especificado ya no se produce un ulterior cambio de color, por lo que cualquier concentración de glucosa en orina por encima de las señaladas no incrementará más el color y, por tanto, no podrá ser detectada.

Cualquier sustancia reductora producirá un efecto semejante. Así, otros azúcares distintos a la glucosa (fructosa, lactosa, galactosa) y una serie de medicamentos pueden inducir a confusión. Entre estos últimos se encuentran: ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico a dosis elevadas, una serie de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, estreptomicina, tetraciclinas, sulfonamidas, cloranfenicol, isoniacidas, ácido nalidíxico), barbitúricos, clorohidratos, levodopa, fenotiacinas, tiacidas y probenecid (354-356). Además, pueden producirse falsos positivos si la osmolaridad urinaria es baja o cuando están presentes ciertos metabolitos (347).

Estos tests se pueden considerar hoy día como obsoletos.

B) Tests enzimáticos:

Se basan en la acción de la enzima glucosa-oxidasa, que cataliza la oxidación de la glucosa urinaria, formándose peróxido de hidrógeno y ácido glucorónico. En presencia de peroxidasas, el peróxido de hidrógeno origina la oxidación de un cromógeno (bien un complejo yodado o bien una amina aromática), produciéndose un cambio de color proporcional a la concentración de glucosa que existe en la muestra de orina.

Las sustancias reactivas están impregnadas en papel, que se sumerge en la orina que se ha recogido para estudio. Es crítico el seguir las instrucciones en lo que respecta al tiempo, ya que las enzimas no se consumen durante la reacción.

Los tests enzimáticos son más sensibles y específicos que los basados en la reducción del cobre y no hay falsos positivos, pero pueden verse afectados si el peso específico de la orina es elevado. En presencia de sustancias fuertemente reductoras, como las cetonas, la reacción puede quedar inhibida (357, 358). Una serie de medicamentos también inhiben la reacción de la glucosa-oxidasa: ácido acetilsalicílico a dosis elevadas, L-dopa, ácido ascórbico, ácido homogentísico y derivados de la indolamina (serotonina, 5-OH-triptófano y ácido 5-OH-indolacético) (356).

Esta inhibición puede evitarse utilizando "Test-Tape", que permite separar cromatográficamente la glucosa de las sustancias que interfieren (356).

Tradicionalmente, los resultados de los tests para determinar la glucosa en orina se daban en cruces, de 0 a 4. Pero la ADA recomienda abandonar este sistema de puntuación, ya que los cambios de color de las distintas casas comerciales corresponden a concentraciones de glucosa diferentes. Por consiguiente, se encarece el dar las cifras en gramos por decilitro (359). Habitualmente, el máximo de concentración que se puede cuantificar es de 2.0 g/dl (2%), aunque algunas tiras llegan hasta 5 g/dl (5%).

1.8.5. Conclusiones.

La determinación de la concentración de glucosa en orina se ha utilizado profusamente durante muchos años como reflejo indirecto de la concentración de glucosa en sangre, tanto por el médico o el laboratorio como por el propio paciente, mediante el uso de tiras reactivas. Esta técnica tiene las ventajas de ser cómoda y barata, por lo que su aceptación es buena.

Sin embargo, el número de limitaciones es importante, de modo que en muchos casos llegan a invalidar la prueba. Entre ellas podemos citar:

- El umbral renal varía mucho (54-270 mg/dl = 3-15 mmol/l), como también lo hace el intervalo a lo largo del cual se va acumulando la orina. Sobre esto puede influir el empleo de ciertos medicamentos y otras sustancias.

- La toma de líquido, el volumen de la orina, el grado de hidratación condicionan el volumen de solvente en el que se disuelve la glucosa, variando por tanto la concentración.

- Si aparece glucosa en la orina en un intervalo de tiempo dado, podemos afirmar que en algún momento, dentro de ese intervalo, se sobrepasó el umbral renal para la glucosa, pero es imposible concretar cuándo exactamente. En pacientes en los que se producen cambios rápidos en la glucemia, como sucede en aquéllos en los que se utilizan varias inyecciones de insulina al día, interesa saber con precisión cuándo se presenta un descontrol metabólico. Esto, unido a que el retraso entre la formación de la orina en el riñón y su paso desde el organismo es notable, hace que surjan discrepancias importantes.

- La neuropatía autonómica, frecuente en los diabéticos, puede afectar a la vejiga. En este caso, puede producirse una mezcla continua de orinas de muy distintos períodos de tiempo.

- Aunque, en general, la correlación entre glucosa plasmática y urinaria es aceptable, la dispersión de los resultados es demasiado grande (339, 360-362).

- A pesar de que una de las pretendidas ventajas de esta prueba es su comodidad, no siempre los pacientes lo sienten así. En efecto, a muchos les molesta desde el punto de vista estético. Por otra parte, ciertos procedimientos, como la recogida de orina para determinar glucosurias fraccionadas o la técnica del doble vaciado, pueden resultar muy engorrosos.

- Pero, de entre todas las "pegas", la que más repercusión tiene desde el punto de vista clínico es la de la falta de exactitud. Como ya hemos comentado, el umbral renal varía mucho. Incluso con umbrales renales dentro de un rango normal, no es posible detectar las hipoglucemias ni distinguir entre la euglucemia y la hiperglucemia moderada. Por descontado, en pacientes en los que se pretenda conseguir un control metabólico optimizado, esta técnica es demasiado insensible y está totalmente fuera de lugar. Además, las tiras reactivas no nos dan más que un cálculo aproximado e indirecto del valor real de la glucemia.

- En algunos casos, puede inducir a confusión y, en otros, llevar a una falsa sensación de seguridad, interpretando erróneamente que ausencia de glucosuria equivale a estar bien controlado.

- Si la hiperglucemia es importante, muchas veces va acompañada de una elevada concentración de cetonas, que puede inhibir la reacción de las tiras reactivas.

- Muchos pacientes, incluso aquéllos que están en buenas condiciones físicas, pueden encontrar dificultades a la hora de distinguir los colores de las tiras reactivas. Si la luminosidad no es buena o en caso de personas mayores y/o con problemas visuales, esto puede constituir un gran problema.

- Como también ocurre con la auto-monitorización de la sangre, los pacientes tienden a leer las tiras de una manera optimista, es decir, las ven mejor de lo que realmente están.

Podríamos terminar diciendo que las glucosurias deberían reservarse para aquellos pacientes que presenten grandes problemas para monitorizarse la sangre (ancianos, personas con algunos problemas físicos, como temblor de manos, o culturales, o aquéllos que, simplemente, se oponen a pincharse para determinarse la glucemia. También podrían ser candidatos los pacientes tipo 2 muy estables o incluso los tipo 1 bien controlados, combinado con la medida de la glucemia, para disminuir el número de pinchazos.

1.9. CETONURIAS.

1.9.1. Concepto.

El paciente diabético también tiene a su disposición tiras reactivas con las que puede determinar semi-cuantitativamente, a un mismo tiempo, glucosurias, cetonurias y glucemias, así como otras tiras para determinar exclusivamente cetonurias.

Todas las tiras reactivas que existen en el mercado para medir cetonurias están basadas en la reacción del nitroprusiato, en la que el acetoacetato y la acetona, aunque no el beta-OH-butilato, producen un color púrpura, cuya intensidad permite calcular cualitativamente el grado de cetosis. El exceso de humedad puede afectar al reactivo, produciéndose falsos negativos (363).

La cetosis y, en consecuencia, la cetonuria, se presentan por una serie de causas:

- Déficit de insulina.
- Ayuno o ingesta insuficiente.
- Ejercicio, aunque para que se produzcan cuerpos cetónicos suele ser preciso el que vaya unido a un déficit de insulina.
- Estrés físico o emocional, con secreción de las "hormonas de estrés" (cortisol, catecolaminas, glucagón y GH).
- Tras producirse una hipoglucemia también se segregan las hormonas reseñadas en el punto anterior.

1.9.2. Selección de pacientes.

Aunque todas las situaciones anteriormente señaladas son posibles en los diabéticos, no es necesario, en general, monitorizar rutinariamente las cetonas, sino sólo cuando existe un riesgo especial.

Los pacientes tipo 1, en los que hay un déficit absoluto de insulina, deberán determinar la concentración de cetonas en orina en casos de hiperglucemia manifiesta, por encima de 300 mg/dl, o con glucosurias del 2% o superiores, especialmente cuando concurren enfermedad aguda o infección, con vistas a evitar la cetoacidosis y el descontrol de la enfermedad.

También se puede determinar cuando se sospeche de hipoglucemia nocturna que, como hemos dicho anteriormente, desencadenaría una liberación de hormonas contrarreguladoras.

Un caso especial es el de los pacientes con bombas de infusión de insulina, que sólo utilizan insulina de acción rápida y en los que, por no haber un depósito subcutáneo de insulina, puede existir una propensión a desarrollar rápidamente cetoacidosis. También podríamos incluir entre los candidatos a la monitorización de la cetonuria a aquellos pacientes con una diabetes especialmente lábil.

1.10. GLUCOSILACION NO ENZIMATICA DE LAS PROTEINAS.

1.10.1. Hemoglobina glucosilada.

A finales de la década de los 60 se comprobó que fracciones menores de la hemoglobina, identificadas mediante electroforesis en agar-gel o cromatografía de intercambio iónico, se encontraban elevadas en diabéticos (364). Esto condujo a la caracterización de estas fracciones menores como combinaciones de glucosa y hemoglobina formadas por modificaciones post-traslacionales, a las que se denominó hemoglobina glucosilada (365-368).

Se ha determinado que en las semanas que siguen a un control óptimo de la diabetes esta hemoglobina glucosilada tiende a disminuir lentamente, mientras que aumenta al empeorar el control de la enfermedad (369-371). En base a este hecho, la determinación de la hemoglobina glucosilada ha llegado a convertirse en el "estándar de oro" para la valoración del control metabólico durante las semanas precedentes.

1.10.1.1. Bases fisiológicas.

La formación de hemoglobina glucosilada tiene lugar mediante un proceso de glucosilación no enzimática (372). La glucosilación no enzimática de las proteínas ocurre en los grupos amino-terminales y en los grupos épsilon-amino de los aminoácidos intra-catenarios (por ejemplo, lisina). Se forma por la adición de glucosa a la proteína mediante una reacción continua y lenta que es función del tiempo de contacto entre los reactantes y de la concentración de glucosa integrada durante dicho periodo de contacto.

La hemoglobina glucosilada más abundante es la HbA1c, que se forma por la adición de glucosa a los grupos valina-terminales de las cadenas beta de la hemoglobina.

En esta condensación, el grupo aldehído de la glucosa forma una unión reversible base-Schiff, o aldimina, con el N-terminal de la cadena beta. A continuación, estas bases de Schiff sufren una reestructuración del doble enlace del tipo Amadori (en honor del químico que describió en primer lugar este tipo de reajuste), formándose una cetoamina estable. Los niveles de equilibrio de los productos tipo Amadori y base-Schiff se alcanzan en semanas y horas, respectivamente (372, 373). Esta reacción, como hemos dicho, no es enzimática y es dependiente del tiempo de contacto y de la concentración de glucosa a la que está expuesto el eritrocito (365-367). Como la vida media del glóbulo rojo es de 120 días, la concentración de la cetoamina reflejará la glucemia a la que ha estado expuesto durante este tiempo ya que, sin ser un producto totalmente estable, la reversibilidad se produce a una velocidad tal que no es apreciable durante la corta vida media del hematíe.

La HbA1c estable se refiere tan sólo a la cetoamina, mientras que cuando hablamos de total incluimos también a la aldimina lábil, la pre-A1c. Otras hemoglobinas glucosiladas de menor entidad incluyen a la HbA1a y la HbA1b, formadas por la adición de fosfatos de azúcar a la valina-terminal de las cadenas beta de la hemoglobina A o por una modificación ulterior de la HbA1c. En conjunto, estos componentes se conocen como HbA1 (que puede ser estable o total, dependiendo de si se ha eliminado o no la fracción lábil). Además, existen las hemoglobinas glucosiladas no HbA1, formadas mediante la adición de glucosa al aminoácido N-terminal de la cadena alfa o a los grupos épsilon de los residuos de lisina. Estos componentes pueden interferir en ensayos químicos, pero no en la cromatografía de intercambio catiónico o en la electroforesis.

1.10.1.2. Métodos de determinación de la hemoglobina glucosilada.

A) Cromatográficos.

Son los más comúnmente utilizados. Incluyen grandes macrocolumnas para determinar HbA1c y microcolumnas que, habitualmente, miden HbA1, así como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que determina HbA1c. Con todos estos métodos se necesita eliminar previamente la base-Schiff lábil ya que, en caso contrario, se estará midiendo una cantidad de pre-A1c que será proporcional a la concentración de glucosa en el momento de tomar la muestra de sangre.

Hay que tener en cuenta que estas pruebas pueden estar interferidas por una serie de circunstancias: en la uremia (se forma hemoglobina carbamilada) y alcoholismo (se forma HbA-A, producida por la adición de acetaldehído a la hemoglobina) se produce coelución con la HbA1a+b, mientras que en el embarazo, talasemia y otras hemoglobinopatías se forma hemoglobina fetal, que coeluye con la HbA1c. Esto puede producir determinaciones de hemoglobina glucosilada falsamente elevadas. Por el contrario, en casos de hemoglobinas que emigran lentamente (como en la anemia de células falciformes -HbS- y HbC), aunque se glucosiden no son medidas por técnicas cromatográficas, dando valores falsamente bajos. También la aspirina y plasmas lechosos pueden interferir en la técnica.

B) Electroforéticos.

Incluyen enfoque isoeléctrico en geles de poliacrilamida (da amplia separación de los componentes de la hemoglobina) y electroforesis en gel agar (mide sólo HbA1 y requiere personal especializado y un densitómetro exacto).

También requieren separación previa de la fracción lábil y, a pesar de su precisión, no se emplean mucho por lo complicados que son.

C) Químicos.

Comprenden las técnicas colorimétricas, fluorométricas y de cromatografía de afinidad. Todas son específicas para la cetoamina estable, no precisando separar antes la fracción lábil. Miden la hemoglobina glucosilada total, incluyendo los residuos glicosilados en los grupos épsilon amino y en los amino-terminales de las cadenas alfa y beta.

No son técnicas caras, pero sí difíciles de estandarizar, relativamente largas y que pueden dar valores espúreamente elevados por formación de novo de HbA1c durante el ensayo. Por el contrario, no se ven afectadas por otras variantes de la hemoglobina y, si se vencen las dificultades, son muy precisas.

D) Radioinmunoensayo.

Se ha desarrollado un radioinmunoensayo específico para la determinación de la HbA1c, pero ha tenido un uso limitado.

1.10.1.3. Utilidad clínica de la hemoglobina glucosilada.

La hemoglobina glucosilada ha probado ser un buen marcador del control glucémico medio durante la vida del eritrocito, aunque los valores más recientes tienen, proporcionalmente, un mayor peso (374). Esto es especialmente cierto para la hiperglucemia, comparado con la hipoglucemia, dando lugar al aforismo de que la hemoglobina glucosilada es "más sensible al pecado que a la penitencia", posiblemente debido a la irreversibilidad relativa del reajuste de Amadori para formar la cetoamina. Aún así, su uso se considera hoy de capital importancia en la práctica clínica a la hora de evaluar el control metabólico, especialmente de las últimas 4-8 semanas (365, 371, 375-383).

Cuando el control del azúcar es muy inestable se reduce la correlación con la glucemia media (374, 384, 385). La hemoglobina glucosilada también se correlaciona con otra serie de parámetros de control glucémico, como glucosa plasmática basal y postprandial, desviación estándar de la glucemia, suma de las concentraciones de glucosa pre y postprandiales, glucosurias de 24 horas, etc.

Sin embargo, estos productos precoces de la glicosilación de las proteínas no continúan acumulándose en el colágeno y otras proteínas tisulares estables a lo largo de los años de evolución de la diabetes, de modo que su concentración no guarda correlación con la presencia ni la severidad de las complicaciones de la diabetes (386).

Aún así, este tema es controvertido y se han publicado datos contradictorios (387-390). Parece ser que los responsables no serían estos productos de glicosilación precoces "per se" sino otros que se forman más lentamente. En efecto, los productos de los que hemos hablado alcanzan un equilibrio tras varias semanas y no se produce más acumulación posteriormente. Pero hay reacciones de Amadori subsiguientes que dan lugar lentamente a productos finales de glicosilación avanzados, que no están en equilibrio y que se acumulan indefinidamente en moléculas de vida más larga, produciéndose de este modo un nexo de unión entre la hiperglucemia crónica (y, por tanto, las cifras de hemoglobina glucosilada elevadas) y los procesos patofisiológicos que conducirán a las complicaciones tardías de la diabetes (372, 391-394).

En general, podríamos decir que la determinación de hemoglobina glucosilada es especialmente útil en pacientes en los que se busque un control metabólico optimizado, como durante el embarazo, aunque también es un instrumento muy útil en cualquier otro tipo de diabéticos. En aquellos pacientes que rechacen o que no sepan hacer autocontrol es aún de mayor utilidad, así como en los que sí lo hagan, como control de calidad del mismo. De igual modo, los que realicen autocontrol con tan sólo glucosurias pueden beneficiarse de la medición de este parámetro.

Además, la edad no influye en la glucosilación de las proteínas (395), aunque estudios previos sostenían lo contrario, pero éstos adolecían de una selección de sujetos inadecuada (obesos, sometidos a estrés crónico o con una dieta con un contenido en hidratos de carbono incorrecto).

Larsen y cols. comprobaron que el hecho de conocer el valor de la hemoglobina glucosilada se traducía en un control metabólico significativamente mejor, con un menor número de hospitalizaciones por hipo o hiperglucemia, cuando se comparaba con los resultados obtenidos en grupos en los que no se daba a conocer este dato (396).

Sin embargo, la hemoglobina glucosilada no es útil para el diagnóstico de la diabetes, por su menor sensibilidad y por la ausencia de estandarización. Asimismo, en pacientes tipo 2 muy estables la utilidad disminuye, por existir en dichos pacientes buena correlación entre control metabólico global y glucemias basales.

1.10.1.4. Frecuencia de determinación de la hemoglobina glucosilada.

Como ya se ha dicho, la hemoglobina glucosilada documenta el control durante la vida del eritrocito (120 días), pero especialmente durante las últimas 4-8 semanas. Durante periodos de estabilización debiera medirse cada 1-2 meses. Una vez conseguida dicha estabilización, podría bastar con hacerlo cada 2-4 meses.

Por supuesto, esto se refiere a la determinación de la fracción estable. Cuando se mide a diario la hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos se observa que prácticamente no hay variaciones día a día en la parte estable, mientras que en la lábil se producen oscilaciones importantes (397). Este componente lábil se correlaciona con la glucemia en ayunas en ese momento, lo que no sucede con el estable (397, 398).

Si se trata de la HbA1c total (lábil más estable) pueden producirse cambios del 1 ó 2% tras aumentos o disminuciones agudas de las cifras de glucemia (397-400). Por todo ello, sólo la fracción estable es fiable como marcador del control metabólico durante las últimas semanas, sin que se produzca un sesgo apreciable por el control más inmediato.

1.10.2. Glucosilación de otras proteínas plasmáticas.

1.10.2.1. Glucosilación de las proteínas séricas.

Además de la hemoglobina, otras proteínas también se ven sometidas a glucosilación no enzimática. En base a ello, se pensó que también podrían ser utilizadas para valorar el control metabólico en la diabetes.

En concreto, la concentración de proteínas del suero glucosiladas, incluyendo la albúmina sérica, se ha visto que muestra una buena correlación con la hemoglobina glucosilada, glucemias basales, varianza de la concentración de glucosa, valor M y glucemia media. Como las proteínas séricas permanecen en la circulación durante menos tiempo que la hemoglobina, los cambios en el porcentaje de su glucosilación podrían emplearse como un índice de la glucemia a corto plazo (401-404). Las variaciones en la concentración de las proteínas séricas glucosiladas son evidentes en el plazo de una semana, periodo en el que no se puede apreciar modificación en el nivel de hemoglobina glucosilada.

Los métodos de determinación de las proteínas séricas glucosiladas (la mayor parte de las cuales corresponde a la albúmina) son tan complicados y caros como los de la determinación de la hemoglobina glucosilada (405, 406).

1.10.2.2. Fructosamina.

Johnson, en 1982, ideó un método simple, rápido, barato y preciso para la medición de proteínas plasmáticas glucosiladas (407) que, ligeramente modificado por Baker (408), se sigue utilizando en la actualidad. Este método se conoce como el de la fructosamina y se basa en la capacidad del residuo cetoamina, en pH alcalino, para reducir las sales de tetrazólium (nitro-azul tetrazólium o NBT). La prueba de la fructosamina no mide nada nuevo sino que apenas representa un enfoque analítico alternativo al cálculo de la proteína glucosilada. La denominación en sí es equívoca, ya que parece implicar incorrectamente que el monosacárido fructosa desempeña un papel esencial en la reacción.

A pesar de que la fructosamina refleja la glucosilación total de las proteínas séricas, el 90% de su valor corresponde a la albúmina glucosilada (409). La fructosamina mide también un sustrato no identificado, aparte de las proteínas séricas glucosiladas (410).

Aunque se ha propuesto ajustar los resultados de la fructosamina al contenido de albúmina o proteínas totales en suero (411), esto no parece ser necesario en pacientes que no padezcan enfermedad aguda o nefropatía severa, ya que aumenta los costos en reactivos, equipo y técnica sin aportar un beneficio clínicamente apreciable (412, 413).

Se ha dicho que la albúmina o las proteínas glucosiladas correlacionan mejor que la fructosamina con la HbA1c, lo que se explica porque, como hemos dicho, la fructosamina mide, además de la glucosilación de las proteínas séricas, un sustrato no identificado, introduciendo un factor de error potencial (410, 414). Pero otros estudios no encuentran estos inconvenientes a la fructosamina, contando ésta con la ventaja adicional de consistir en un ensayo automatizado, con una utilidad clínica similar a la de la hemoglobina o la albúmina glucosiladas y considerablemente más económico y rápido que los anteriores (415, 416).

Además, a pesar de detectar cambios en el control glucémico a más corto plazo que la hemoglobina glucosilada, no se afecta por las modificaciones agudas de la glucosa, midiendo sólo el componente cetoamina y siendo independiente de la glucemia en el momento de la prueba (415).

Hay que añadir que tampoco la determinación de proteínas glucosiladas se salva de las críticas a los métodos de determinación, por lo que no existe la prueba perfecta (417, 418). Incluso el coeficiente de variación ofrece mayor precisión analítica para la fructosamina (en análisis automatizados con gran número de muestras da un coeficiente del 2-3%) que el que se consigue con métodos tales como la cromatografía de afinidad (coeficiente de variación de 5-6%) y la reacción del ácido tiobarbitúrico (coeficiente de variación mayor del 8%) para las proteínas glucosiladas. Por lo que respecta a la hemoglobina glucosilada, los métodos utilizados comúnmente tienen una precisión del 5-10% (419).

Pasamos ahora a comentar algunos datos respecto a las interferencias y utilidad clínica de estas pruebas.

A) Interferencias.

En cuanto a las interferencias del test de la fructosamina hay que constatar, en primer lugar, que no existe una modificación importante de la concentración o de la velocidad de renovación de las proteínas séricas. En situaciones de hipoproteinemia (hipercatabolismo, pérdidas por la orina, déficit de síntesis, hemodilución) se obtienen valores falsamente bajos. Esta influencia es despreciable si el nivel de proteínas supera los 6.5 g/dl o el de albúmina los 3.0-3.5 g/dl (420, 421). También el aumento del "turn-over" de las proteínas, como ocurre en casos de hipertiroidismo o enteropatía pierde-proteínas, da valores de fructosamina espúreamente disminuidos (422). A la inversa, si existe hiperalbuminemia o hipotiroidismo, la fructosamina puede estar falsamente elevada.

También hay que tener en cuenta que la reducción del NBT no es privativa de la fructosamina. Para minimizar interferencias hay que ajustar el tiempo de reacción y el pH a las recomendaciones actuales. Aún así, ciertos componentes de la sangre pueden reducir el NBT, como los triglicéridos o la bilirrubina. También la heparina puede interferir (423).

B) Utilidad clínica.

Aunque algunos autores disientan (424, 425), la mayoría encuentra buena correlación entre la fructosamina y otros parámetros de control metabólico como la hemoglobina glucosilada, la glucemia media o la glucemia basal (416, 426-435). Se ha visto que la correlación es mejor en aquellos pacientes que todavía conservan reserva pancreática de insulina (326).

La fructosamina, dada la vida media notablemente más corta del sustrato que mide, comparado con la hemoglobina glucosilada (2.5 semanas versus 4 semanas)(436), refleja el control glucémico de un periodo también sensiblemente más corto que la hemoglobina glucosilada, del orden de 1 a 4 semanas (416, 419, 423, 437-439). *Evidentemente, esto supone que la fructosamina es más sensible a los cambios producidos en un corto periodo de tiempo.* Esta variabilidad ha sido empleada como arma arrojadiza por los detractores de la técnica, aduciendo que al estar sometida a tantas oscilaciones es menos fiable que la hemoglobina glucosilada, que lo sería más por su menor heterogeneidad y mayor estabilidad, que producirían mayor confianza a la hora de interpretar resultados (413).

Esta postura, sin carecer de base de apoyo, no deja de ser algo maniquea. En efecto, la fructosamina no viene a sustituir sino a completar a la hemoglobina glucosilada, ya que la información que ofrece es complementaria (414, 419, 423, 440). En situaciones en las que se deben registrar cambios rápidos en el control de la diabetes, la fructosamina puede ser de mayor valor que la hemoglobina glucosilada.

Entre estas situaciones podemos citar:

- Diabetes inestable.

- Evaluación de cambios en los regímenes de tratamiento.

- En el embarazo, donde el control metabólico es especialmente estricto y se realizan ajustes con periodicidad muy pequeña. Hay que tener en cuenta la influencia de la hemodilución que con frecuencia se presenta en las gestantes.

- En trastornos hematológicos como hemoglobinopatías o anemias.

- En la insuficiencia renal la fructosamina sufre muchos menos cambios que la hemoglobina glucosilada.

- En casos de etilismo.

Entre los defectos de la fructosamina hay que decir que adolece de falta de estandarización (423, 437). Como decíamos de la hemoglobina glucosilada, también en la cantidad medida de fructosamina, como de otras proteínas séricas glicosiladas, tienen más peso los últimos días, especialmente si se ha producido hiperglucemia (416, 436). El uso conjunto de la fructosamina y de la hemoglobina glucosilada permite detectar a algunos pacientes "manipuladores", que intentan mejorar notablemente su control justo antes de acudir a revisión (en este caso, veríamos una fructosamina desproporcionadamente buena con respecto a la hemoglobina glucosilada).

1.10.3. Conclusiones sobre la utilidad de la determinación de las proteínas glucosiladas no enzimáticamente.

Podríamos destacar una serie de desventajas y de ventajas comunes a estos métodos:

A) Desventajas.

- Documentan si el control metabólico es bueno o malo, pero no dicen qué hay que hacer para mejorarlo.

- Cifras buenas pueden ocultar oscilaciones inaceptables y, especialmente, hipoglucemias asintomáticas.

- Tienen poco significado para los pacientes.

- Los días inmediatos a la toma de la muestra influyen más en el valor total que la parte alícuota que les correspondería (sobre todo por lo que respecta a la hiperglucemia).

- Requieren una tecnología avanzada y costosa y personal especializado. Este inconveniente se minimiza en el caso de la fructosamina.

B) Ventajas.

- Con un solo test abarcamos un periodo de varias semanas.

- Es objetivo.

- No depende del paciente, de la hora del día o de las comidas.

- Sirve como control de calidad de las determinaciones de glucemia, detectando datos fraudulentos o erróneos e indicando la necesidad de revisar el programa de educación y tratamiento.

Como ya hemos comentado, el uso conjunto de la hemoglobina glucosilada y de las proteínas séricas glucosiladas o de la fructosamina (especialmente de esta última, por razones de viabilidad económica, sencillez, precisión y rapidez, aún a costa de cierta menor sensibilidad) se enriquece de reportar informaciones distintas y complementarias. Leutenegger (440) ha ideado una fórmula que relaciona la fructosamina y la HbA1c:

$$R = [\text{fructosamina (micromol/l)} \times 2.2] / \text{HbA1c (\%)}$$

Lo normal es que este cociente sea igual a 100. Por encima revelaría una descompensación reciente de la enfermedad, mientras que por debajo indicaría que se está produciendo una mejoría. Hay que señalar que cifras superiores a 150 o inferiores a 60 hacen pensar en interferencias y son ininterpretables.

Puestos a elegir, todavía nos quedaríamos con la hemoglobina glucosilada, a la que nos referíamos anteriormente como el "estándar de oro", muy particularmente en los diabéticos tipo 2 estables, que suelen acudir a consulta a intervalos muy superiores a los tipo 1, del orden de una vez cada 3 meses.

Sin embargo, la adición de la medida de la fructosamina sólo supone un 10-15% del costo de la hemoglobina glucosilada (436) y, por todo lo anteriormente reseñado, pensamos que es un ahorro no justificado en términos de costo/beneficio. El binomio hemoglobina glucosilada-fructosamina complementaría, a su vez, la información suministrada por el autocontrol de la glucemia. Todo ello, en conjunto, contribuye y es parte indispensable en el empeño de lograr una optimización del control metabólico en la diabetes.

1.11. AUTOCONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE.

1.11.1. Principios básicos.

En la diabetes mellitus se producen multitud de alteraciones metabólicas, pero la fundamental es la hiperglucemia. Además, la corrección de ésta puede ejercer también un efecto beneficioso sobre la mayoría de las otras anomalías que se presentan en la enfermedad (hipertrigliceridemia, hipercetonemia, función fagocítica defectuosa).

Por tanto, el objetivo fundamental en el control metabólico de la diabetes es el normalizar la glucemia y, para ello, necesitamos conocer previamente dicho parámetro. Indudablemente, la mejor manera de hacerlo es medirlo directamente.

Hasta finales de la década de los 70, la evaluación del control metabólico se realizaba, fundamentalmente, mediante la determinación de glucosurias y cetonurias (con la ayuda de tiras reactivas), además de la realización de controles esporádicos de la glucemia en el laboratorio o en la consulta.

1978 es la fecha que marca un hito, el de la aparición de los primeros trabajos, en el Reino Unido, sobre la monitorización de la glucemia por el propio paciente, también, como ocurría con las glucosurias, con la ayuda de tiras reactivas. Ya en los primeros trabajos se sentaron los principios que definen las características de la SMBG (del inglés "Self-Monitoring of Blood Glucose", es decir, auto-monitorización de la glucosa en sangre) (441-447).

Estos fundamentos podrían resumirse en:

a) No está condicionada por la mayor parte de las "pegas" de las que hablábamos al referirnos a la determinación de las glucosurias.

b) Nos informa de una manera DIRECTA sobre los niveles de la glucosa en sangre a lo largo de todo el día.

c) Al poder jugar con cifras concretas, más exactas, nos permite fijar unos objetivos más estrechos y cercanos al rango fisiológico de los no diabéticos lo que, como hemos reiterado en otras partes de esta tesis, es deseable para evitar las complicaciones de la enfermedad.

d) Todo lo anterior facilita el desarrollo y la puesta en práctica de los regímenes de tratamiento diseñados para el logro de dichos objetivos, ya que estas pautas requieren una evaluación y un ajuste continuos, para lo que nos es imprescindible conocer las oscilaciones que se producen en la glucemia.

A pesar de lo mucho que se ha publicado desde entonces sobre el tema y de que hubo que vencer las reticencias iniciales de muchos especialistas, los pacientes acogieron con gran entusiasmo esta técnica desde el principio (448) y esta aceptación se ha traducido en que, en la actualidad, son más de un millón los diabéticos que monitorizan su glucemia en todo el mundo.

Entre las razones por las que ha tenido tanto éxito entre médicos y pacientes podemos destacar:

- Es un método fácil, práctico, casi indoloro y bien aceptado, no sujeto, como hemos dicho, a muchas de las limitaciones de las glucosurias y que, gracias a todo lo anterior, puede ser repetido muchas veces en un periodo corto de tiempo.

- Apenas presenta dificultades técnicas la obtención de una muestra de sangre capilar adecuada para que nos de una cifra de glucemia con exactitud suficiente como para ser usada en la clínica.

- Ofrece una información inmediata y no ambigua.

- Permite documentar cómo varía la glucemia en la vida ordinaria, a lo largo de las 24 horas y sin el estrés del laboratorio.

- Facilita el conocimiento de la enfermedad por parte del paciente y ayuda en la motivación del mismo.

- Nos avisa de la existencia de hipoglucemia y de hiperglucemia.

- Permite marcar objetivos próximos al rango fisiológico y elaborar el plan de acción para alcanzar tales metas.

- La SMBG es parte imprescindible en un programa de tratamiento intensivo con insulina. Con su ayuda podremos modificar la dieta, la actividad física y la insulina cuando sea necesario.

- Es comprensible y útil tanto para pacientes como para médicos.

- Los pacientes que pueden hacer frente al desembolso económico prefieren esta técnica a la determinación de la glucosuria y casi nunca quieren dar marcha atrás y volver a la medida de ésta. A este respecto, la American Diabetes Association (ADA) afirma que la auto-determinación de la glucosa en sangre es mejor que en orina en TODOS los pacientes que requieren insulina, facilitando la prevención de la hiperglucemia y la detección de la hipoglucemia, lo que está fuera del alcance de las glucosurias (449, 450).

1.11.2. Métodos

Los métodos de ensayo para medir la glucemia se pueden dividir en tres categorías: de reducción, colorimétricos y enzimáticos.

A) De reducción

Se basan en la reducción de un compuesto metálico por parte de los hidratos de carbono. Debido a la falta de especificidad a la glucosa, se producen falsos positivos, por lo que este método no se emplea habitualmente.

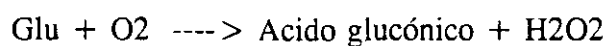
B) Colorimétricos

Por ejemplo, los de la reacción con o-toluidina. Tampoco son específicos para la glucosa, interfiriendo también otros monosacáridos aldehidos.

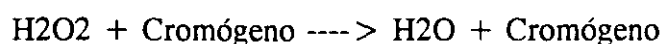
C) Enzimáticos

Son los más universalmente aceptados y utilizados para valorar la glucemia. La muestra de sangre se coloca en una tira reactiva impregnada de glucosa oxidasa, peroxidasa y sistema cromógeno. La enzima específica de la glucosa (glucosa oxidasa) estimula la reacción entre la glucosa y el oxígeno, produciéndose ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Las peroxidasas catalizan la reacción entre el peróxido de hidrógeno y el sistema cromógeno, dando lugar a un cambio de color proporcional a la concentración de glucosa presente en la gota de sangre:

G.O.



P.O.



reducido

oxidado

incoloreo

coloreado

Tras un tiempo concreto y preciso, variable según los dispositivos utilizados, se retira la gota de sangre.

Existen dos tipos de tiras, las del método "húmedo" y las del "seco". En las primeras la gota se quita con un chorro de agua, mientras que en las del método seco se elimina con un pedazo de algodón o secante.

En caso de utilizar el método húmedo se prefiere el agua a presión de una botella que la del grifo, ya que con ésta el flujo de líquido puede variar. Inmediatamente después se seca y se procede a la lectura, bien mediante la comparación visual con unas tablas de colores o insertando la tira en un sistema de medición (reflectómetro).

Vamos a analizar con más detalle algunos aspectos del proceso.

Los lugares de elección para que el paciente practique el autocontrol de la glucemia son el lóbulo de la oreja y la última falange del dedo, aunque el primero es de acceso más difícil. En algunos niños, sobre todo recién nacidos, también se puede pinchar en el talón. Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes escoge los dedos.

Hay que señalar que la muestra obtenida es de sangre capilar y esto puede ser una fuente de confusión. Cuando valoramos una glucemia, hemos de distinguir entre si la muestra es de sangre total, plasma o suero y también si es capilar, arterial o venosa.

Por lo que respecta a lo primero, el plasma y el suero tienen una concentración de glucosa ligeramente superior a la de la sangre total. Aunque la glucosa se distribuye uniformemente en la fase líquida de la sangre, los glóbulos rojos tienen una fase sólida que no contiene glucosa, de modo que en la sangre total la fase sólida de los hematíes diluye la concentración de glucosa en el plasma. Los glóbulos rojos tienen un 30% de sólidos, contra un 9% del plasma. El factor de dilución puede calcularse a partir del hematocrito de la sangre, puesto que la parte sólida de los glóbulos rojos centrifugados es del 24%. Para convertir la glucosa plasmática en glucosa de sangre total podemos emplear la siguiente ecuación (451):

$$\text{Glucosa en sangre total} = \text{Glucosa en plasma} \times (1.0 - 0.0024 \times \% \text{ de hematocrito})$$

Si no sabemos el hematocrito de una muestra podemos asumir el valor normal medio del 45% que, en la ecuación anterior, daría:

$$\text{Glucosa en sangre total} = \text{Glucosa en plasma} \times 0.892$$

o

$$\text{Glucosa en sangre total} = \text{Glucosa en plasma} / 1.12$$

Otros autores emplean la fórmula (452):

$$\text{Glucosa en plasma} = 1.07 \times \text{Glucosa en sangre total} + 0.11$$

En general, esto se traduce en unos valores plasmáticos que sobrepasan a los de la sangre total en algo más del 10%. La anemia eleva falsamente el resultado, mientras que en la policitemia ocurre lo contrario. Según el sistema utilizado, un 10% de cambio en el hematocrito produce una variación del 4-30%.

Atendiendo al origen arterial, capilar o venoso de la muestra, podemos decir que las mayores concentraciones se alcanzan en la sangre arterial que, en ayunas, supera en unos 5 mg/dl a la capilar y en unos 10 mg/dl a la venosa. En momentos en los que se produzca una captación activa de glucosa por el músculo como, por ejemplo, tras comidas o tras una sobrecarga de glucosa, las diferencias se acentuarán, de modo que la sangre arterial y capilar puede dar valores 20 a 70 mg/dl más elevados que la sangre venosa, aunque lo más habitual es que la diferencia sea de algo más del 10% (453, 454).

Antes de pinchar, podemos aumentar el flujo de sangre con agua caliente, especialmente si el ambiente está frío, el paciente tiene mala circulación o es muy nervioso, todo lo cual produce una vasoconstricción. Es mejor utilizar el primer y cuarto dedos, que tienen mejor vascularización. El mejor lugar es la porción periférica del dedo, alrededor del borde de la falange distal, zona menos sensible que el pulpejo.

El dolor puede atenuarse presionando la zona de extracción con el dedo opuesto de la misma mano mientras que se pincha. Esta presión, no irritante, debe hacerse en la superficie palmar, con fuerza suficiente para enrojecer. La utilización reiterada de una misma zona provoca endurecimiento y disminución del dolor en sucesivos pinchazos.

Algunos pacientes con el flujo sanguíneo muy reducido en manos (enfermedades vasculares, fenómeno de Raynaud) pueden sufrir heridas o infecciones que obliguen a cambiar el sitio del pinchazo.

Para llevar a cabo este proceso contamos con una amplia gama de lancetas, tiras reactivas y reflectómetros.

A) Lancetas:

Las actuales hacen que el pinchazo sea prácticamente indoloro, especialmente las que cuentan con dispositivos automáticos con sistema de muelle.

B) Tiras reactivas:

Contienen una zona reactiva impregnada con glucosa oxidasa, peroxidasa y sistema cromógeno, donde se producirá la reacción comentada anteriormente.

Hay varias tiras reactivas que llevan 2 bloques de colores, uno para valores elevados y otro para bajos. En cualquier caso, el diabético compara con una escala, obteniendo un valor semi-cuantitativo. Hay que asegurarse de la capacidad del paciente para acertar en su valoración (especialmente en lo que respecta a su agudeza visual y discriminación de colores) mediante la comparación de los valores del enfermo con los medidos en la consulta o el laboratorio (455). La vida media de las tiras facilita esta comparación, ya que mantienen su exactitud durante una semana si se conservan en un vial desecado (456), con lo que el paciente puede traernos las tiras a la consulta, donde mediremos con un reflectómetro.

Algunos pacientes llegan a confiar tanto en sus habilidades que parten las tiras en 2 para ahorrar. Para evitar que se deterioren, han de conservarse en condiciones adecuadas y fijarse en la fecha de caducidad.

C) Reflectómetros:

A diferencia de los primeros aparecidos en el mercado, los reflectómetros de los que disponemos en la actualidad son pequeños y transportables, fáciles de manejar y de calibrar. Algunos llevan memoria incorporada.

Lo primero que hay que hacer, antes de introducir las tiras en el aparato, es calibrarlo. Hay tres clases de calibración:

- De lote.
- Húmedas, con soluciones de control de glucosa.
- De fábrica, basada en el principio de que la mejor calibración y la mayor exactitud se obtienen si se usan muchos puntos para construir una curva de calibración.

Cualquiera de los tres tipos es válido si se utiliza correctamente.

Cuando se emplean de manera apropiada y están bien calibrados, existe buena correlación con los valores obtenidos simultáneamente en un laboratorio (457-461). El margen de error que se puede achacar a los reflectómetros del orden del 2-10% (458) o incluso menor. Se puede considerar que sólo un pequeño porcentaje de los valores, en torno al 1-5%, no son adecuados para su uso clínico (457, 458). Sin embargo, cuando el usuario no es personal especializado y entrenado sino el propio paciente diabético, las cosas cambian, siendo en ocasiones la exactitud inaceptable (455).

Entre los factores que afectan a dicha exactitud hay que citar el tamaño y la colocación de la gota de sangre, la sincronización del proceso (variable para cada aparato) y la eliminación de la gota de la tira.

Estadísticamente, parece que los errores más comunes son los debidos a mala sincronización, aunque los que más trascendencia tienen son los fallos en la eliminación de la sangre de la tira (462-464).

En conjunto, todas estas variaciones atribuibles al usuario pueden dar como resultado que hasta el 50% de los valores se escapen en más de un 20% de los de referencia.

Algunos de los reflectómetros (o glucosímetros) utilizados dependen más de la habilidad del usuario que otros. En las reuniones de expertos se recomienda el desarrollar equipos más fáciles de manejar y menos influenciados por la técnica del paciente (465, 466). También se encarece para que tengan un soporte auditivo y táctil para aquéllos con problemas visuales graves (467).

Asimismo, son muy recomendables los sistemas que facilitan que el propio usuario pueda realizar un control de calidad de las muestras. Ya contamos con aparatos que emiten una señal acústica si ésta es inadecuada. Idealmente, se debería desarrollar un método con el que el resultado fuera independiente del hematocrito.

También sería deseable que futuros reflectómetros no pudieran ser utilizados después de haber funcionado mal sin recalibración y comprobación previos del buen estado del sistema.

En noviembre de 1986 tuvo lugar una reunión en la que se emitió una declaración-consenso sobre SMBG (465), a la que acudieron representantes de la ADA, Centros para el Control de la Enfermedad, FDA e Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de EEUU. Además de varias de las recomendaciones recogidas anteriormente, se marcó como objetivo a alcanzar el conseguir una variabilidad (suma de las del sistema y del usuario) menor al 10% a las concentraciones que suelen abarcar estas máquinas (30-400 mg/dl).

Hay que subrayar que la fiabilidad disminuye en hipoglucemias e hiperglucemias severas.

El mal funcionamiento del aparato es raro, pero peligroso, entre otras razones porque el paciente se confía y baja la guardia, pudiendo no atender a síntomas que le avisen de un hipotético descontrol.

Por esta razón, es preciso hacer un control de calidad periódico, tanto del aparato en sí como de las habilidades del usuario. A este respecto, es necesario chequear la calibración, utilizar soluciones de control con concentraciones de glucosa conocidas y comparar con laboratorios de referencia.

Cuando se consiguen unos porcentajes de error, con un reflectómetro en buenas condiciones, de +/-15% podemos darnos por satisfechos. Si no es así, hay que llevar a cabo un re-entrenamiento.

Otro motivo para realizar controles de calidad es la tendencia natural del paciente a "mejorar" artificialmente sus glucemias. Esto es lógico, porque sabe que el médico y/o el educador, en cierto sentido, van a sentirse más contentos y complacidos con él y le van a exigir menos con cifras cercanas a las óptimas. Una manera de detectar esto, aparte de la comparación con los valores de referencia del laboratorio y con los parámetros que miden el control a largo plazo, es la tendencia a redondear las cifras, con claro predominio de las terminadas en 0. En cualquier caso, cuando haya más de un 30% de valores que terminen en un mismo dígito podemos sospechar que las cifras anotadas en el cuaderno no coinciden con las reales.

También podemos contar con la ayuda de la memoria, que cada vez está incorporada a más glucosímetros. Mazze y cols. comprobaron la pobre correlación existente entre las glucemias medidas en casa y las determinadas en el laboratorio del hospital cuando los pacientes no sabían que su aparato tenía memoria (468). Sin embargo, cuando se les informó de dicha circunstancia, la correlación llegó a ser excelente (469).

Estos y otros estudios han hallado que hasta el 75% de los diabéticos (tanto los tipo 1 como los tipo 2) practicaban alteraciones significativas en sus cuadernos de autocontrol, proporcionando cifras inferiores de glucemia, así como menor ingesta de calorías y más ejercicio de los reales. Todo esto independientemente del status socio-económico o la educación, y subiendo en la proporción de engaños hasta el 93% en el caso de las embarazadas, a quienes se les exige un control especialmente riguroso. El empleo de métodos objetivos de verificación, como la memoria, hacía que este tipo de conducta desapareciera en el 98% de los casos (468-471).

Además de para "luchar contra el fraude", la memoria incorporada a los reflectómetros nos es muy útil para la buena recogida de datos del autocontrol, añadiendo a la fiabilidad la exactitud que ofrecen aquéllos que especifican el momento preciso de la recogida, consiguiendo estos aparatos las mejores correlaciones con otros métodos de valoración del control metabólico (472, 473).

En la actualidad se sigue investigando para introducir nuevas mejoras en estos sistemas. Algunos de los más modernos incluyen algoritmos para realizar ajustes en el tratamiento, modificando dieta e insulina (474-479). Un trabajo reciente concluía que en medios donde no se pueda contar con un equipo educador, un aparato de estas características podía suplirlo con buen control y seguridad (480).

1.11.3. Candidatos a la práctica del autocontrol de la glucemia.

En general, podríamos decir que todos los diabéticos son candidatos a hacer autocontrol, aunque esta necesidad puede ser más o menos acuciante según el tipo de diabetes que padezcan. Pero, al menos, sería recomendable que todos, y muy especialmente los tipo 1, aún negándose a hacer SMBG de manera rutinaria, dispusieran de tiras reactivas, lancetas y de los conocimientos suficientes para realizar la determinación de glucosa en situaciones especiales.

Al margen de este principio general, hay grupos en los que el autocontrol es ineludible y otros en los que es muy recomendable:

A) Autocontrol imprescindible:

- Embarazo y pre-embarazo.
- Tratamiento intensivo, sobre todo los pacientes con bombas de infusión de insulina.
- Pacientes propensos a la hipoglucemia, especialmente aquéllos con neuropatía, incapaces de reconocer los síntomas que avisan de hipoglucemia y los que presentan desórdenes convulsivos concomitantes.
- Diabetes lábil.

- Enfermedades intercurrentes.

B) Autocontrol recomendado:

- Como parte importante en un programa educativo sobre diabetes.
- Manejo de rutina de diabéticos insulín-dependientes.
- Cuando el umbral renal está muy elevado o muy disminuido.
- En casos de insulín-resistencia.
- Cuando se trate de mejorar el control metabólico.
- En casos de complicaciones microvasculares en estadio precoz.
- En ciertas circunstancias especiales: diálisis renal, hipoglucemias nocturnas, práctica de atletismo.
- En niños menores de 5 años.

1.11.4. Frecuencia del autocontrol.

Está claro que, a este respecto, y como ocurre muchas veces cuando hablamos de diabetes, hay que individualizar. Es indudable que no es lo mismo un tipo 1 con diabetes lábil que un tipo 2 estable. A mayor inestabilidad corresponde un mayor número de determinaciones.

A) En diabetes tipo 1:

En caso de diabetes lábil, o al principio del tratamiento, cuando se intenta averiguar cuáles son las necesidades del enfermo diabético, se precisan perfiles diarios de, al menos, 7 puntos: antes y 90-120 minutos después de desayuno, comida y cena, así como otra determinación entre 2 y 4 de la mañana para descartar hipoglucemias o descontrol nocturnos. En ocasiones, se requieren incluso más controles, como antes de acostarse (si se cena temprano) o al amanecer, para estudio del "fenómeno del alba". Cuando se alcanza un patrón estable puede disminuirse la frecuencia de los pinchazos: por ejemplo, a 4 diarios (preprandiales y antes de acostarse), añadiendo el de 2-4 a.m. una vez a la semana y perfiles completos cada 15-30 días. Se ha demostrado que en tratamientos optimizados en los que se persiga un control casi normal el disminuir la frecuencia de la monitorización de 4 a 2 pinchazos diarios empeora el control metabólico (481, 482). El autocontrol, en estos regímenes intensivos, tiene el doble fin de la monitorización y el ajuste de las dosis.

En tratamientos más estándar, en los que los objetivos y las exigencias son menores, también se puede bajar el listón en lo que atañe al número de controles. En un trabajo reciente no se apreciaban diferencias estadísticamente significativas en el control metabólico de pacientes que hacían perfiles de 4 puntos dos veces a la semana, otros que hacían 4 puntos una vez por semana y los que se pinchaban dos veces todos los días (483).

A la hora de descartar hipoglucemias nocturnas hay que tener en cuenta que si la glucemia al acostarse supera los 110 mg/dl las probabilidades de presentarse son del 1%, mientras que si está por debajo de dicha cifra las posibilidades ascienden al 25%.

Evidentemente, ya que la enfermedad no tiene un curso uniforme, tampoco son iguales las necesidades de monitorización del tratamiento en distintas épocas.

En ocasiones, puede ser preciso intensificar la medida de las glucemias como, por ejemplo, cuando se trata de hacer frente a enfermedades intercurrentes, hipoglucemias, situaciones de emergencia como cetosis o cuando se quiere valorar el impacto de cambios en la dieta, actividad o tratamiento insulínico.

B) En diabetes tipo 2:

El Consenso Europeo para el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 recomienda el autocontrol para casi todos los diabéticos tipo 2, afirmando que éste es clave para una mejora en la calidad y en la seguridad del tratamiento. Sugiere un perfil de 7 puntos una o dos veces a la semana si el control es estable (127).

Otros autores son menos exigentes. Skyler propone perfiles de 4-7 puntos durante la estabilización para, a continuación, pasar a determinar tan sólo las glucemias basales 3 a 7 veces por semana, con un perfil de 4 puntos (preprandiales y al acostarse) una a tres veces al mes y de 7 puntos una vez al mes (484).

Hay que decir que en los tipo 2 en situación estable la glucemia basal es un índice razonablemente fiable del control de la glucemia a largo plazo (485-488), hasta el punto que algunos se conforman con una sola determinación cada dos semanas y después de cualquier ajuste de la dosis de los medicamentos unido, en caso de tratarse con insulina intermedia, a otro control a media tarde (485, 489, 490). En situaciones muy estables, puede bastar incluso con glucemias basales cada 3 meses (485, 490-492).

A pesar de todo lo comentado, hay que estar preparado a que muchas veces el paciente se resista a practicar SMBG. A veces se le viene un mundo encima cuando se le dice que ha de inyectarse insulina y rechaza la carga adicional de tener que pincharse más veces para autocontrol. En estos casos podemos ir introduciéndolo de manera gradual, lo que posiblemente facilitará la aceptación. Una vez que se de cuenta de las ventajas y de que las molestias no son tantas, podremos ir incrementando la frecuencia de los controles (456).

1.11.5. Educación y autocontrol.

Es indudable que el practicar la SMBG sirve para crear una base de datos que puede ser de gran utilidad a la hora de que el médico evalúe el grado de control metabólico de la diabetes. Pero los mayores beneficios se consiguen cuando el paciente adquiere los conocimientos adecuados para, una vez monitorizado el nivel de glucosa en sangre, actuar en consecuencia, es decir, proceder a corregir cualquier desviación de unos objetivos determinados previamente, individualizados para cada paciente. Y en esto desempeña un papel crucial el equipo educador, que debe inculcar al diabético los conocimientos suficientes para sacar el máximo provecho a la SMBG, proporcionando pautas que le indiquen cómo ha de variar su régimen de tratamiento.

La educación también ayuda a que el enfermo conozca y comprenda su enfermedad, implicándole en el manejo de la misma y reportándole auto-satisfacción y apoyo psicológico, al no sentirse tan dependiente y verse más dueño de la situación, de modo que se ve capaz de controlar a la diabetes y no la viceversa. Todo esto puede hacer que el paciente acometa con más ímpetu el cumplimiento de otras partes de su régimen de tratamiento, como el programa de actividad física y alimentación, mejorando el control metabólico (493).

De las habilidades que se enseñan en un programa educativo completo, la SMBG y el ajuste de las dosis de insulina se ha comprobado que son las que se mantienen a más largo plazo, mientras que otras como la dieta y el ejercicio empeoran claramente con el transcurso del tiempo (494-496). Esto puede deberse a que estas últimas requieren un mayor cambio en el estilo de vida habitual del paciente, a diferencia de las primeras, que apenas interfieren en su actividad cotidiana. Además, con 10 o 15 minutos de dedicación al día se puede llevar a cabo un programa intensivo de autocontrol.

Una ventaja adicional es que los beneficios se ven a corto plazo, en claro contraste con los cambios en hábitos enraizados, como lo son la dieta y la actividad física, que suponen mucho esfuerzo y "un acto de fe" en los beneficios, que sólo se verán a largo plazo.

A pesar de todos los razonamientos anteriores, en los tipo 2 muchas veces necesitaremos volcar una gran cantidad de tiempo y dedicación para convencer al paciente de que los cambios en el estilo de vida, en su caso, pueden ser lo fundamental del régimen de tratamiento, aún más que la terapia medicamentosa.

La SMBG, por último, proporcionará al equipo educador información sobre cómo el paciente se ha beneficiado de sus enseñanzas y sobre qué puntos hay que hacer más hincapié para mejorar el control metabólico.

1.11.6. Ventajas y desventajas del autocontrol de la glucosa en sangre.

La mayor parte de ellas ya las hemos ido citando anteriormente. En resumen, podríamos considerar que las principales son:

A) Desventajas:

- Educar correctamente a un paciente requiere dedicar mucho tiempo, que se incrementa en los casos de tratamiento intensivo.
- También se precisa un contacto continuo entre el equipo de asistencia y el enfermo.
- Es notablemente más caro que el control de la glucosa en la orina.
- Es más incómodo que el control en orina (aunque muchos diabéticos lo prefieren).

- Aunque no es lo habitual, en ocasiones el prestar una atención tan importante a la diabetes puede llevar a una excesiva preocupación y a trastornos psicológicos.

- Ocasionalmente, los dedos pueden sufrir engrosamiento y pérdida de la discriminación fina. Para atenuar esta complicación es aconsejable utilizar los lados.

- La infección no es una complicación frecuente, pero en casos aislados de pacientes con muy malas condiciones higiénicas o mala circulación puede presentarse.

- Existe el peligro de que el enfermo se invente los datos. Para evaluar esto contamos con la memoria en los reflectómetros y con los parámetros objetivos que nos dicen cómo es el control metabólico a medio y largo plazo (fructosamina, albúmina glucosilada, hemoglobina glucosilada).

- Puede incrementarse el riesgo de cetosis al no hacer tests de orina, ya que es posible la cetoacidosis con hiperglucemias tan sólo moderadas (497).

- Como ya hemos comentado, incluso los aparatos más modernos son susceptibles de tener un margen de variabilidad. Nunca podrán evitarse completamente, aunque sí disminuirse considerablemente con la educación continuada, las variaciones debidas a la mala técnica del paciente.

- Aunque mucho menos que con las glucosurias, también pueden producirse algunas interferencias en las reacciones químicas. Las sustancias naturales oxidantes o reductoras tales como ácido úrico o glutatión pueden interferir con la reacción de la peroxidasa. No hay constancia de que la presencia de concentraciones fisiológicas de estas sustancias origine errores clínicamente significativos. Los fármacos de este tipo también pueden interferir y, en algunos casos, dar lugar a errores significativos. Los niveles elevados de bilirrubina pueden causar disminución de la glucemia determinada a través de la reacción de la glucosa oxidasa.

Cuando los niveles de ácido ascórbico están muy por encima de los normales también pueden originarse glucemias inferiores a las reales por interferencia con la oxidación del cromógeno.

B) Ventajas:

- Es un método directo del control de la glucosa, a diferencia de las glucosurias, realizado sin el estrés que produce la toma de sangre en un laboratorio.

- Sabemos cómo es el control metabólico en todo momento y esto permite tomar decisiones día a día.

- Podemos definir claramente objetivos y realizar ajustes que nos lleven a alcanzar dichas metas.

- Se obvian la mayor parte de las desventajas comentadas cuando hablamos de las glucosurias (mala correlación con la glucosa en sangre, dependencia del umbral renal, etc). Hasta 2/3 de las glucosurias dan resultados incorrectos (498).

- Es fácil de realizar, incluso por niños. La mayor parte de éstos consiguen alcanzar una buena exactitud con este método (499).

- Aunque a corto plazo resulta más caro que las glucosurias, a largo plazo conlleva ahorros importantes, al disminuir claramente el número de hospitalizaciones. Nuestra propia experiencia en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de San Carlos apoya esta aseveración, habiéndose comprobado una disminución en el número de ingresos por paciente y año ($p < 0.01$) y en el número de días de ingreso por paciente y año ($p < 0.05$) desde el advenimiento de esta técnica (500). Evidentemente, el ahorro social y humano es enorme, disminuyendo complicaciones como amputaciones, ceguera, etc y aumentando el bienestar.

- Los resultados ofrecen una buena fiabilidad.
- La SMBG permite diagnosticar hiperglucemias severas e hipoglucemias.
- Ayuda a comprender la diabetes y su tratamiento.
- El paciente se siente más motivado y seguro de sí mismo, al apreciar que es capaz de intervenir en el tratamiento y control de su enfermedad, con el indudable apoyo psicológico que esto supone.
- El autocontrol es condición "sine qua non" en situaciones en las que se precise un control estricto de la diabetes, como el embarazo, tratamiento intensivo, tratamiento con bombas, etc.
- La SMBG nos permite valorar el impacto de los cambios que se realicen en el esquema de tratamiento (dieta, ejercicio, medicamentos).

1.11.7. Evaluación de los datos obtenidos mediante el autocontrol.

Los resultados obtenidos con esta técnica nos permiten ir realizando los ajustes precisos en el programa terapéutico y comprobando si dichos cambios producen el efecto deseado.

Asimismo, podemos sacar una impresión global de cómo es el control metabólico. Para cuantificar dicho control se han utilizado varios parámetros (501).

A) Glucemia media.

Viene definida como la suma de las determinaciones de glucosa dividido por el número de dichas determinaciones. Evidentemente, los valores más exactos se obtendrán mediante monitorización continua de la glucosa, para lo que existen distintos dispositivos, de los cuales el más conocido es el Biostator (502).

Al disminuir el número de muestras disminuye la fiabilidad, por lo que hay que buscar un equilibrio entre comodidad del paciente y utilidad clínica de la información.

La glucemia media no nos proporciona información sobre las oscilaciones de la glucosa en sangre que, como sabemos, son numerosas a lo largo del día. Aunque no se conoce el papel de dichas oscilaciones en el desarrollo de las complicaciones, es prudente asumir que debieran ser controladas, para lo que hay que encontrar alguna manera de cuantificar su amplitud. Ya la desviación estándar nos da una idea, así como los niveles máximos y mínimos, el área de la curva de concentración, distribución de frecuencias, porcentaje de glucemias entre dos límites fijados arbitrariamente, etc. Además, se han ideado una serie de métodos específicos para la cuantificación del control metabólico de la diabetes.

B) MAGE (Media de Amplitud de las Excursiones Glucémicas).

Propuesto por Service y cols. (503) para cuantificar los cambios mayores de la glucemia, excluyendo los menores. Esto se hizo incluyendo en el cálculo tan sólo los cambios que superaban 1 SD de la glucemia media. Esto se basó en la observación de que sólo las oscilaciones de la glucosa que se producían con las comidas superaban 1 SD en los no diabéticos.

Para hallar la MAGE se toma la media aritmética de los incrementos o descensos de la concentración de glucosa cuando los segmentos ascendentes y descendentes superan 1 SD de la glucemia media del mismo periodo de 24 horas. El valor normal en no diabéticos es de 20-60 mg/dl, mientras que en los diabéticos no insulín-dependientes en situación estable es de 60-80 mg/dl y por encima de 120 mg/dl en los insulín-dependientes inestables y con mal control.

C) MIME (Indices Medios de las Excursiones Alimenticias).

El mismo Service (503) es el propulsor de esta medida, que trata de describir las excursiones glucémicas relacionadas con las comidas y el tiempo requerido para volver a la línea basal.

Estos índices describen los eventos glucémicos postprandiales como el tiempo desde el comienzo de la comida hasta el pico glucémico postprandial (incremento de T), el aumento de la glucosa desde los niveles preprandiales a los niveles pico postprandiales (incremento de G) y el porcentaje de recuperación de los niveles glucémicos preprandiales una hora después de que se alcance el pico de glucosa postprandial (BR, recuperación del nivel basal), que se calcula dividiendo el pico de la concentración de glucosa plasmática menos el nivel de glucosa una hora post-pico por el incremento de G, multiplicando por 100 (se resta el nivel de una hora post-pico porque en las personas no diabéticas la glucemia vuelve generalmente a los valores preprandiales en este intervalo de tiempo).

Cuando los no diabéticos realizan comidas de la cantidad y composición prescritas para los diabéticos, los parámetros MIME son (504):

Incremento de T = 45 +/- 5 minutos

Incremento de G = 39 +/- 3 mg/dl

$$BR = 90 \pm 15 \%$$

D) Valor M.

Ideado por Schlichtkrull (505), es el más utilizado, proporcionando con una sola cifra una expresión de la glucemia media y el efecto de los cambios de glucosa. Se trata de una transformación logarítmica de la desviación de la glucemia de un valor seleccionado de manera arbitraria (por ejemplo, 120 mg/dl), más un factor de corrección de amplitud:

$$M = [\sum Mbg]/N + W/20$$

donde N es el número de determinaciones y W es la diferencia entre los niveles de glucemia máximos y mínimos durante el periodo a estudiar.

$$Mbg = (10 \times \log bg/k)^3$$

donde bg es la glucemia y k es 120. La función logarítmica se calcula para cada glucemia y, a continuación, se hace la media.

El valor M se diseñó como un índice cuantitativo de la ineficacia del tratamiento y cuanto más elevado sea nos encontraremos más alejados del objetivo deseado. Generalmente es de 0 a 6 en no diabéticos, de 0 a 18 en diabéticos bien controlados, de 19 a 31 en los aceptablemente controlados y por encima de 32 en los mal controlados. La fórmula da mayor énfasis a la hipoglucemia que a la hiperglucemia, existiendo un sesgo, por tanto, hacia la hipoglucemia. En ocasiones puede interesarnos variar el valor de referencia. Si tenemos en cuenta que pretendemos hallar la desviación del valor medio de los sujetos no diabéticos, podemos escoger un valor de 80 mg/dl si medimos glucosa en sangre entera o de 90 mg/dl si la determinación se hace en plasma (503, 506).

En general, si el objetivo es detectar hipoglucemias utilizaremos la k más grande, mientras que si es el evaluar la desviación de la glucemia de un nivel N deberemos escoger la k más pequeña.

La fiabilidad de la fórmula aumenta con el número de determinaciones diarias. Mirouze y cols. (507) han señalado que cuando se utilizan más de 20-25 determinaciones puede eliminarse el componente $W/20$ de la ecuación sin afectar sustancialmente al valor M .

En el estudio original se efectuaron determinaciones de glucemia durante un promedio de más de 6 días y se emplearon todas las mediciones. No se inició el periodo de observación hasta que se estabilizaron los niveles de glucemia con el tratamiento, por lo que las oscilaciones de un día a otro estuvieron atenuadas. El periodo no comenzaba hasta que el tratamiento había producido un grado de estabilidad tal que los datos no mostraban alteraciones sistemáticas día a día.

1.11.8. Resumen sobre la automonitorización de la glucosa.

La determinación de la glucosa en sangre por el propio paciente es un método directo para valorar el control metabólico de la diabetes, bien aceptado por los pacientes que, en su mayoría, encuentran pocas dificultades para su realización.

Los dispositivos con los que contamos en la actualidad permiten alcanzar grados de fiabilidad muy aceptables, especialmente por lo que respecta a los reflectómetros.

La buena aceptación por parte del paciente facilita el repetir las determinaciones con mucha frecuencia, lo que ayuda a crear una base de datos que nos servirá para conocer bien cómo se comporta la diabetes las 24 horas del día.

Sin embargo, ni la exactitud de las mediciones ni la frecuencia de las mismas garantizan un buen control (508). Para ello, es fundamental el que los diabéticos no se limiten a anotar las cifras en su cuadernillo, sino que han de actuar en consecuencia, corrigiendo las desviaciones de unos objetivos preestablecidos, basándose en unos algoritmos que se les ha de proporcionar. Este manejo de su propia enfermedad les beneficia enormemente, no sólo desde el punto de vista metabólico sino también desde el psicológico, ofreciendo una seguridad y confianza en sí mismos antes ausentes.

Pero para llegar a este fin se necesita invertir una gran cantidad de tiempo en una educación adecuada, en la que se individualizarán los objetivos y se programará el esquema terapéutico y de monitorización, así como las modificaciones, haciendo especial hincapié en situaciones especiales como enfermedad intercurrente o cambios en el estilo de vida.

A su vez, el comprobar los resultados que produce la SMBG servirá para que el paciente comprenda la enfermedad, lo que redundará en beneficio de su educación y entrenamiento.

La resultante de todo lo anterior es una mejoría clara en el control glucémico y una gran motivación que puede hacer que el diabético sea capaz de entrar en un programa de tratamiento intensivo para alcanzar un control optimizado (446, 509-511). De hecho, el autocontrol es imprescindible en aquellos pacientes sometidos a pautas de tratamiento intensivo.

De todas maneras, la SMBG no es una panacea y hay que tener en cuenta que existe un número de pacientes que no quieren o no pueden realizar esta técnica y que también los objetivos difieren de unos enfermos a otros, por lo que hay que adaptarse en todo momento a las posibilidades y a las necesidades de cada caso.

En diabéticos tipo 2 estables la glucosuria todavía puede jugar un papel en muchas ocasiones combinando esporádicamente con la automonitorización en sangre, acuerdo al que se puede llegar con aquellos pacientes a los que un excesivo número de pinchazos les resulta intolerable.

Todos los diabéticos debieran conocer la técnica, aún los más reacios a emplearla, para casos de urgencia, como sospecha de hipoglucemia o hiperglucemia severa.

Es fundamental un seguimiento continuado de las habilidades del paciente para hacer la SMBG y del funcionamiento de los aparatos, con controles de calidad periódicos.

2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.

2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.

El propósito de esta tesis es evaluar la influencia sobre el control metabólico de la reserva pancreática de insulina que aún puedan tener pacientes diabéticos insulinizados e intentar extraer alguna aplicación práctica de su determinación.

Una de ellas sería el poder contar con un dato objetivo que nos indique qué cantidad de insulina es necesaria en un paciente dado, sin tener que acudir al método empírico, "de tanteo", con las pérdidas en tiempo, molestias y peligros que esto supone para el paciente, al margen de la sobrecarga para unas consultas que ya funcionan al límite de su capacidad.

Hemos elegido, dentro del espectro de pacientes tratados con insulina, los dos extremos: aquéllos tipo 2 con fracaso secundario a los antidiabéticos orales y los sometidos a tratamiento intensivo bolo/basal. En el primer caso, porque estos pacientes son los que con más frecuencia plantean la incógnita de qué dosis de insulina van a necesitar y en los que sin duda existirá una cierta reserva pancreática de la hormona.

En el segundo caso, porque se ha cuestionado el papel que puedan desempeñar pequeñas cantidades de insulina, de modo que para algunos autores incluso una reserva residual sería interesante a la hora de facilitar un buen control metabólico. Si se consigue éste, con la terapia bolo/basal también es posible diferenciar con bastante precisión qué proporciones de insulina de acción rápida y prolongada serían necesarias para alcanzar los objetivos de control, siempre y cuando los pacientes hagan auto-monitorización de su glucemia. Teóricamente, el contar con una buena reserva disminuye las necesidades totales de insulina y el porcentaje de insulina rápida que se precisa. Esto es mucho más difícil de evaluar en pacientes con un tratamiento más convencional de insulinas intermedias y rápidas, al no poder diferenciar la acción de ambos componentes del tratamiento.

En resumen, los objetivos de este trabajo serían:

- Estudiar la relación entre reserva pancreática de insulina, valorada mediante el test del péptido C, y control metabólico de la diabetes.

- Intentar hallar una fórmula que, a través de la determinación del péptido C, nos permita conocer qué dosis de insulina será necesaria para lograr un buen control metabólico.

- Averiguar si una mayor reserva pancreática presupone una menor necesidad de insulina y, en los tratamientos bolo/basal, una menor proporción de insulina rápida .

Como objetivos secundarios, podríamos añadir:

- Evaluar el grado de control metabólico conseguido con el tratamiento intensificado.

- Observar si se produce el efecto "aplanamiento" al mezclar las insulinas rápidas con las ultralentas.

- Valorar la eficacia de las insulinas ultralentas como monoterapia en pacientes tipo 2 con fracaso secundario a los hipoglucemiantes orales.

- Validar las teorías del grupo de Oxford, "padres" del tratamiento bolo/basal, sobre cantidades y proporciones de las distintas insulinas para alcanzar el buen control metabólico.

3. MATERIAL Y METODOS.

3. MATERIAL Y METODOS.

3.1. SUJETOS.

El estudio incluyó a dos grupos de pacientes:

- **Grupo A.**

Pacientes en tratamiento con un régimen bolo/basal de insulina. El componente basal lo proporcionaba una insulina ultralenta administrada, preferentemente, entre 10 y 11 de la noche. En caso de quedarse corta, se fraccionaba la dosis, inyectándose parte por la mañana. Los bolos se suministraban mediante insulina rápida, 20-30 minutos antes de desayuno, comida y cena, excepto en caso de hipoglucemia preprandial (se administraba inmediatamente antes de la ingesta, ingiriendo al tiempo carbohidratos de absorción rápida) o de hiperglucemia severa (se postponía la toma de alimentos hasta 45-60 minutos).

Se ofrecía la posibilidad de mezclar la insulina rápida previa a la cena (y, en su caso, al desayuno) con la insulina ultralenta, insistiendo en que la inyección debía hacerse al instante de mezclar.

- **Grupo B.**

Pacientes tipo 2 con fracaso secundario a los antidiabéticos orales y susceptibles de ser tratados con un solo pinchazo diario de una insulina ultralenta, es decir, aquéllos con glucemias previas al tratamiento insulínico que no sobrepasaran los 250 mg/dl (142, 203-206, 210).

También se ha incluido a pacientes que rebasaban este umbral antes de la insulino-terapia y a los que por diversas circunstancias no fue posible tratarlos con 2 o más pinchazos diarios: rechazo a la insulina, alcanzándose el acuerdo de 1 solo pinchazo al día como compromiso temporal (pasando a 2 en caso de mal control); dependencia de terceras personas para inyectarse (ATS de zona, familiares, vecinos); hipoglucemias importantes con insulinas intermedias, etc.

Criterios de exclusión:

No se ha incluido a ningún paciente que presentara un proceso que pudiera interferir con la determinación de la hemoglobina glucosilada o de la fructosamina:

- Embarazo.
- Alcoholismo.
- Uremia.
- Talasemia.
- Hemoglobinopatía.
- Anemia de células falciformes.
- Enfermedad aguda.
- Nefropatía severa.
- Hipoproteïnemia (proteínas totales < 6.5)
- Hipoalbuminemia (albúmina < 3.5)

- Hiperalbuminemia.
- Enteropatía pierde-proteínas.
- Hiper o hipotiroidismo.
- Tratamiento con heparina.

Los pacientes estaban en régimen ambulatorio, perteneciendo todos ellos al área 7 de la Comunidad de Madrid (en concreto, al Hospital Universitario de S. Carlos y al ambulatorio de Modesto Lafuente), excepto 2 que eran atendidos en el Hospital de Guadalajara (ambos del grupo A).

No se ha incluido en el análisis de los resultados a 4 pacientes que, inicialmente reclutados, fueron retirados al comienzo del estudio por causas ajenas a un mal control metabólico, todos pertenecientes al grupo B:

- Una paciente ingresó en el hospital por una infección de origen desconocido y, durante su ingreso, se le cambió a una pauta de 2 inyecciones diarias de insulina intermedia.

- Otra paciente también ingresó por fractura de cadera, siendo transferida a 2 dos pinchazos diarios de mezcla de insulinas intermedia y rápida.

- Un tercer paciente prefirió cambiar a una pauta de tratamiento con "pluma" de administración de insulina (las insulinas ultralentas no pueden utilizarse con estos inyectores), debido a que viajaba mucho y que le resultaba más cómodo.

- Un último paciente tenía un margen de error inaceptable en la dosificación debido a dificultades en la visión, por lo que decidimos que se administrara la insulina con "plumas" que, como hemos comentado en el párrafo anterior, no pueden utilizar insulina prolongada.

Descontados estos 4 pacientes, el estudio comprendió a 77 sujetos, 22 del grupo A y 55 del grupo B. A su vez, estos grupos se dividieron en 2 subgrupos cada uno.

- Grupo A:

El grupo de pacientes en tratamiento bolo/basal se dividió en :

1. Subgrupo A1: pacientes tipo 1. Incluyó a 14 pacientes (7 varones y 7 mujeres).

2. Subgrupo A2: pacientes tipo 2 que, por agotamiento pancreático, necesitaron tratamiento insulínico de creciente intensidad, hasta llegar al régimen bolo/basal. Comprendía a 8 pacientes (1 varón y 7 mujeres).

- Grupo B:

Los pacientes tratados sólo con insulina ultralenta también se dividieron en 2 subgrupos:

1. Subgrupo B1: aquellos pacientes que, "in senso stricto", deben ser tratados con una sola dosis diaria. Constaba de 37 pacientes (16 varones y 21 mujeres).

2. Subgrupo B2: los que, en base a sus glucemias previas, sería preferible que estuvieran tratados con, al menos, 2 pinchazos diarios, pero que presentaban problemas de rechazo, cumplimiento del tratamiento o sociales. Abarcaba a 18 sujetos (7 varones y 11 mujeres).

Las características de cada uno de los grupos y subgrupos eran las siguientes:

- Grupo A.

Edad: 42.82 +/- 18.70 años.

Evolución: 9.68 +/- 8.09 años.

IMC (Indice de Masa Corporal): 26.07 +/- 5.28 kg/m².

a) Subgrupo A1:

Edad: 31.86 +/- 14.21 años.

Evolución: 7.07 +/- 8.17 años.

IMC: 23.78 +/- 4.58 kg/m².

b) Subgrupo A2:

Edad: 62.00 +/- 5.48 años.

Evolución: 14.25 +/- 5.52 años.

IMC: 30.09 +/- 3.82 kg/m².

- Grupo B.

Edad: 68.38 +/- 10.07 años.

Evolución: 11.47 +/- 9.36 años.

IMC: 27.39 +/- 4.58 kg/m².

a) Subgrupo B1:

Edad: 68.11 +/- 10.55 años.

Evolución: 12.57 +/- 8.84 años.

IMC: 27.79 +/- 4.86 kg/m².

b) Subgrupo B2:

Edad: 68.94 +/- 8.24 años.

Evolución: 9.22 +/- 7.74 años.

IMC: 26.59 +/- 3.95 kg/m².

3.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL.

Todos los pacientes fueron sometidos al test del péptido C (pC) tras estímulo con glucagón estándar, consistente en la determinación del pC basal y a los 6 minutos del estímulo con 1 mg i.v. de glucagón. Aunque, como hemos comentado en el apartado 1.6.7, el incremento en el pC (es decir, la diferencia entre el valor post-estímulo y el basal) es el dato más indicativo de la reserva pancreática, se ha tenido también en cuenta la relación del pC basal y del post-glucagón con los distintos parámetros estudiados.

La hemoglobina glucosilada y la fructosamina se midieron a intervalos mensuales. Todos los pacientes del grupo A realizaron auto-monitorización de sus glucemias mediante el uso de tiras reactivas y reflectómetros. Debían practicar, al menos, dos perfiles completos semanales, consistentes en la determinación de las glucemias pre-prandiales y a las 2 horas de la ingesta además de, una vez cada 2 semanas, otra más entre 2 y 4 de la madrugada.

En cuanto a los del grupo B, también se les recomendó, pero no exigió, el hacer auto-control. En caso de rechazarlo o de ser incapaces de llevarlo a cabo, se les hacían determinaciones basales y post-prandiales cada 1-2 semanas.

Cuando el paciente hacía auto-control, se calculaba el valor M de Schlichtkrull (505).

En la parte del estudio correspondiente a la relación de la reserva pancreática con la dosis de insulina requerida para conseguir un buen control metabólico y cuando se habla de éste, en general, nos referimos a lograr alcanzar unos valores de hemoglobina glucosilada y fructosamina por debajo de las 4 SD, de acuerdo con los criterios del Grupo Europeo (127) y en base a las consideraciones hechas en el apartado 1.4.2, fundamentadas en los resultados de los estudios multicéntricos llevados a cabo en pacientes sometidos a tratamiento intensivo.

Por lo que respecta al valor M, se eligió a los pacientes con cifras por debajo de 18, que es el valor admitido como representativo de buen control. Las glucemias pre-prandiales menores de 140 y las post-prandiales menores de 180 se aceptan como buenas. A este respecto, hay que recordar que se trata de glucemias capilares que, como hemos comentado en el apartado 1.11.2, dan valores más altos que las venosas, especialmente por lo que se refiere a las post-prandiales.

Los pacientes tuvieron que cumplir todas estas condiciones. En caso de fallar alguna de ellas, aunque los otros valores fueran muy buenos, se consideraba al paciente como con fracaso en el control metabólico. La única excepción la constituyen los 2 pacientes de Guadalajara, donde no se determinaba la fructosamina. Para compensar esto, se les exigió mantener la cifras de hemoglobina glucosilada y el valor M (los 2 hacían auto-control) durante al menos otro mes dentro de los límites requeridos.

La determinación de hemoglobina y fructosamina hacían las veces de control de calidad de la auto-monitorización. Cuando los resultados de ésta discrepaban excesivamente de los otros parámetros, se repasaba la técnica de auto-control y se intentaba corregir cualquier fallo detectado. Si el reflectómetro tenía memoria se comprobaba si coincidía con los datos apuntados por el paciente.

Se ha intentado averiguar si existe correlación entre la dosis de insulina necesaria para alcanzar el control metabólico deseado (tanto en valor absoluto como en unidades por kg de peso) con la reserva pancreática, medida mediante el test del pC. También si dicha reserva favorece el tener que emplear una menor proporción de insulina rápida, al contribuir a hacer frente a los picos post-prandiales de glucemia en el grupo A, ya que en el B es más difícil establecer esto con exactitud, dado que muchos pacientes no realizaban auto-control.

Asimismo, se trató de comprobar si las cantidades de insulina (dosis total y porcentaje de rápida) predichas por los grandes impulsores del tratamiento bolo/basal, Holman y Turner (142, 209, 210) coincidían con las de este trabajo. En caso contrario, se intentó encontrar otra fórmula que pudiera sustituir a los algoritmos ideados por estos autores.

La reserva pancreática también se ha intentado relacionar con los parámetros de control metabólico (hemoglobina glucosilada, fructosamina y valor M), así como éstos entre sí.

Como medidas de seguridad, aparte de la cantidad de insulina empleada, se han registrado la variación en el peso y la presentación de hipoglucemias.

3.3. PROCEDIMIENTO ANALITICO.

- El pC plasmático fue medido mediante el kit Daiichi III, de gran sensibilidad. Se utilizó un contador de radiactividad gamma 1282 compugamma CS, de Pharmacia.

- La hemoglobina glucosilada sanguínea fue determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), empleando el aparato Hi-Auto A1c analyzer, Model HA-8121, de Menarini Diagnósticos. Previamente se eliminó la forma lábil de la hemoglobina glucosilada (base Schiff), midiendo las formas HA1a+b y A1c estables.

- La fructosamina se determinó en suero con un kit comercial de Roche, utilizando el espectrofotómetro RA-XT de Bayer.

- La glucosa plasmática se midió por el método de la glucosa-oxidasa con el gluco-analizador Beckman.

3.4. ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados se expresan como media +/- SD.

Las medias se comparan mediante el test t de Student y el test de Wilcoxon para datos pareados y mediante análisis de varianza para datos no pareados. Las varianzas se comparan por medio de la F de Snédécor. En caso de ser heterogéneas se introduce la corrección de Welch.

Las relaciones entre las distintas variables se establecen por medio del coeficiente de correlación de Pearson.

La conformidad de nuestros datos con los previstos por Holman y Turner se realiza a través de análisis de regresión múltiple. Para la elaboración de nuevas fórmulas también se emplean ecuaciones de regresión.

Se consideran significativos valores de p por debajo de 0.05.

4. RESULTADOS.

4. RESULTADOS.

4.1. CONTROL METABOLICO.

Con las abreviaturas H, F, M, P y HP nos referiremos, respectivamente, a la hemoglobina glucosilada (HbA1c), fructosamina, valor M, peso e hipoglucemias por semana. Con "i" indicaremos los valores al inicio del tratamiento, mientras que con "f" nos referiremos a los datos al final del estudio.

4.1.1. Grupo A.

12 de los 14 pacientes del subgrupo A1 y 7 de los 8 del A2 alcanzaron todos los objetivos de control metabólico deseados.

a) Subgrupo A1.

Los resultados que demuestran la eficacia del control metabólico en el total del subgrupo A1 (14 pacientes) fueron los siguientes (se ofrecen los resultados iniciales y finales, indicándose si existe o no significancia estadística):

- Hi = 8.09 +/- 2.15%	
Hf = 6.41 +/- 0.99%	p < 0.01
- Fi = 367.55 +/- 86.29 micromol/l	
Ff = 302.75 +/- 33.40 micromol/l	p < 0.05
- Mi = 19.19 +/- 8.70	
Mf = 10.59 +/- 5.84	p < 0.01

En cuanto a los parámetros de seguridad, tenemos:

- $P_i = 66.93 \pm 13.00$ kg
 $P_f = 67.56 \pm 12.27$ kg
Ganancia de peso = 0.636 ± 2.14 kg (n.s.)
- $HP_i = 1.79 \pm 2.01$ por semana
 $HP_f = 2.36 \pm 2.19$ por semana (n.s.)

Los valores correspondientes a los 12 (de un total de 14) que lograron cumplir todos los objetivos marcados fueron:

- $Hi = 8.13 \pm 2.34\%$
 $Hf = 6.28 \pm 1.01\%$ $p < 0.01$
- $Fi = 368.44 \pm 94.97$ micromol/l
 $Ff = 293.20 \pm 28.12$ micromol/l $p < 0.01$
- $Mi = 18.18 \pm 9.42$
 $Mf = 8.83 \pm 4.18$ $p < 0.01$
- $Pi = 64.67 \pm 12.66$ kg
 $Pf = 65.44 \pm 11.97$ kg
Ganancia de peso = 0.775 ± 2.28 kg (n.s.)
- $HP_i = 1.50 \pm 1.94$ por semana
 $HP_f = 2.25 \pm 2.31$ por semana (n.s.)

El tiempo medio que se tardó en alcanzar los objetivos fue de 2.75 ± 1.16 meses.

b) Subgrupo A2.

Total (8 pacientes):

$$\begin{aligned} - \text{Hi} &= 9.50 \pm 1.81\% \\ \text{Hf} &= 7.05 \pm 0.91\% \end{aligned} \quad p < 0.05$$

$$\begin{aligned} - \text{Fi} &= 347.14 \pm 80.57 \text{ micromol/l} \\ \text{Ff} &= 270.25 \pm 35.72 \text{ micromol/l} \end{aligned} \quad p < 0.05$$

$$\begin{aligned} - \text{Mi} &= 28.96 \pm 19.92 \\ \text{Mf} &= 10.89 \pm 4.32 \end{aligned} \quad \begin{aligned} p &< 0.1 \\ &(\text{n.s.}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{Pi} &= 72.24 \pm 12.40 \text{ kg} \\ \text{Pf} &= 73.99 \pm 11.45 \text{ kg} \\ \text{Ganancia de peso} &= 1.75 \pm 5.90 \text{ kg} \end{aligned} \quad (\text{n.s.})$$

$$\begin{aligned} - \text{HPi} &= 1.25 \pm 2.05 \text{ por semana} \\ \text{HPf} &= 2.00 \pm 2.96 \text{ por semana} \end{aligned} \quad (\text{n.s.})$$

Los datos referidos a los 7 (de 8) pacientes que cumplieron todas las condiciones fueron:

$$\begin{aligned} - \text{Hi} &= 9.55 \pm 1.95\% \\ \text{Hf} &= 6.86 \pm 0.81\% \end{aligned} \quad p < 0.05$$

$$\begin{aligned} - \text{Fi} &= 352.17 \pm 86.00 \text{ micromol/l} \\ \text{Ff} &= 263.86 \pm 33.63 \text{ micromol/l} \end{aligned} \quad p < 0.05$$

- Mi = 31.28 +/- 20.26
- Mf = 10.97 +/- 4.61
- p < 0.1
- (n.s.)

- Pi = 69.40 +/- 10.55 kg
- Pf = 71.70 +/- 10.40 kg
- Ganancia de peso = 2.30 +/- 6.11 kg
- (n.s.)

- HPi = 1.43 +/- 2.13 por semana
- HPf = 2.29 +/- 3.06 por semana
- (n.s.)

El tiempo medio que se tardó en lograr los objetivos fue de 5.00 +/- 2.98 meses.

c) Grupo A (total).

Agrupando los valores de los 22 pacientes del grupo A tenemos:

- Hi = 8.58 +/- 2.15 %
- Hf = 6.65 +/- 1.02 %
- p < 0.001

- Fi = 359.61 +/- 84.69 micromol/l
- Ff = 289.75 +/- 37.86 micromol/l
- p < 0.01

- Mi = 23.53 +/- 15.56
- Mf = 10.70 +/- 5.34
- p < 0.01

- Pi = 68.86 +/- 13.04 kg
- Pf = 69.90 +/- 12.37 kg
- Ganancia de peso = 1.04 +/- 3.98 kg
- (n.s.)

- HPi = 1.59 +/- 2.04 por semana
- HPf = 2.23 +/- 2.50 por semana (n.s.)

Por lo que respecta a los 19 (de 22) que optimizaron el control metabólico, los resultados son:

- Hi = 8.63 +/- 2.31%
- Hf = 6.49 +/- 0.98% p < 0.001

- Fi = 361.93 +/- 91.84 micromol/l
- Ff = 281.12 +/- 33.76 micromol/l p < 0.01

- Mi = 24.29 +/- 16.78
- Mf = 9.62 +/- 4.46 p < 0.01

- Pi = 66.41 +/- 12.14 kg
- Pf = 67.75 +/- 11.81 kg
- Ganancia de peso = 1.34 +/- 4.20 kg (n.s.)

- HPi = 1.47 +/- 2.01 por semana
- HPf = 2.26 +/- 2.61 por semana (n.s.)

El tiempo transcurrido para cubrir los objetivos fue de 3.58 +/- 2.30 meses.

Comparando los subgrupos A1 y A2, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ellos, aunque la Ff tiene una p < 0.1 -n.s.- (mejor en el A2).

En las figuras 1 a 6 se representa esquemáticamente el número de pacientes que, al finalizar el estudio, han alcanzado unos valores de hemoglobina glucosilada y fructosamina menores o iguales a 2 SD, entre 2 y 3 SD, entre 3 y 4 SD y por encima de 4 SD.

En las figuras 7 a 9 se puede apreciar el número de sujetos con un valor M entre 0 y 6 (como en los no diabéticos), de 6 a 18 (buen control metabólico), de 18 a 31 (regular control metabólico) e igual o mayor a 32 (mal control).

	<u>SUBGRUPO A1</u>			
	<u><2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>>4 SD</u>
- H	6	6	2	0
- F (*)	4	3	3	2
	<u>0-6</u>	<u>6-18</u>	<u>18-31</u>	<u>>32</u>
- M	4	8	2	0

(*) Como comentamos en el apartado 3.2, a los 2 pacientes de Guadalajara no se les determinó la fructosamina.

	<u>SUBGRUPO A2</u>			
	<u><2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>>4 SD</u>
- H	3	2	2	1
- F	5	2	1	0
	<u>0-6</u>	<u>6-18</u>	<u>18-31</u>	<u>>32</u>
- M	1	7	0	0

	<u>GRUPO A (TOTAL)</u>			
	<u>< 2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>> 4 SD</u>
- H	9 (40.9%)	8 (36.4%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)
- F	9 (45%)	5 (25%)	4 (20%)	2 (10%)
	<u>0-6</u>	<u>6-18</u>	<u>18-31</u>	<u>>32</u>
- M	5 (22.7%)	15 (68.2%)	2 (9.1%)	0

Si comparamos los valores del subgrupo A1 con los del A2, no existen diferencias estadísticamente significativas.

De los resultados anteriores se puede resumir diciendo que todos los parámetros de control metabólico experimentaron una notable mejoría durante el periodo de estudio, alcanzando significancia estadística en todos y cada uno de los subgrupos y de los datos medidos (hemoglobina, fructosamina y valor M), con la excepción del valor M en el subgrupo A2 que, aunque con una $p < 0.1$, no llegó a conseguir dicha significancia.

Hay que añadir que ninguno de los 3 pacientes que no lograron los objetivos marcados falló en los 3. Uno de ellos se quedó sólo a falta de la hemoglobina, mientras que los otros 2 fracasaron con la fructosamina y el valor M.

Por lo que respecta a la seguridad del tratamiento, también se observa una ganancia ponderal y un aumento del número de hipoglucemias por semana en todos los subgrupos, sin que dichos incrementos sean estadísticamente significativos en ningún caso. Sin embargo, si al aumento de peso lo podemos etiquetar de moderado, no ocurre lo mismo con el número de hipoglucemias que, aunque no exagerado, seguramente habría llegado a la significancia de no ser por la dispersión de los datos.

4.1.2. Grupo B.

35 de los 37 pacientes del subgrupo B1 y 12 de los 18 del subgrupo B2 alcanzaron todos los objetivos deseados.

a) Subgrupo B1.

Los datos para este subgrupo, que comprendía a los 37 diabéticos tipo 2 con fracaso secundario a los antidiabéticos orales y glucemias moderadamente elevadas antes de la insulinización, fueron:

- Hi = 8.01 +/- 1.40%
- Hf = 6.91 +/- 0.94% p < 0.001

- Fi = 343.81 +/- 59.05 micromol/l
- Ff = 291.89 +/- 38.59 micromol/l p < 0.001

- Mi = 18.15 +/- 7.62
- Mf = 8.22 +/- 3.64 p < 0.1
(n.s.)

- Pi = 68.95 +/- 12.40 kg
- Pf = 69.44 +/- 12.54 kg
- Ganancia de peso = 0.489 +/- 1.75 kg (n.s.)

- HPi = 1.70 +/- 2.37 por semana
- HPf = 0.88 +/- 1.33 por semana p < 0.05

Respecto a los 35 (de 37) que cumplieron todos los objetivos:

- Hi = 7.95 +/- 1.38%
- Hf = 6.80 +/- 0.84% p < 0.001

- Fi = 340.00 +/- 56.16 micromol/l
- Ff = 286.11 +/- 30.15 micromol/l p < 0.001

- Mi = 18.15 +/- 7.62
- Mf = 8.22 +/- 3.64 p < 0.1
- (n.s.)

- Pi = 68.24 +/- 12.11 kg
- Pf = 68.67 +/- 12.25 kg
- Ganancia de peso = 0.434 +/- 1.77 kg (n.s.)

- HPi = 1.80 +/- 2.40 por semana
- HPf = 0.90 +/- 1.36 por semana p < 0.05

El tiempo transcurrido hasta llegar a los valores propuestos fue de 3.14 +/- 1.93 meses.

b) Subgrupo B2.

Los datos referidos a este subgrupo de 18 pacientes con hiperglucemia severa previa al tratamiento insulínico fueron:

- Hi = 9.30 +/- 2.30%
- Hf = 7.42 +/- 1.53% p < 0.05

- Fi = 384.06 +/- 95.20 micromol/l
- Ff = 311.67 +/- 57.02 micromol/l (n.s.)

- No se han comparado los valores Mi/Mf porque sólo 4 pacientes realizaban auto-control al comienzo.

- Pi = 65.09 +/- 12.14 kg

Pf = 67.12 +/- 10.36 kg

Ganancia de peso = 2.03 +/- 3.50 kg (n.s.)

- HPi = 1.50 +/- 2.65 por semana

HPf = 0.61 +/- 1.25 por semana p < 0.05

Ciñéndonos a los 12 (de 18) que sí alcanzaron todos los requerimientos, tenemos:

- Hi = 8.48 +/- 2.36%

Hf = 6.62 +/- 1.17% p < 0.05

- Fi = 360.40 +/- 94.14 micromol/l

Ff = 285.17 +/- 39.97 micromol/l p < 0.1
(n.s.)

- Mi/Mf no se realizó por la razón anteriormente expuesta.

- Pi = 68.02 +/- 10.65 kg

Pf = 68.23 +/- 9.97 kg

Ganancia de peso = 0.21 +/- 1.57 kg (n.s.)

- HPi = 2.25 +/- 2.98 por semana

HPf = 0.75 +/- 1.42 por semana p < 0.1
(n.s.)

El tiempo necesario para lograr estos valores fue de 3.92 +/- 2.10 meses.

También hemos analizado por separado los datos de los 6 pacientes de este subgrupo que se quedaron sin conseguir los objetivos:

- Hi = 10.67 +/- 1.34%
- Hf = 9.02 +/- 0.69% p < 0.1
(n.s.)

- Fi = 423.50 +/- 83.14 micromol/l
- Ff = 364.67 +/- 48.41 micromol/l (n.s.)

- Mi/Mf no se realizó por la razón anteriormente expuesta.

- Pi = 59.23 +/- 12.81 kg
- Pf = 64.32 +/- 10.64 kg
- Ganancia de peso = 5.08 +/- 4.19 kg p < 0.05

- HPi = 0.00 +/- 0.00 por semana
- HPf = 0.33 +/- 0.74 por semana (n.s.)

En las figuras 10 a 15 se representa el número de pacientes con hemoglobina glucosilada y fructosamina por debajo de las 2 SD, entre 2 y 3, entre 3 y 4 y por encima de 4 SD.

Los datos para los diferentes subgrupos y para el grupo B en conjunto son:

	<u>SUBGRUPO B1</u>			
	<u>< 2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>> 4 SD</u>
- H	14	10	11	2
- F	17	8	10	2

	<u>SUBGRUPO B2</u>			
	<u><2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>>4 SD</u>
- H	5	2	5	6
- F	5	2	7	4

	<u>GRUPO B (TOTAL)</u>			
	<u><2 SD</u>	<u>2-3 SD</u>	<u>3-4 SD</u>	<u>>4 SD</u>
- H	19 (34.5%)	12 (21.8%)	16 (29.1%)	8 (14.5%)
- F	22 (40%)	10 (18.2%)	17 (30.9%)	6 (10.9%)

En cuanto al valor M, sólo 6 al comienzo y 24 al final del estudio de los del subgrupo B1 y 4 y 10, respectivamente, del B2, realizaron auto-control con frecuencia suficiente como para calcular este parámetro. 11 consiguieron muy buen control y los 23 restantes bueno.

La mejoría en el subgrupo B1 es muy significativa ($p < 0.001$) para la hemoglobina glucosilada y la fructosamina y casi significativa ($p < 0.1$) para el valor M, dato menos fiable que los anteriores. Como era de esperar, los resultados en el subgrupo B2 son peores.

Con todo, hay una mejora significativa en la hemoglobina glucosilada ($p < 0.05$), que no llega a alcanzar significancia estadística en la fructosamina, a pesar de la notable disminución en valor absoluto (384.06 versus 311.67 micromol/l). Dentro de este subgrupo, es muy notable la diferencia en el control metabólico entre los fracasos y los éxitos ($p < 0.001$), aunque la hemoglobina y fructosamina al comienzo del estudio no eran significativamente diferentes. Tampoco, siguiendo con este subgrupo, eran distintos los índices de masa corporal (IMC) al inicio, pero sí al final, con una ganancia de peso netamente superior ($p < 0.05$) en el subgrupo con mal control.

En conjunto, el subgrupo B2 tiene un aumento de 2.03 kg (n.s.), siendo mucho más modesta en el B1 (0.434 kg, n.s.).

Si nos referimos al otro parámetro de seguridad, el número de hipoglucemias, llama la atención que, a diferencia de lo que ocurría en el grupo A, hay una menor incidencia al final que al principio del estudio, significativa tanto para el subgrupo B1 como para el B2 ($p < 0.05$ en ambos).

4.1.3. Evaluación global del control metabólico.

En las figuras 16 a 18 se pueden ver los valores iniciales y finales de los datos de control metabólico de todos los subgrupos (a excepción del B2 para el valor M, por el escaso número de pacientes que hacían auto-control). Es fácil apreciar la notable mejoría experimentada en todos los conceptos y subgrupos.

En las figuras 19 a 25 podemos observar las correlaciones encontradas entre los distintos marcadores del control metabólico. Nuestros datos vienen a confirmar la buena correlación existente entre la hemoglobina y la fructosamina, como comentábamos en la introducción de esta tesis. En todos los subgrupos se alcanza la significancia estadística. El valor M está más sujeto a factores ajenos al control metabólico en sí, como la técnica de auto-control, la calidad del reflectómetro e incluso el ánimo fraudulento del sujeto. Aún así, en todos los casos la correlación es positiva, aunque sólo estadísticamente significativa cuando se le relaciona con la fructosamina en el grupo A ($p < 0.05$).

Los datos concretos son:

a) Grupo A.

- HbA1c/Fructosamina: $r = 0.474$; $p < 0.05$
- HbA1c/Valor M: $r = 0.281$; n.s.
- Fructosamina/Valor M: $r = 0.494$; $p < 0.05$

b) Grupo B.

En este grupo, hemos hecho la correlación entre hemoglobina y fructosamina para los dos subgrupos, pero con el valor M sólo en el B1, dado que en el B2 había un porcentaje de pacientes demasiado alto que no auto-monitorizaban su glucemia.

Subgrupo B1

- HbA1c/Fructosamina: $r = 0.373$; $p < 0.05$
- HbA1c/Valor M: $r = 0.181$; n.s.
- Fructosamina/Valor M: $r = 0.234$; n.s.

Subgrupo B2

- HbA1c/Fructosamina: $r = 0.821$; $p < 0.01$

4.2. RESERVA PANCREATICA.

En primer lugar, hemos calculado la reserva pancreática para todos los subgrupos, mediante la determinación del péptido C (pC) basal y a los 6 minutos de la administración de 1 mg i.v. de glucagón, así como la diferencia (incremento) entre ambas cifras. Como entre los objetivos de la tesis se encuentra el tratar de establecer si existe una relación entre dicha reserva y la cantidad de insulina necesaria para alcanzar un buen control metabólico, hemos diferenciado, dentro de los distintos subgrupos, los pacientes que lograban todos los requisitos considerados como mínimos de buen control.

A la hora de presentar los resultados, pC(bas) significará el valor del pC basal, pC(glu) el producido tras el estímulo con glucagón y pC(inc) la diferencia entre ambos.

4.2.1. Grupo A.

a) Grupo A (total).

- pC(bas) = 1.24 +/- 1.42 ng/ml
- pC(glu) = 2.05 +/- 2.14 ng/ml
- pC(inc) = 0.81 +/- 0.80 ng/ml

b) Grupo A (19 de los 22 con buen control)

- pC(bas) = 1.21 +/- 1.35 ng/ml
- pC(glu) = 2.04 +/- 2.06 ng/ml
- pC(inc) = 0.83 +/- 0.80 ng/ml

c) Subgrupo A1 (total)

- pC(bas) = 0.65 +/- 0.59 ng/ml
- pC(glu) = 1.29 +/- 1.11 ng/ml
- pC(inc) = 0.64 +/- 0.59 ng/ml

d) Subgrupo A1 (12 de los 14 con buen control)

- pC(bas) = 0.73 +/- 0.59 ng/ml
- pC(glu) = 1.45 +/- 1.11 ng/ml
- pC(inc) = 0.72 +/- 0.60 ng/ml

e) Subgrupo A2 (total)

- pC(bas) = 2.26 +/- 1.81 ng/ml
- pC(glu) = 3.38 +/- 2.77 ng/ml
- pC(inc) = 1.12 +/- 0.99 ng/ml

f) Subgrupo A2 (7 de los 8 con buen control)

- pC(bas) = 2.03 +/- 1.81 ng/ml
- pC(glu) = 3.04 +/- 2.80 ng/ml
- pC(inc) = 1.01 +/- 1.02 ng/ml

4.2.2. Grupo B.

a) Subgrupo B1 (total)

- pC(bas) = 2.12 +/- 1.36 ng/ml
- pC(glu) = 3.55 +/- 2.12 ng/ml
- pC(inc) = 1.43 +/- 0.90 ng/ml

b) Subgrupo B1 (35 de los 37 con buen control)

- pC(bas) = 1.97 +/- 1.24 ng/ml
- pC(glu) = 3.29 +/- 1.85 ng/ml
- pC(inc) = 1.32 +/- 0.78 ng/ml

c) Subgrupo B2 (total)

- pC(bas) = 2.70 +/- 1.49 ng/ml
- pC(glu) = 3.99 +/- 2.45 ng/ml
- pC(inc) = 1.29 +/- 1.29 ng/ml

d) Subgrupo B2 (12 de los 18 con buen control)

- pC(bas) = 2.34 +/- 1.07 ng/ml
- pC(glu) = 3.73 +/- 2.01 ng/ml
- pC(inc) = 1.39 +/- 1.29 ng/ml

e) Subgrupo B2 (6 de los 18 con mal control)

- pC(bas) = 3.43 +/- 1.89 ng/ml
- pC(glu) = 4.52 +/- 3.08 ng/ml
- pC(inc) = 1.08 +/- 1.26 ng/ml

f) Grupo B (47 de los 55 con buen control)

- pC(bas) = 2.06 +/- 1.21 ng/ml
- pC(glu) = 3.40 +/- 1.90 ng/ml
- pC(inc) = 1.34 +/- 0.93 ng/ml

4.2.3. Evaluación global de la reserva pancreática.

A la hora de establecer comparaciones entre grupos y subgrupos podemos apreciar, como era de esperar, la notable diferencia entre la reserva de los pacientes sometidos a monoterapia y los tratados con inyecciones múltiples. Estas diferencias alcanzan niveles muy significativos ($p < 0.001$) para el pC(bas) y para el pC(inc).

Si nos circunscribimos al valor que, como hemos comentado en la introducción, es más representativo de la reserva pancreática, es decir, el incremento producido en el pC durante el test, podemos ver diferencias notables entre el subgrupo A1 y el B1, con valores intermedios para el A2 y el B2. Recordaremos que en el A1 se incluyen los pacientes tipo 1 en tratamiento bolo/basal y en el B1 los tipo 2 con hiperglucemia más moderada, siendo por tanto los dos extremos, sobre el papel, en cuanto a reserva pancreática. Es evidente que, teóricamente, a menos reserva corresponde una mayor necesidad de insulina.

Por otra parte, los valores del pC(bas) y pC(glu) diferencian bien a los pacientes tipo 1 en tratamiento bolo/basal de los sometidos a un solo pinchazo, pero no ocurre lo mismo con los diabéticos con igual tratamiento pero pertenecientes al tipo 2. Estos se asemejan más bien, por lo que respecta a estos dos parámetros, a los pacientes tipo 2 de los otros subgrupos.

4.3. DOSIS DE INSULINA.

En el grupo A, el de los pacientes en tratamiento bolo/basal, hemos calculado el número de unidades de insulina necesario para alcanzar los objetivos de control metabólico, tanto en valor absoluto como por kg de peso. También hemos calculado el porcentaje de insulina rápida y retardada en el momento de la consecución de dichas metas, observando si coincidían con los previstos por Holman y Turner (142, 210) para dosis y distribución de porcentajes.

En cuanto al grupo B, nos hemos limitado a la determinación del número de unidades y de unidades por kg de peso requeridos para lograr los objetivos, así como el número de unidades totales que serían precisas según los autores anteriormente reseñados, ya que la gran mayoría estaban en tratamiento con un solo pinchazo al día de una insulina prolongada, al margen de que muchos de ellos no realizaban auto-control o no lo hacían lo suficientemente exhaustivo como para poder calcular con exactitud lo anterior.

Evidentemente, en esta parte del estudio sólo nos referiremos a los pacientes que han alcanzado todos los objetivos propuestos, dejando de lado a los que no lo han conseguido.

Con el término "unidades" nos referiremos a la dosis de insulina en valor absoluto requerida para optimizar el control, mientras que con "ui/kg" denominamos a la misma cantidad por kg de peso corporal. La palabra "rápida" representará al porcentaje de insulina rápida sobre el total (sólo para el grupo A). Por último, llamaremos "R-teórico" (exclusivamente para el grupo A) al porcentaje de insulina rápida y "U-teórico" al número total de unidades de insulina requeridos según los cálculos de Holman y Turner.

4.3.1. Grupo A.

a) Grupo A (19 de los 22 con buen control).

- Unidades = 55.42 +/- 32.57 ui
- ui/kg = 0.801 +/- 0.399
- Rápida = 51.35 +/- 13.50%
- R-teórico = 19.95 +/- 10.89%
- U-teórico = 38.43 +/- 26.40 ui

b) Subgrupo A1 (12 de los 14 con buen control).

- Unidades = 41.00 +/- 17.23 ui
- ui/kg = 0.626 +/- 0.207
- Rápida = 51.15 +/- 9.89%
- R-teórico = 17.17 +/- 10.20%
- U-teórico = 26.98 +/- 15.09 ui

c) Subgrupo A2 (7 de los 8 con buen control).

- Unidades = 80.14 +/- 37.46 ui
- ui/kg = 1.100 +/- 0.465
- Rápida = 51.69 +/- 18.08%
- R-teórico = 24.71 +/- 10.37%
- U-teórico = 58.07 +/- 29.85 ui

4.3.2. Grupo B.

a) Grupo B (47 de los 55 con buen control).

- Unidades = 20.06 +/- 6.76 ui

- ui/kg = 0.296 +/- 0.099

b) Subgrupo B1 (35 de los 37 con buen control).

- Unidades = 19.03 +/- 5.98 ui

- ui/kg = 0.279 +/- 0.087

- U-teórico = 29.38 +/- 16.23 ui

c) Subgrupo B2 (12 de los 18 con buen control).

- Unidades = 23.08 +/- 7.90 ui

- ui/kg = 0.343 +/- 0.117

Ya nos hemos referido anteriormente a la razón por la que no hemos incluido los porcentajes de insulina en este grupo. Además, no se ha contemplado el U-teórico más que para el grupo B1 ya que, según los algoritmos en los que nos hemos basado, los pacientes del grupo B2 no debieran estar con monoterapia.

4.3.3. Evaluación global de las dosis de insulina.

Se aprecia una clara diferencia entre los grupos A y B tanto por lo que se refiere al número total de unidades como a las unidades por kg de peso corporal ($p < 0.001$ en ambos casos). Dentro del grupo A, también hay diferencias significativas entre los subgrupos A1 y A2 en lo que respecta a las unidades en valor absoluto y por kg de peso ($p < 0.05$ para ambos), mientras que la proporción de rápida no presenta diferencias.

Nuestros datos no concuerdan con los teóricos de Holman y Turner, analizando los mismos mediante análisis de regresión múltiple. Se observa que las fórmulas de dichos autores subestiman tanto las dosis totales como la proporción de rápida necesarias para conseguir un buen control metabólico en los pacientes sometidos a tratamiento bolo/basal. Sin embargo, en los tratados con un solo pinchazo sucede lo contrario, resultando en la práctica dosis menores a las previstas.

4.4. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y DOSIS DE INSULINA REQUERIDA PARA OPTIMIZAR EL CONTROL.

4.4.1. Grupo A.

Teóricamente, según nuestros planteamientos, debiera existir una correlación negativa entre la reserva pancreática y las unidades necesarias para alcanzar los objetivos de control metabólico. Además, a menor reserva pancreática, sería necesaria una mayor proporción de insulina rápida. Sin embargo, nuestros datos no apoyan esta hipótesis.

4.4.2. Grupo B.

A diferencia del grupo anterior, sí que hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre reserva pancreática y cantidad de insulina precisa para llegar a alcanzar todos los objetivos deseados. Las correlaciones halladas son:

a) Subgrupo B1.

- pC(bas) - ui/kg: $r = -0.468$; $p < 0.01$
- pC(bas) - unidades: $r = -0.292$; n.s.
- pC(glu) - ui/kg: $r = -0.586$; $p < 0.01$
- pC(glu) - unidades: $r = -0.447$; $p < 0.05$
- pC(inc) - ui/kg: $r = -0.652$; $p < 0.01$
- pC(inc) - unidades: $r = -0.599$; $p < 0.01$

Las mejores correlaciones se alcanzan con el incremento producido tras el estímulo que, como ya se ha comentado, es el mejor indicador de reserva pancreática. En las figuras 26 y 27 se muestran estas correlaciones.

Hemos calculado la ecuación de regresión lineal para la correlación entre dicho incremento y la dosis expresada en unidades por kg de peso:

$$pC(\text{inc}) = 2.94700 - 5.83222 \times \text{dosis}$$

$$\text{dosis} = 0.50529 - pC(\text{inc}) / 5.83222$$

El pC(inc) se expresa en ng/ml, mientras que la dosis de insulina se hace en ui/kg.

b) Subgrupo B2.

Como ocurría en el grupo A, tampoco en este subgrupo hemos encontrado correlación significativa. Sin embargo, en este caso era previsible porque partíamos de unas glucemias demasiado elevadas que, como comentamos en la introducción, pueden inducir glucotoxicidad e insulín-resistencia, "adulterando" dicha relación.

4.5. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO.

Partimos de la hipótesis de que conservar una cantidad de reserva pancreática, incluso vestigial, puede facilitar el control metabólico. Los resultados son:

4.5.1. Grupo A.

- pC(bas) - HbA1c: $r = -0.193$; n.s.
- pC(bas) - fructosamina: $r = -0.782$; $p < 0.01$
- pC(bas) - valor M: $r = -0.405$; n.s.
- pC(glu) - HbA1c: $r = -0.318$; n.s.
- pC(glu) - fructosamina: $r = -0.801$; $p < 0.01$
- pC(glu) - valor M: $r = -0.425$; $p < 0.1$ (n.s.)
- pC(inc) - HbA1c: $r = -0.496$; $p < 0.05$
- pC(inc) - fructosamina: $r = -0.737$; $p < 0.01$
- pC(inc) - valor M: $r = -0.413$; $p < 0.1$ (n.s.)

En todos los casos hay una correlación negativa entre los distintos parámetros de reserva pancreática y los de control metabólico. Una vez más, las más significativas se dan con el incremento del pC durante el test del glucagón. En las figuras 28 a 30 se representan las correlaciones de dicho incremento con la HbA1c, fructosamina y valor M, respectivamente.

4.5.2. Grupo B.

a) Subgrupo B1.

Las correlaciones entre el pC(bas), el pC(glu) y el pC(inc) con el valor M son todas muy bajas. En cuanto a las correlaciones con la HbA1c y la fructosamina, son más importantes (siempre negativas), aunque no tan significativas como en el grupo A:

- pC(bas) - HbA1c: $r = -0.214$; n.s.
- pC(bas) - fructosamina: $r = -0.360$; $p < 0.05$
- pC(glu) - HbA1c: $r = -0.247$; n.s.
- pC(glu) - fructosamina: $r = -0.372$; $p < 0.05$
- pC(inc) - HbA1c: $r = -0.248$; n.s.
- pC(inc) - fructosamina: $r = -0.314$; $p < 0.1$ (n.s.)

Estas dos últimas relaciones se muestran en las figuras 31 y 32.

Como ya ocurría con el grupo A, la fructosamina es la que mejor correlaciona con la reserva pancreática.

b) Subgrupo B2.

La correlación es pobre, como era de prever, por lo mismo que comentábamos en el apartado 4.4.2.

Hemoglobina Glucosilada Subgrupo A1

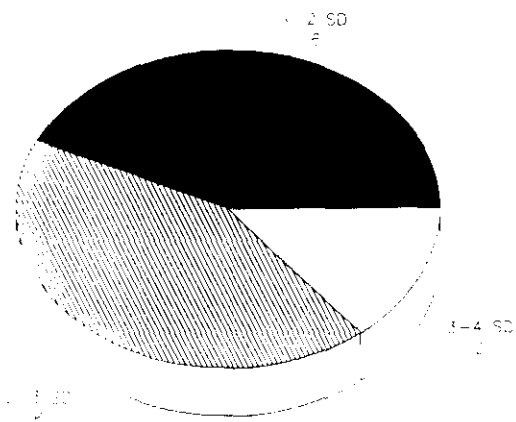


Figura 1

Hemoglobina Glucosilada Subgrupo A2

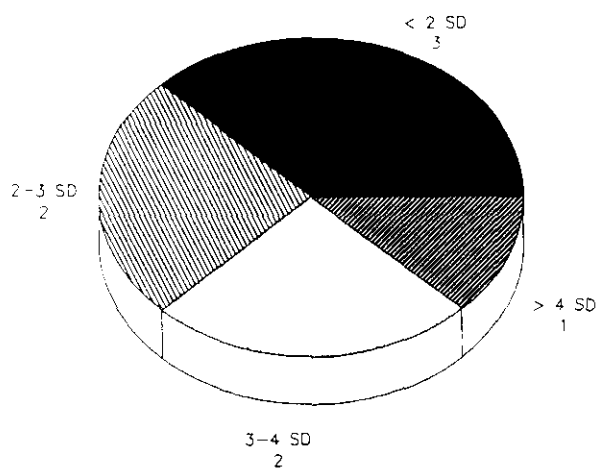


Figura 2

Hemoglobina Glucosilada

Grupo A

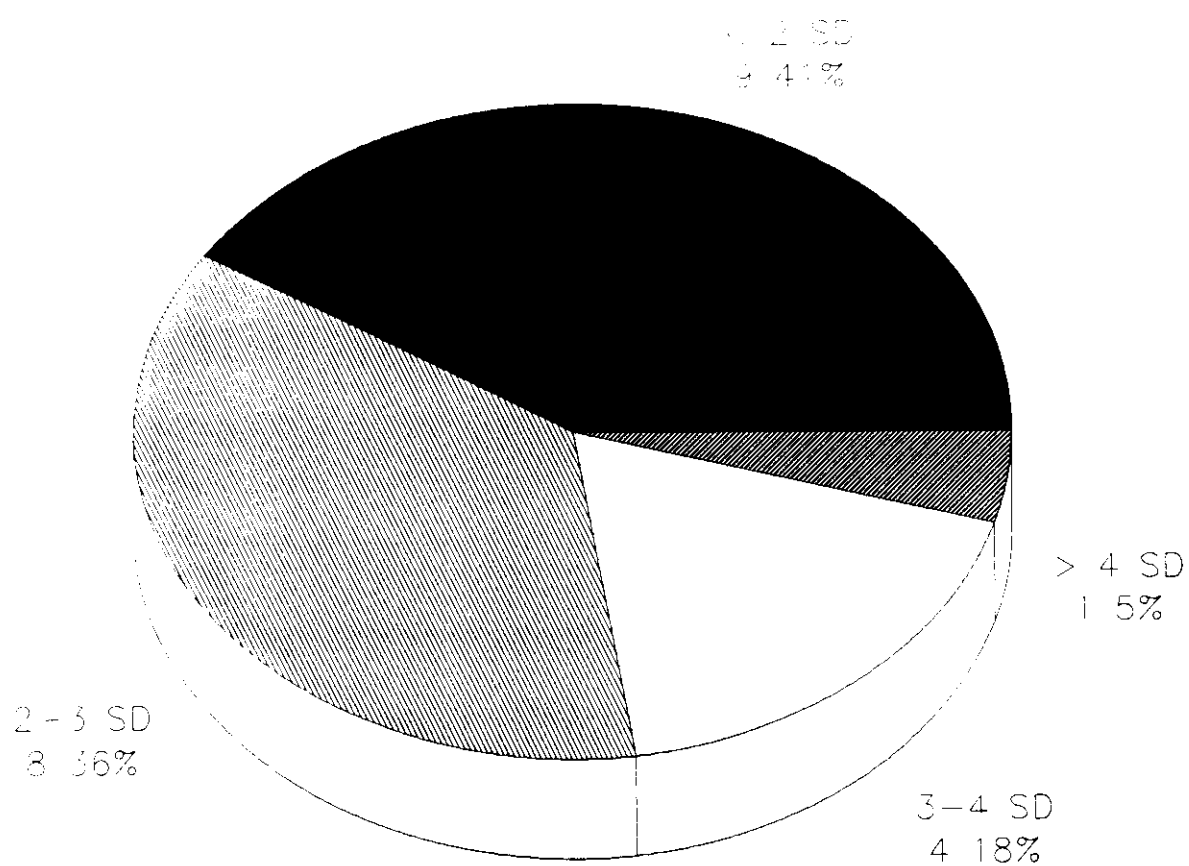


Figura 3

Fructosamina

Subgrupo A1

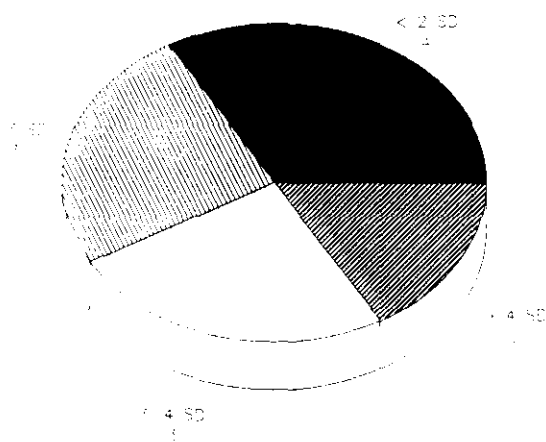


Figura 4

Fructosamina

Subgrupo A2

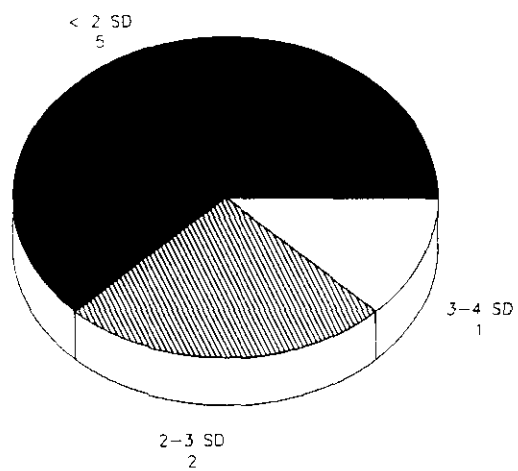


Figura 5

Fructosamina Grupo A

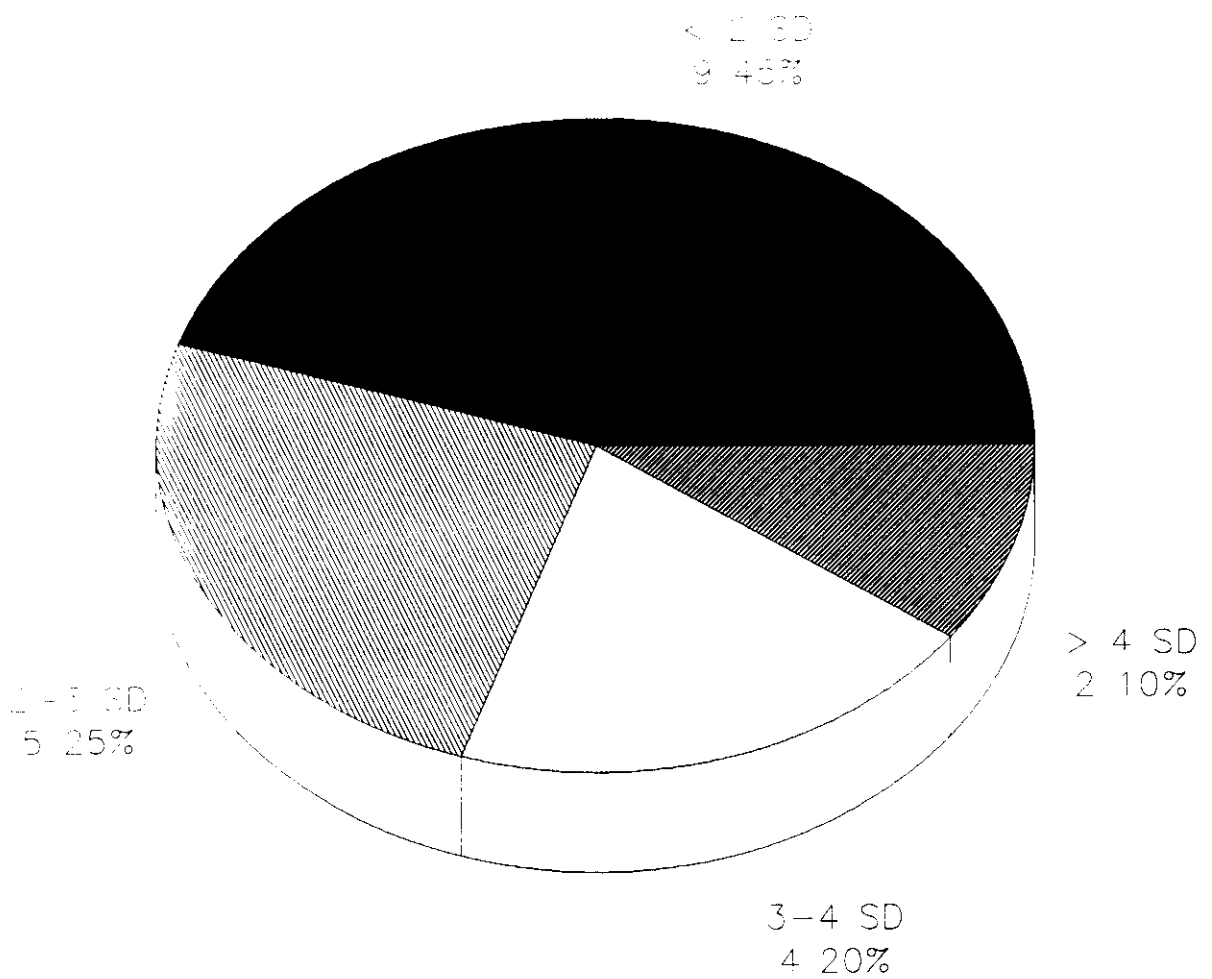


Figura 6

Valor M
Subgrupo A1

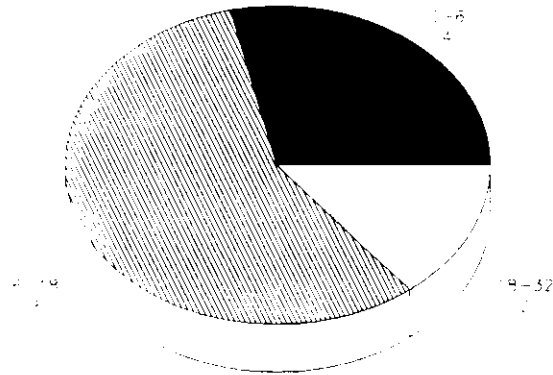


Figura 7

Valor M
Subgrupo A2

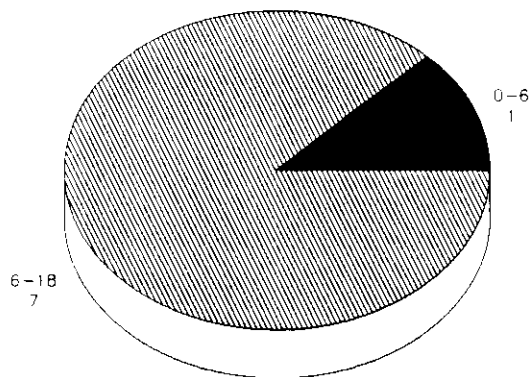


Figura 8

Valor M. Grupo A

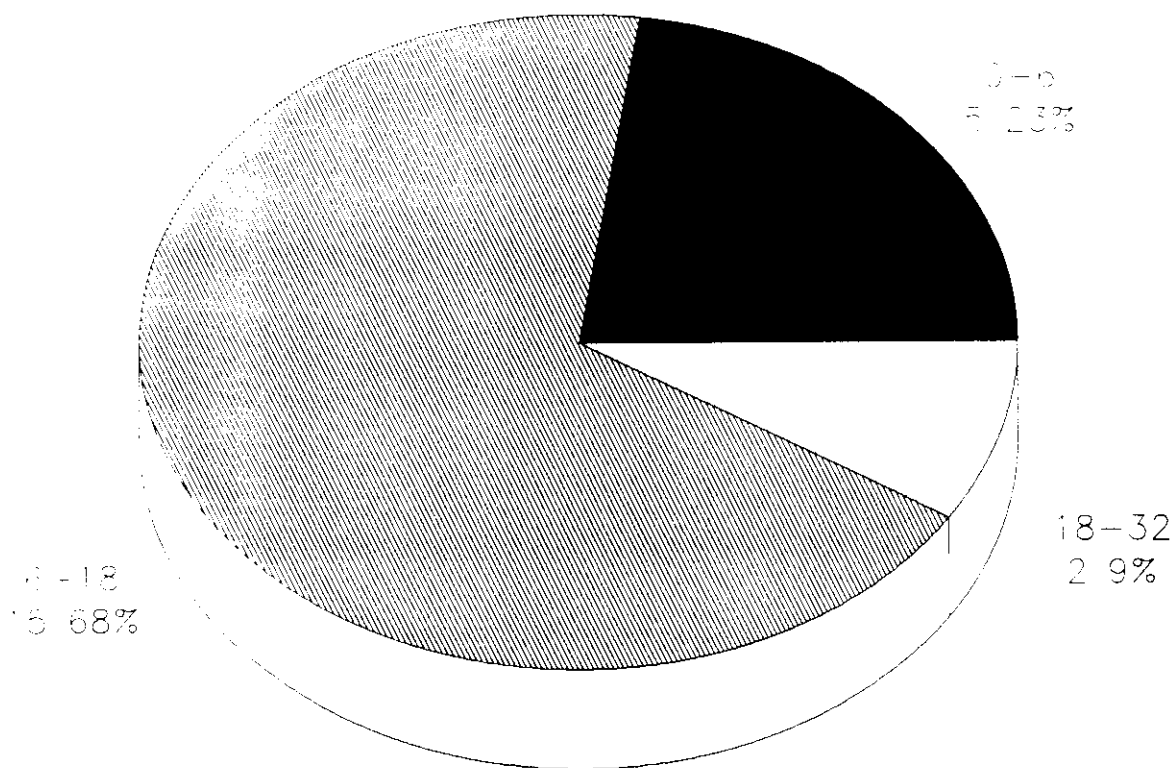


Figura 9

Hemoglobina Glucosilada Subgrupo B1

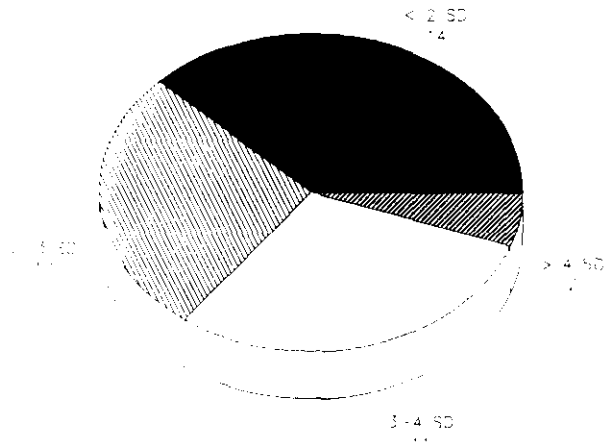


Figura 10

Hemoglobina Glucosilada Subgrupo B2

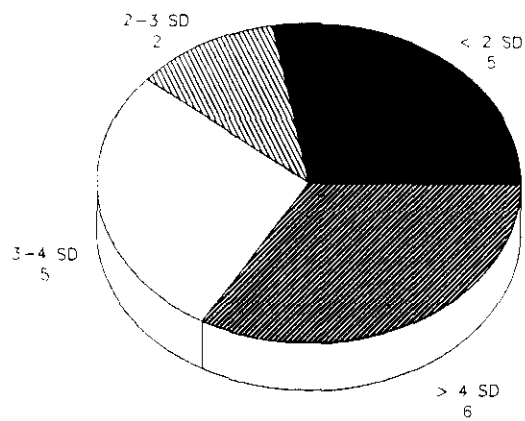


Figura 11

Hemoglobina Glucosilada

Grupo B

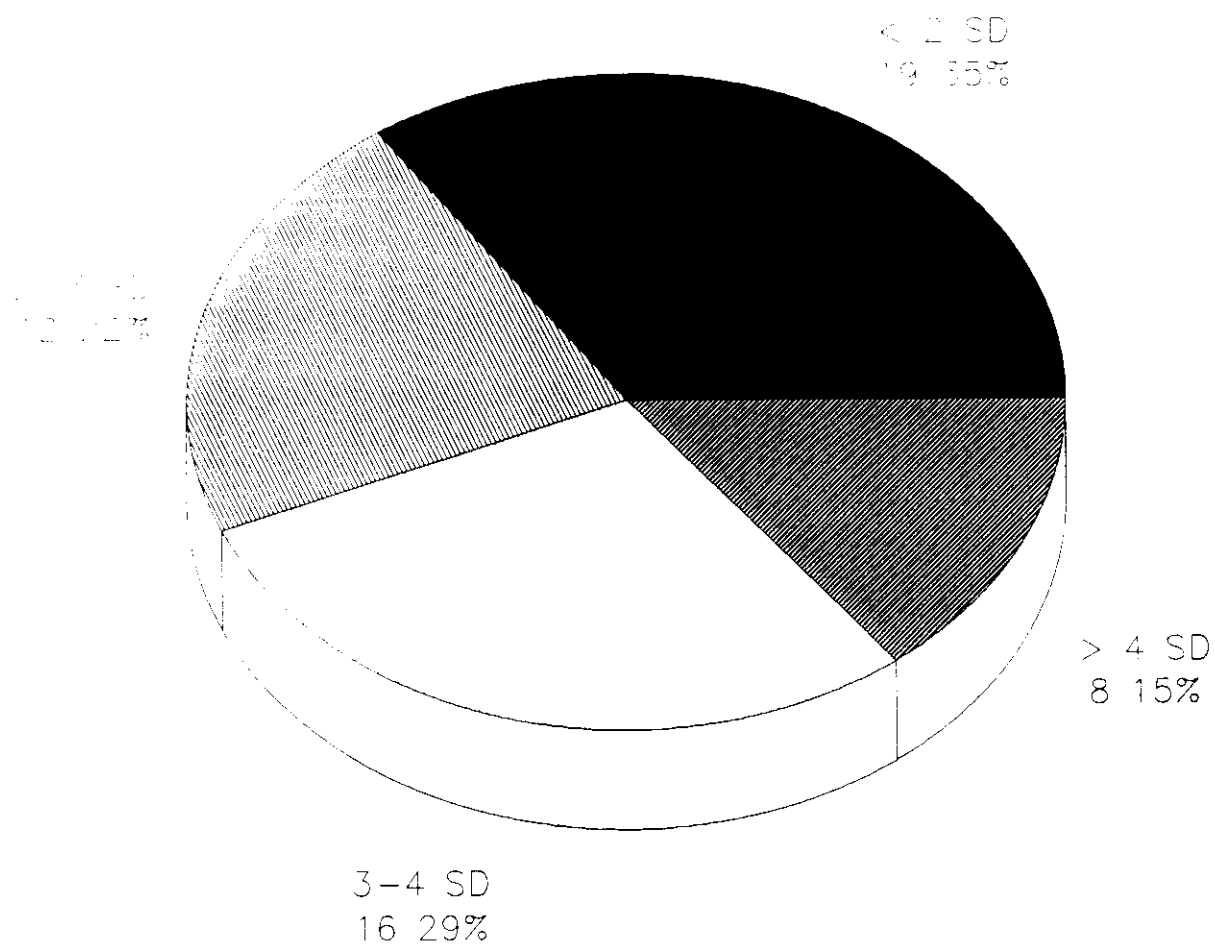


Figura 12

Fructosamina Subgrupo B1

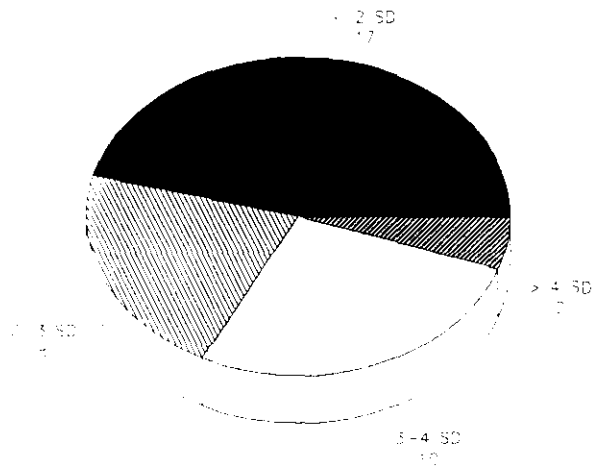


Figura 13

Fructosamina Subgrupo B2

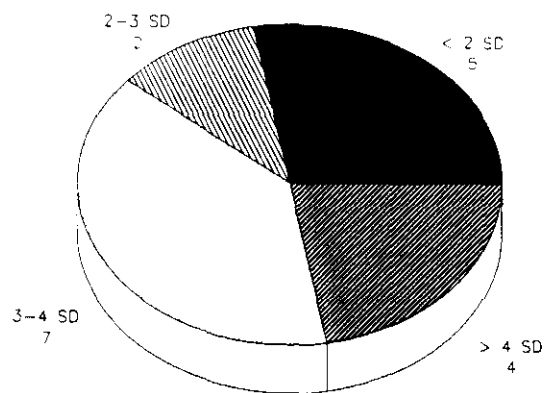


Figura 14

Fructosamina

Grupo B

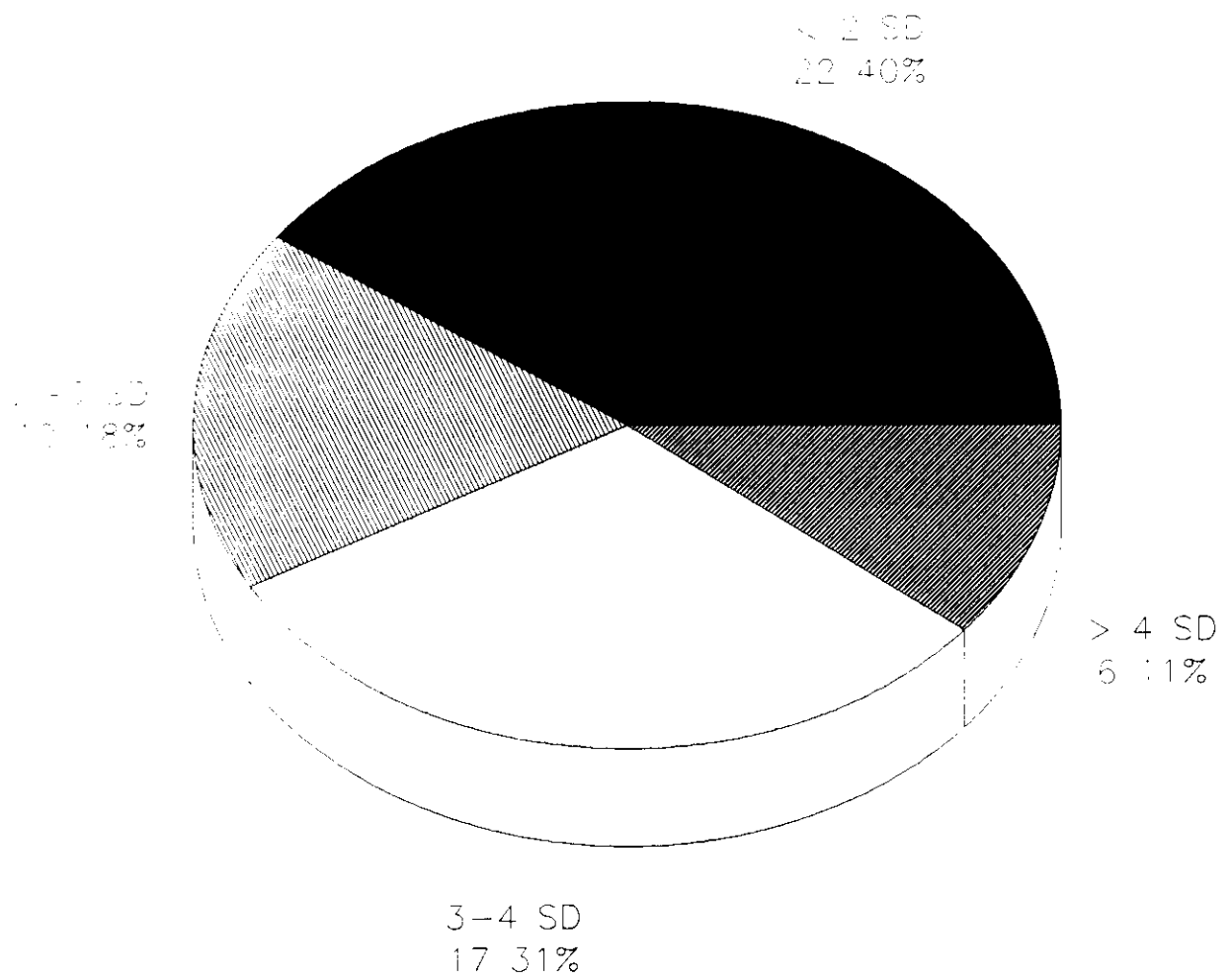


Figura 15

Hemoglobina A1c (%) (al inicio y al final del estudio)

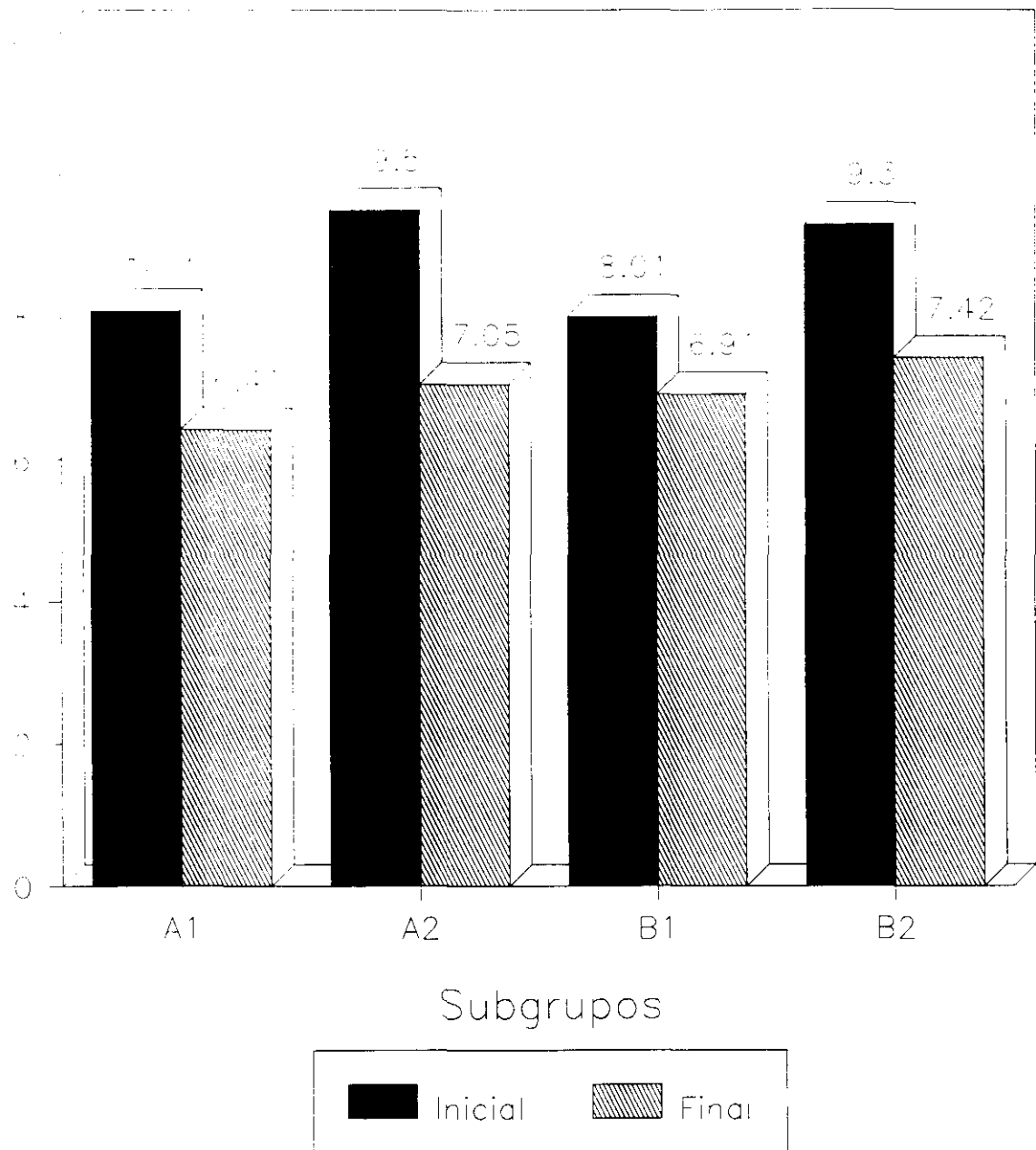


Figura 16

Fructosamina (al inicio y final del estudio)

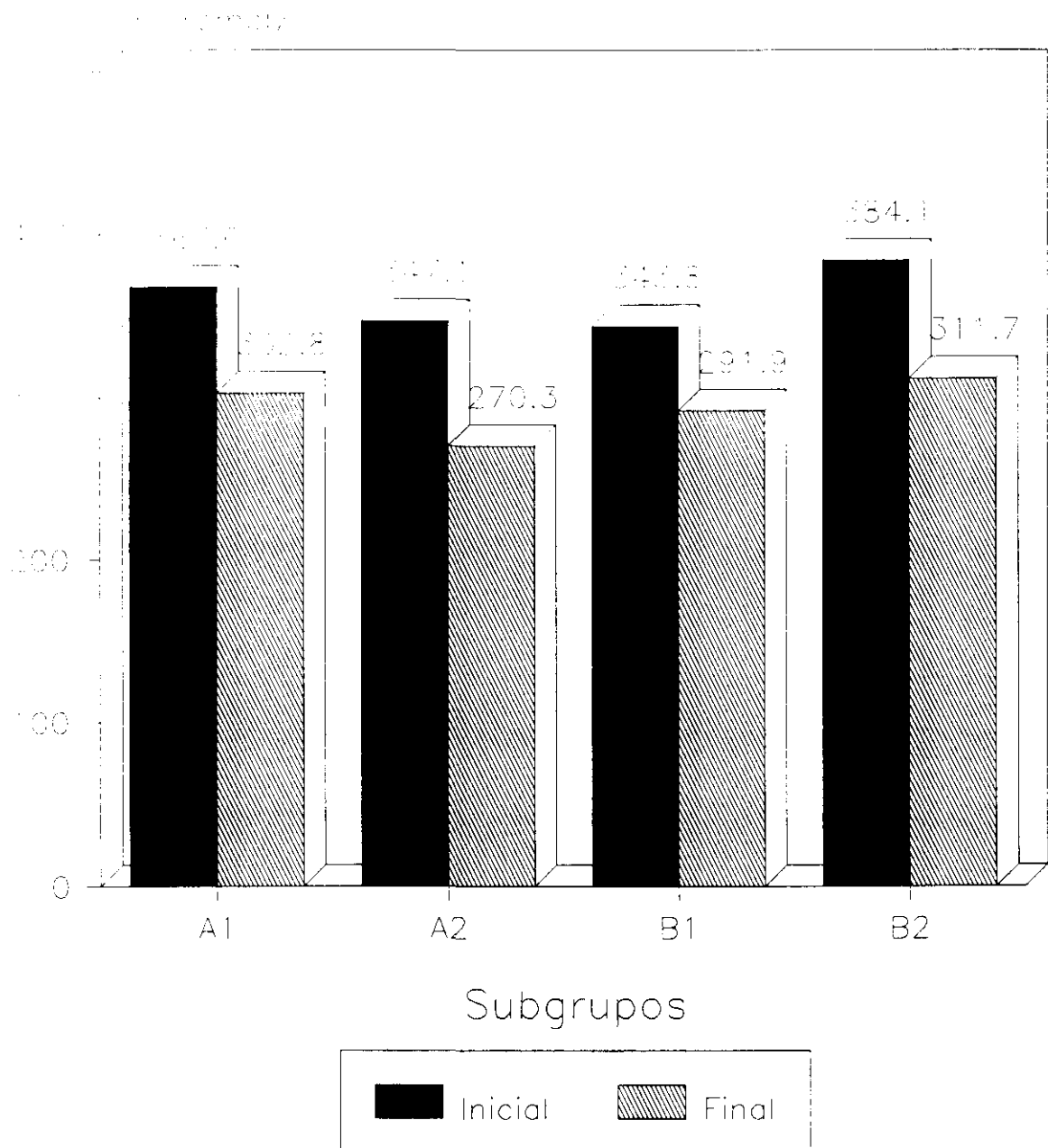


Figura 17

Valor M (al inicio y final del estudio)

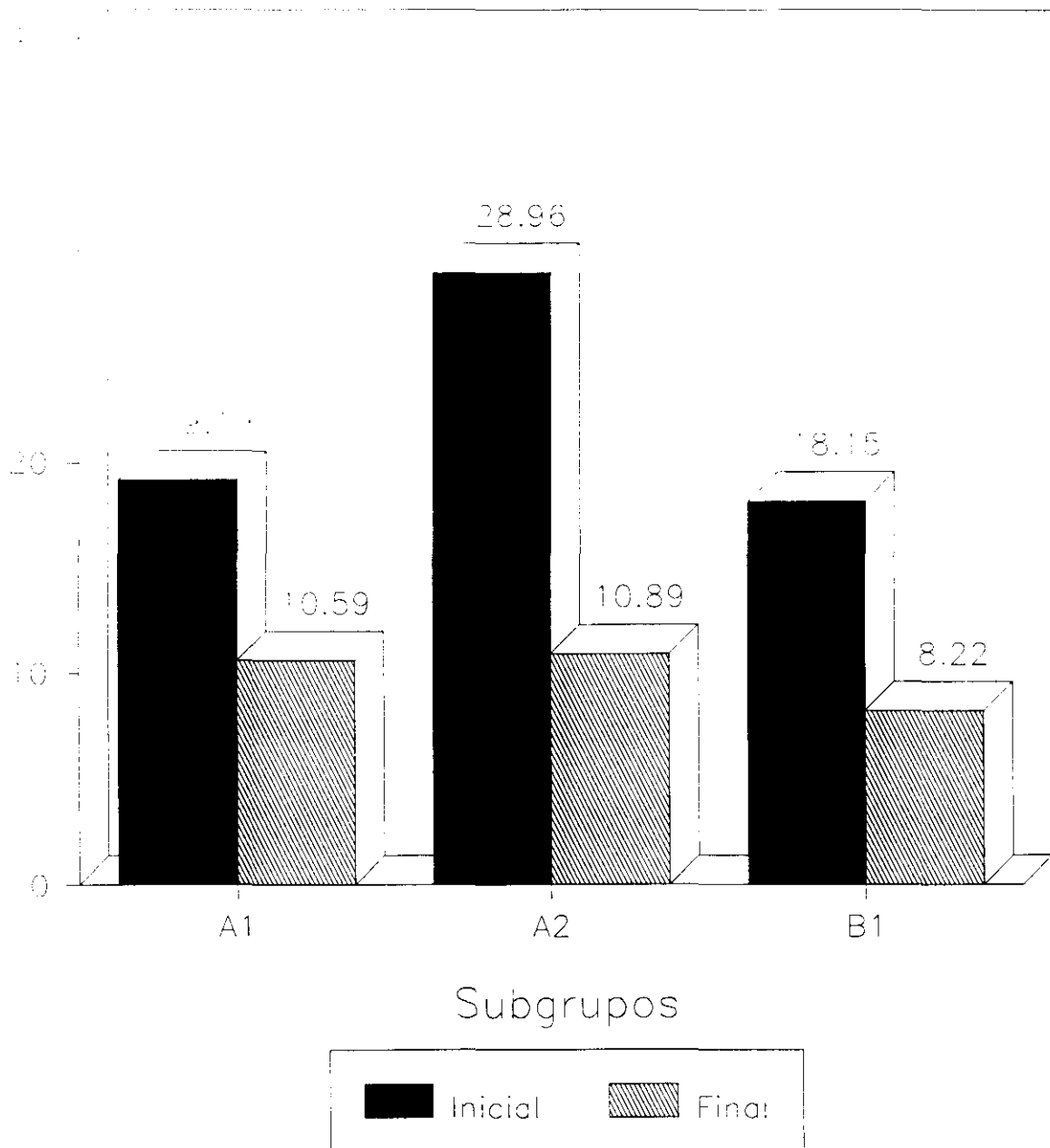


Figura 18

CORRELACION – GRUPO A

HbA1c – Fructosamina

($r=0.474$; $p<0.05$)

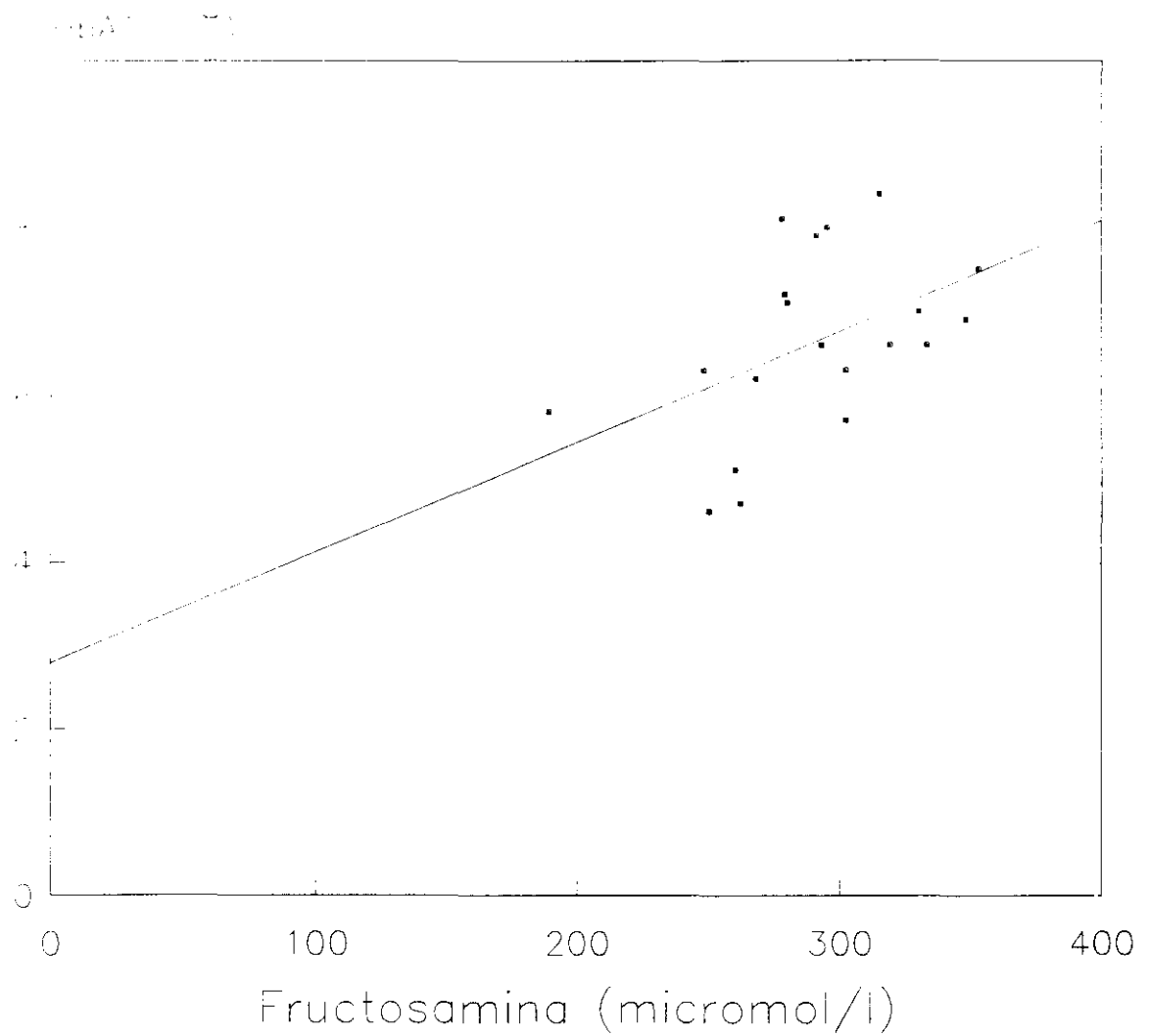


Figura 19

CORRELACION-GRUPO A

HbA1c-Valor M

($r=0.281$; n.s.)

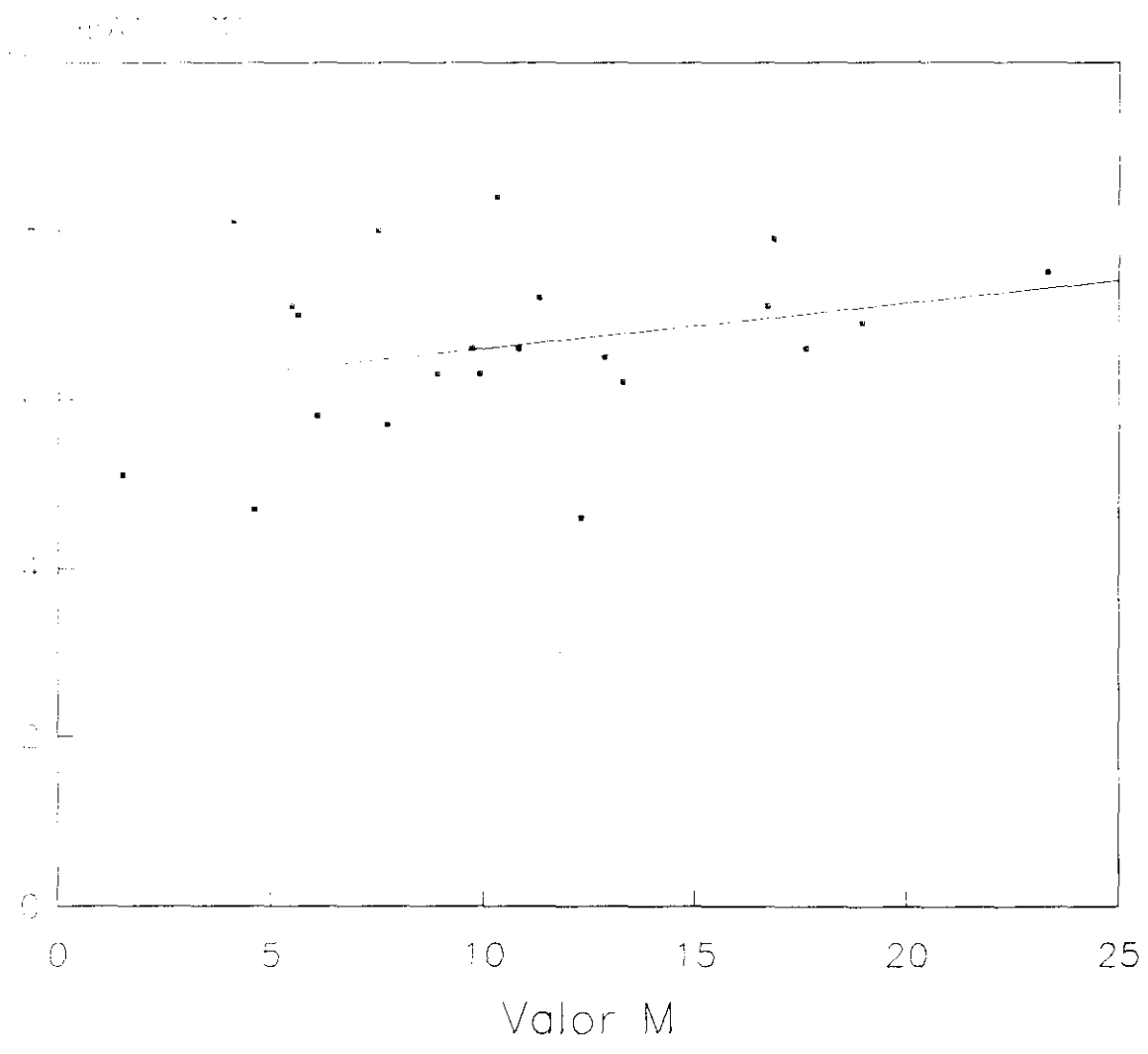


Figura 20

CORRELACION-GRUPO A

Valor M-Fructosamina

($r=0.494$; $p<0.05$)

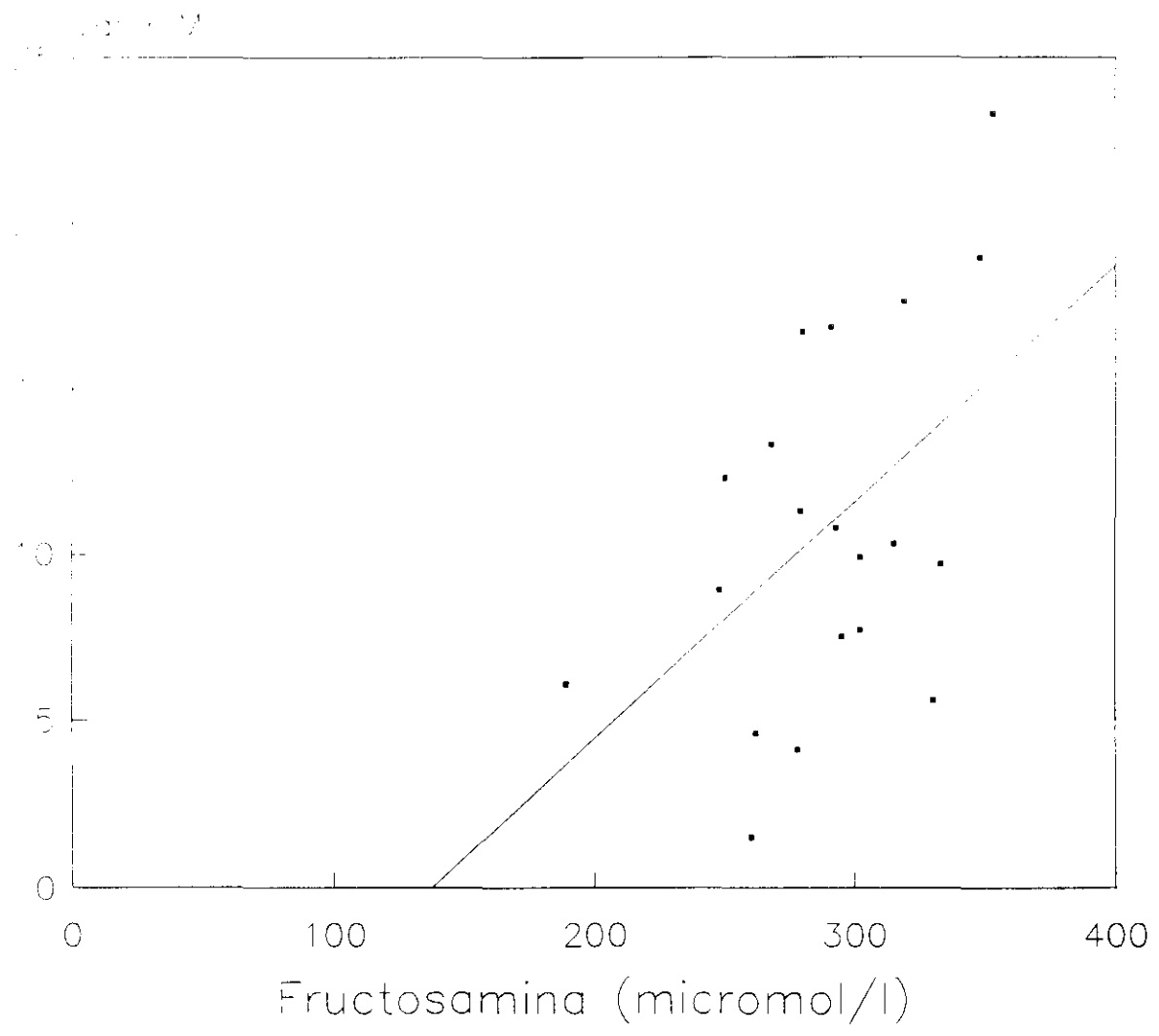


Figura 21

CORRELACION – GR. B1
HbA1c – Fructosamina
($r=0.373$; $p<0.05$)

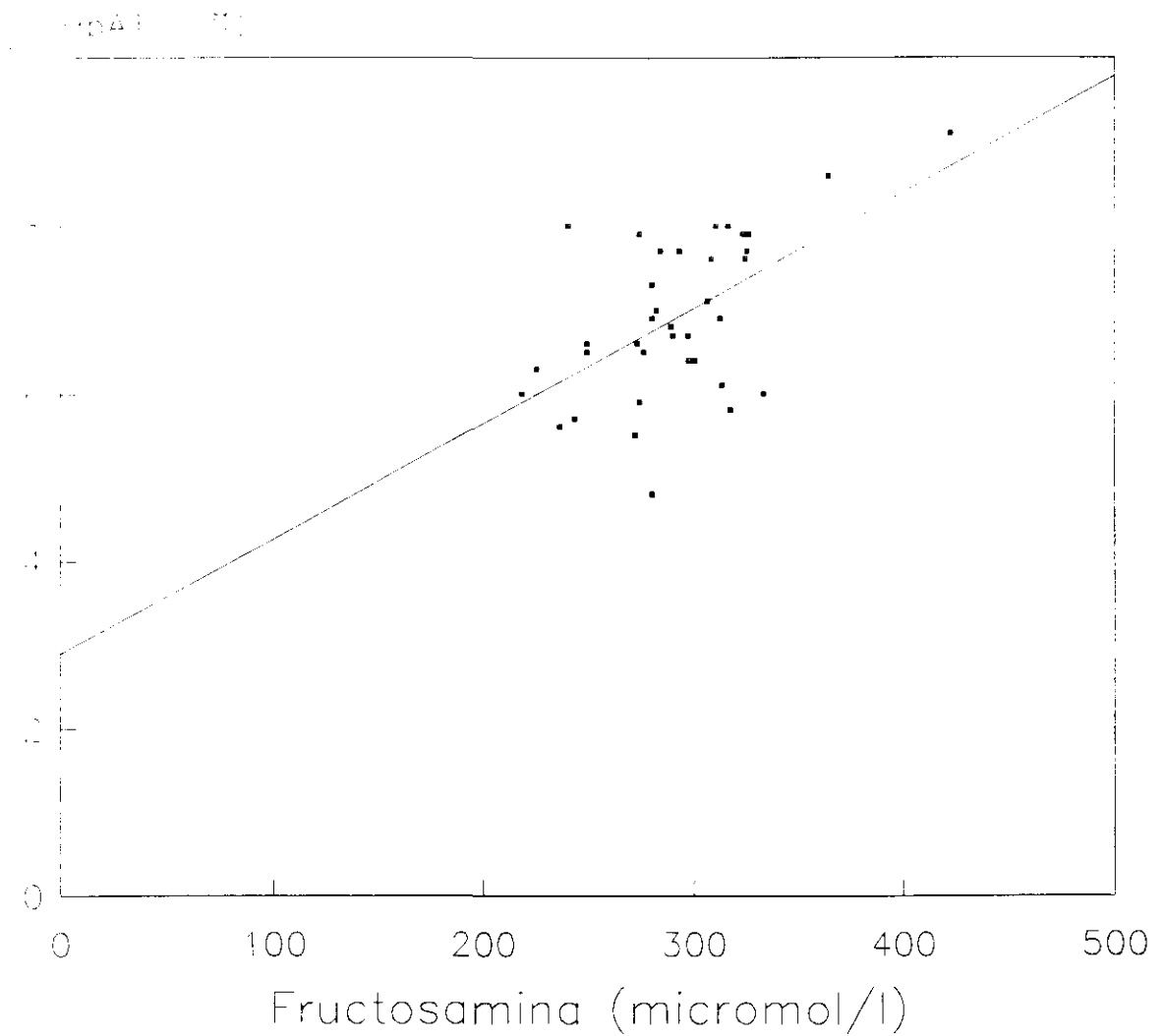


Figura 22

CORRELACION-GR. B1

HbA1c-Valor M

($r=0.181$; n.s.)

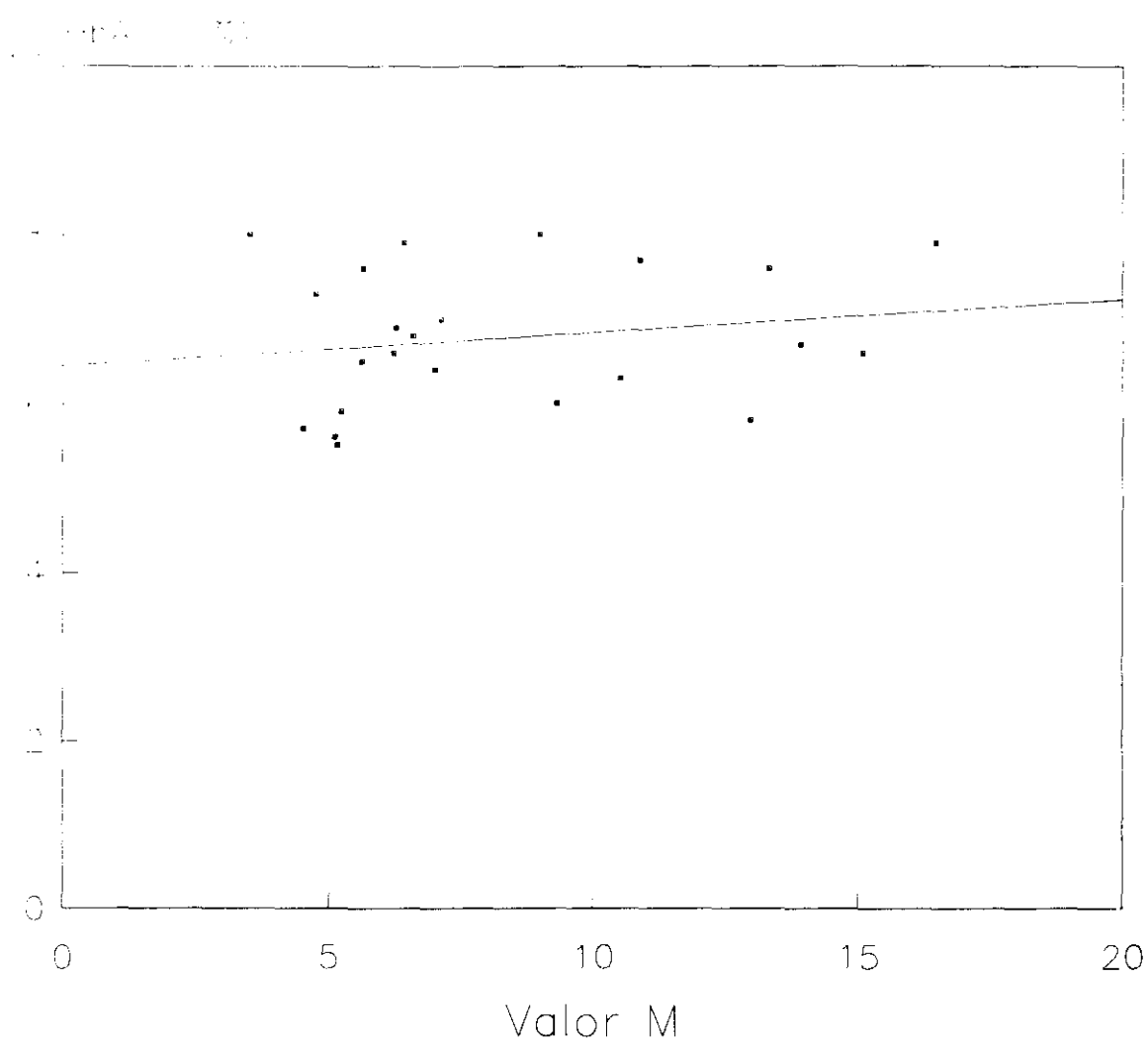


Figura 23

CORRELACION-GR. 31
Valor M-Fructosamina
($r=0.234$; n.s.)

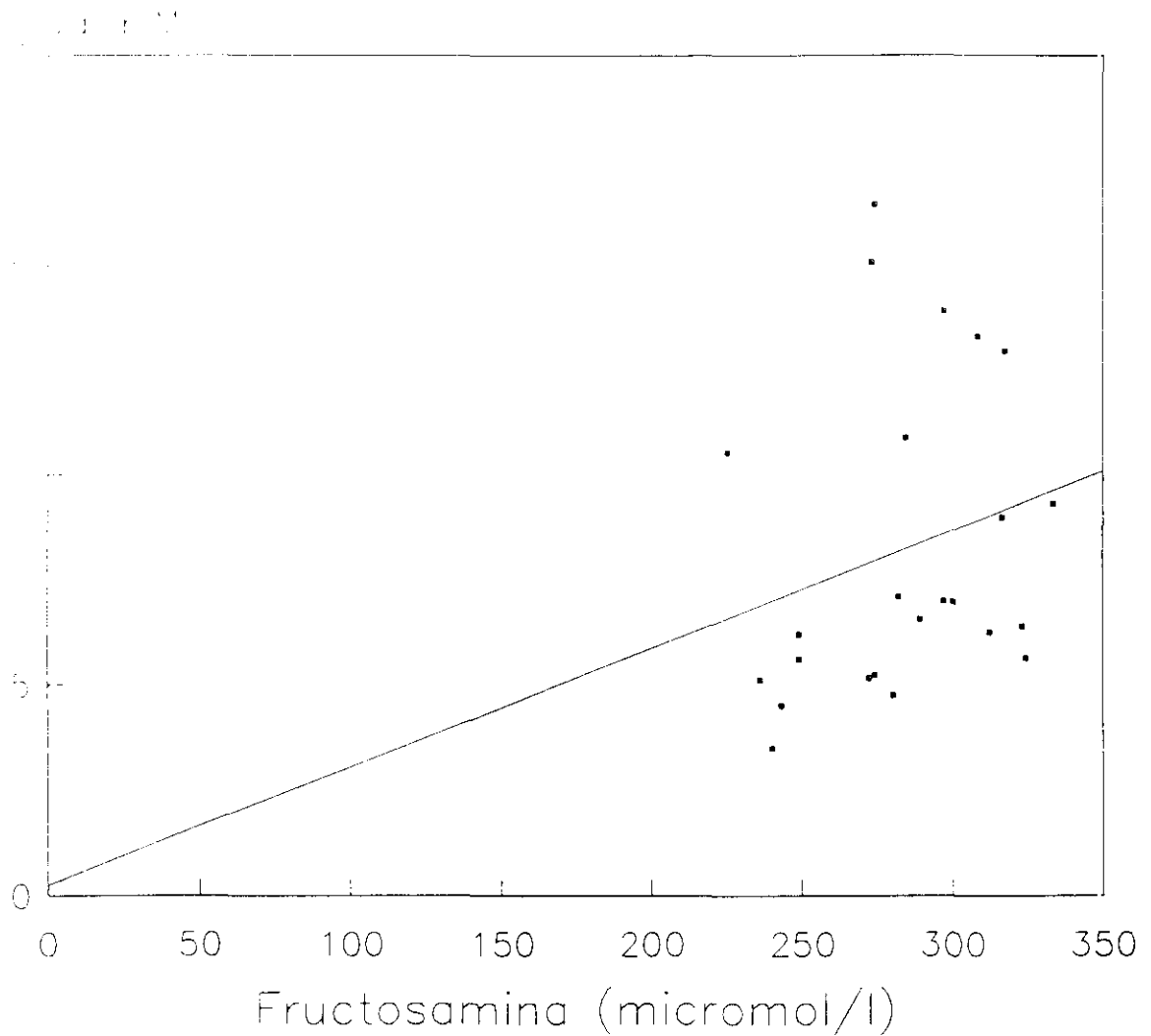


Figura 24

CORRELACION-GR. B2

HbA1c-Fructosamina

($r=0.821$; $p<0.01$)

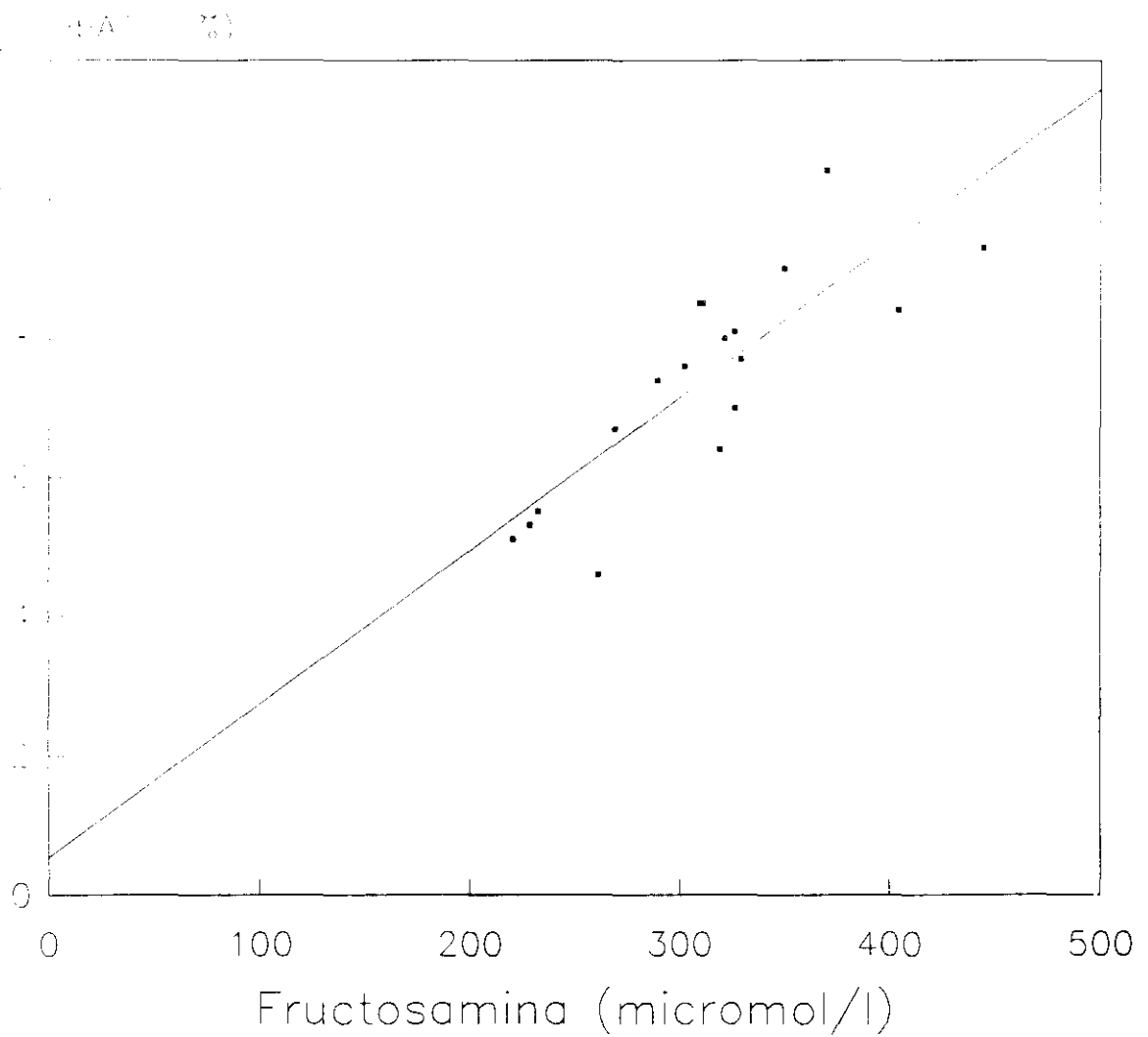


Figura 25

CORRELACION-GR. B1

Incremento pC- μ i/kg
($r = -0.652$; $p < 0.01$)

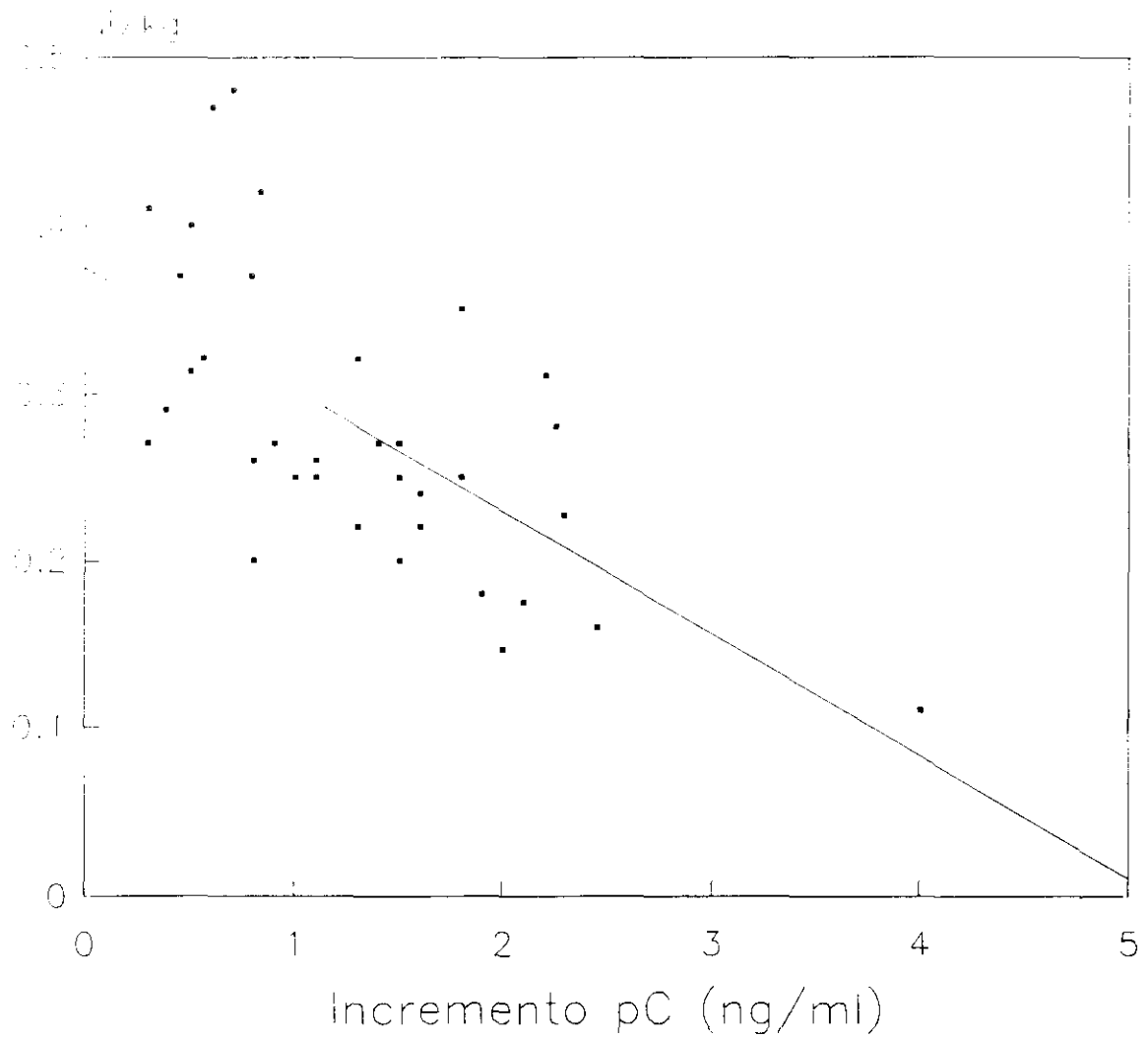


Figura 26

CORRELACION-GR. B1

Incremento pC-unidades
($r = -0.599$; $p < 0.01$)

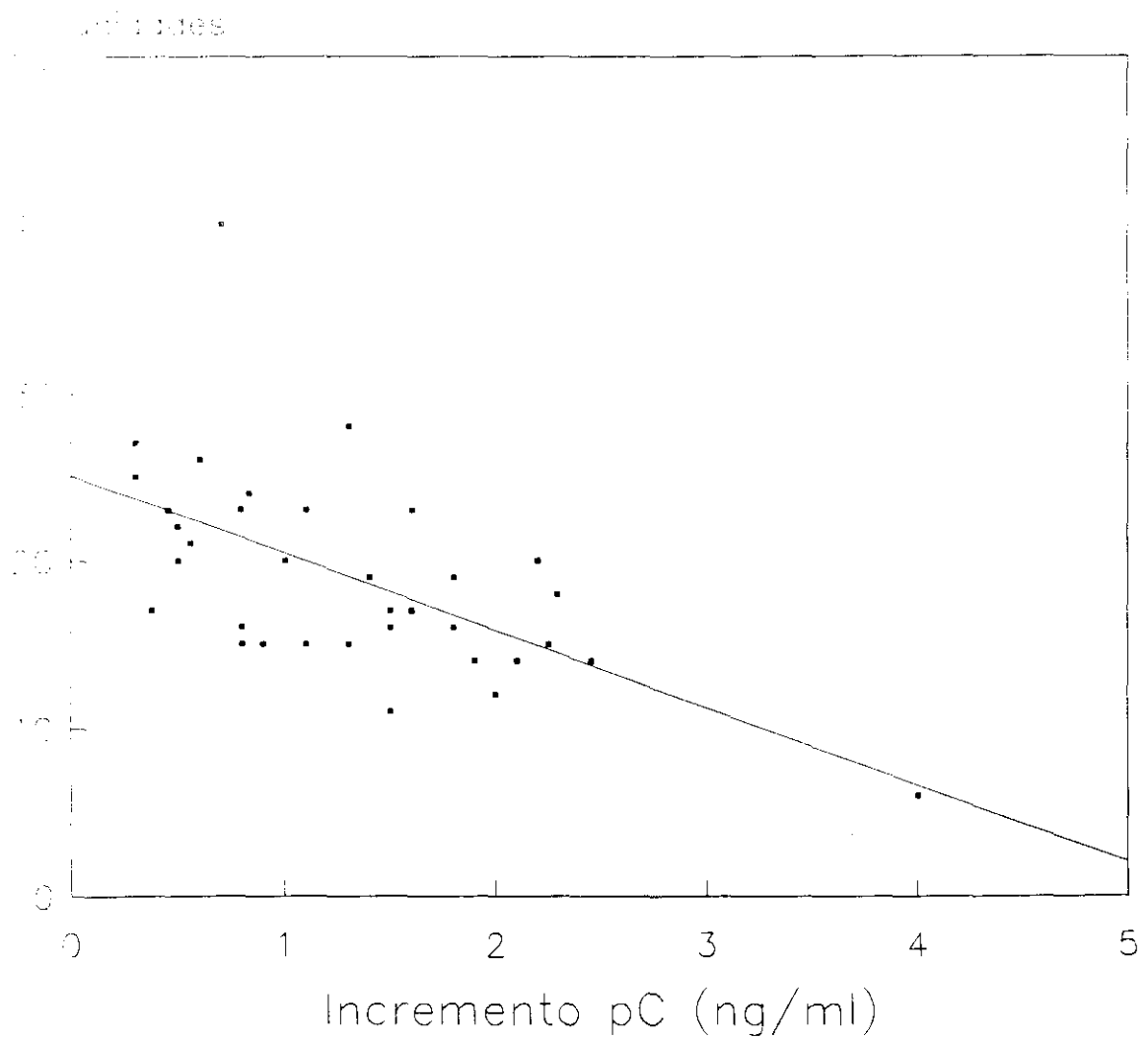


Figura 27

CORRELACION-GRUPO A

Incremento pC-HbA1c

($r = -0.496$; $p < 0.05$)

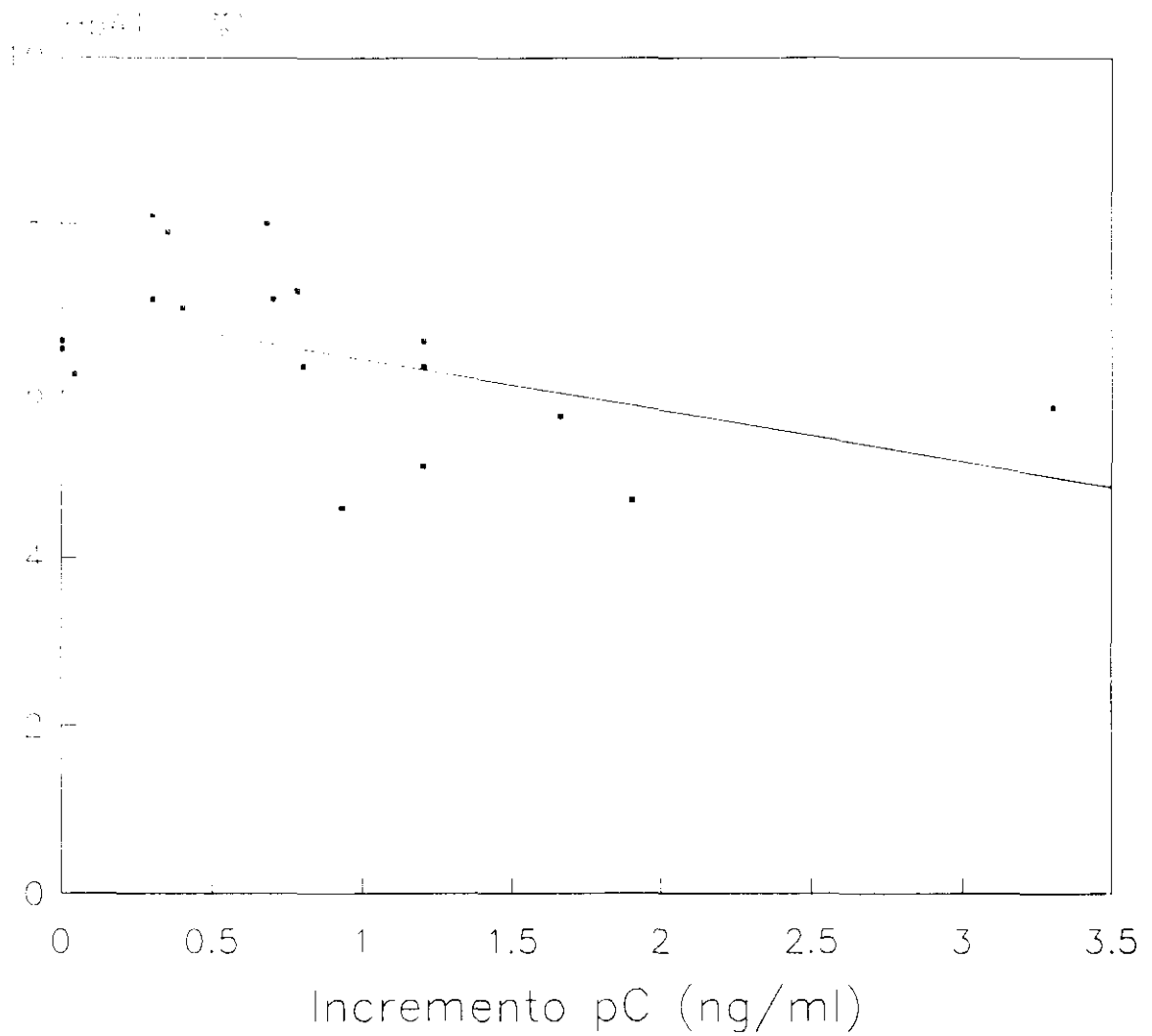
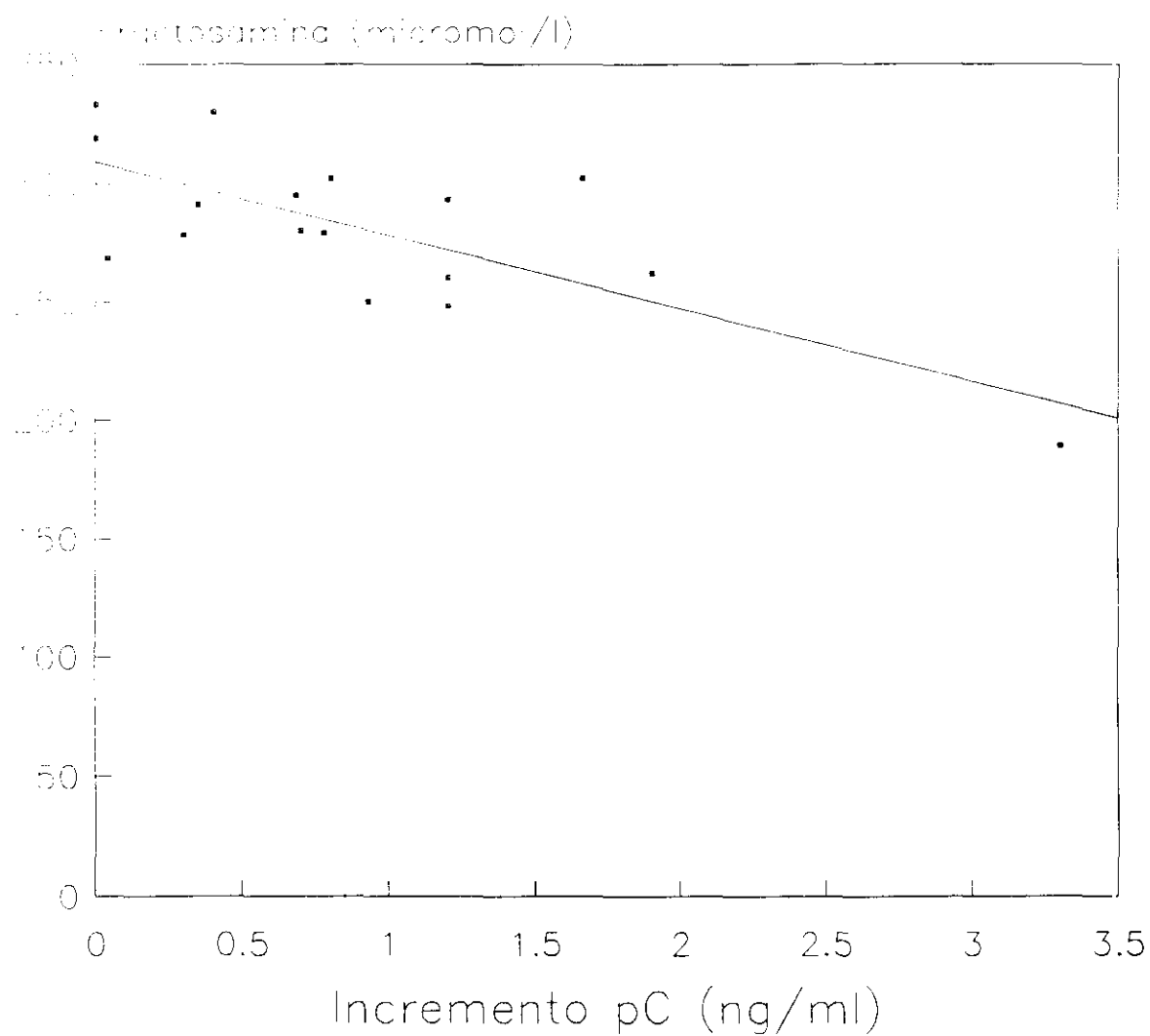


Figura 28

CORRELACION-GRUPO A

Incremento pC-Fructosamina
($r = -0.737$; $p < 0.01$)



CORRELACION-GRUPO A

Incremento pC-Valor M
($r = -0.413$; $p < 0.1$, n.s.)

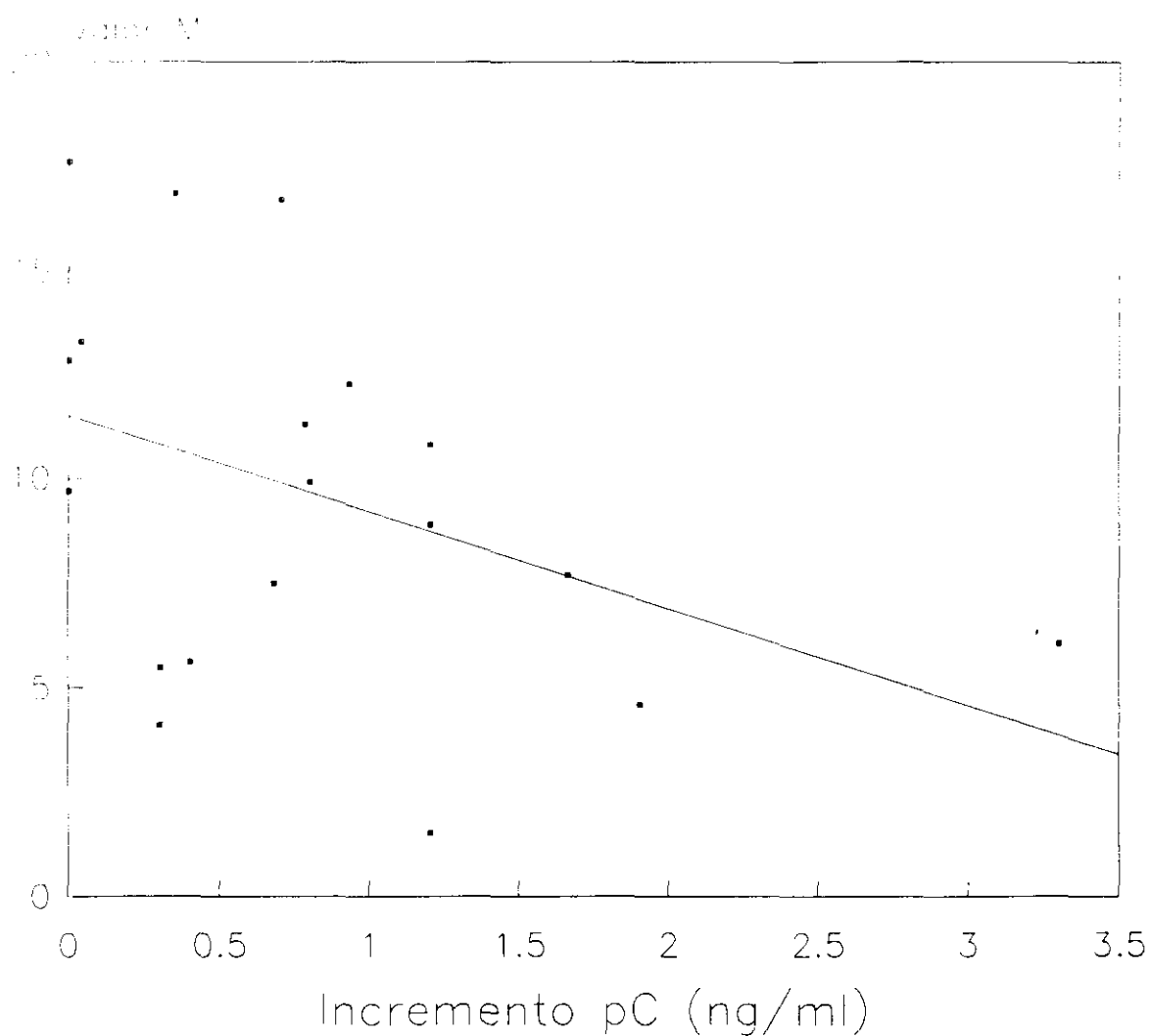


Figura 30

CORRELACION - GR. B1

Incremento pC-HbA1c

($r = -0.248$; n.s.)

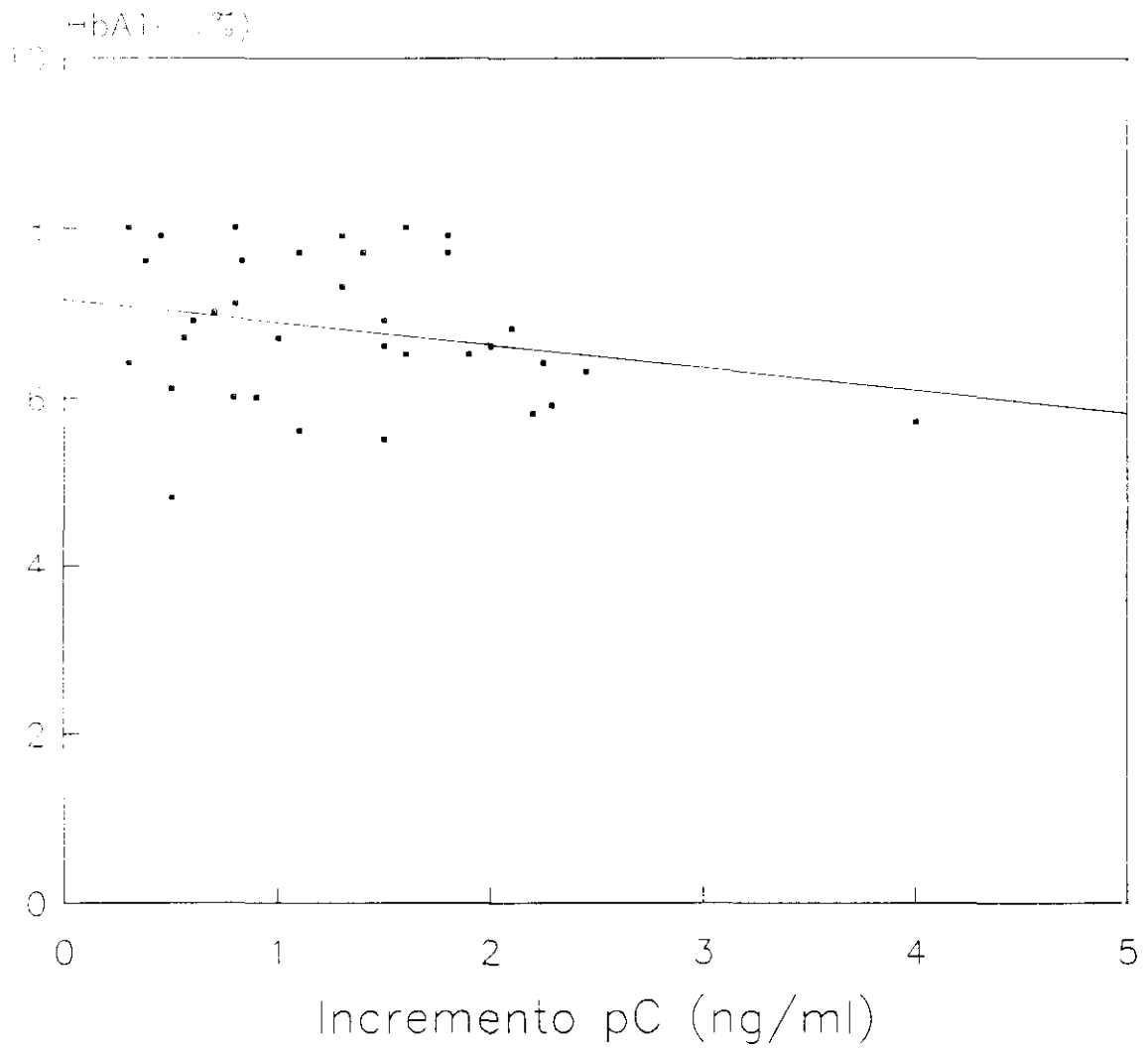


Figura 31

CORRELACION-GR. B1

Incremento pC-Fructosamina

($r = -0.314$; $p < 0.1$, n.s.)

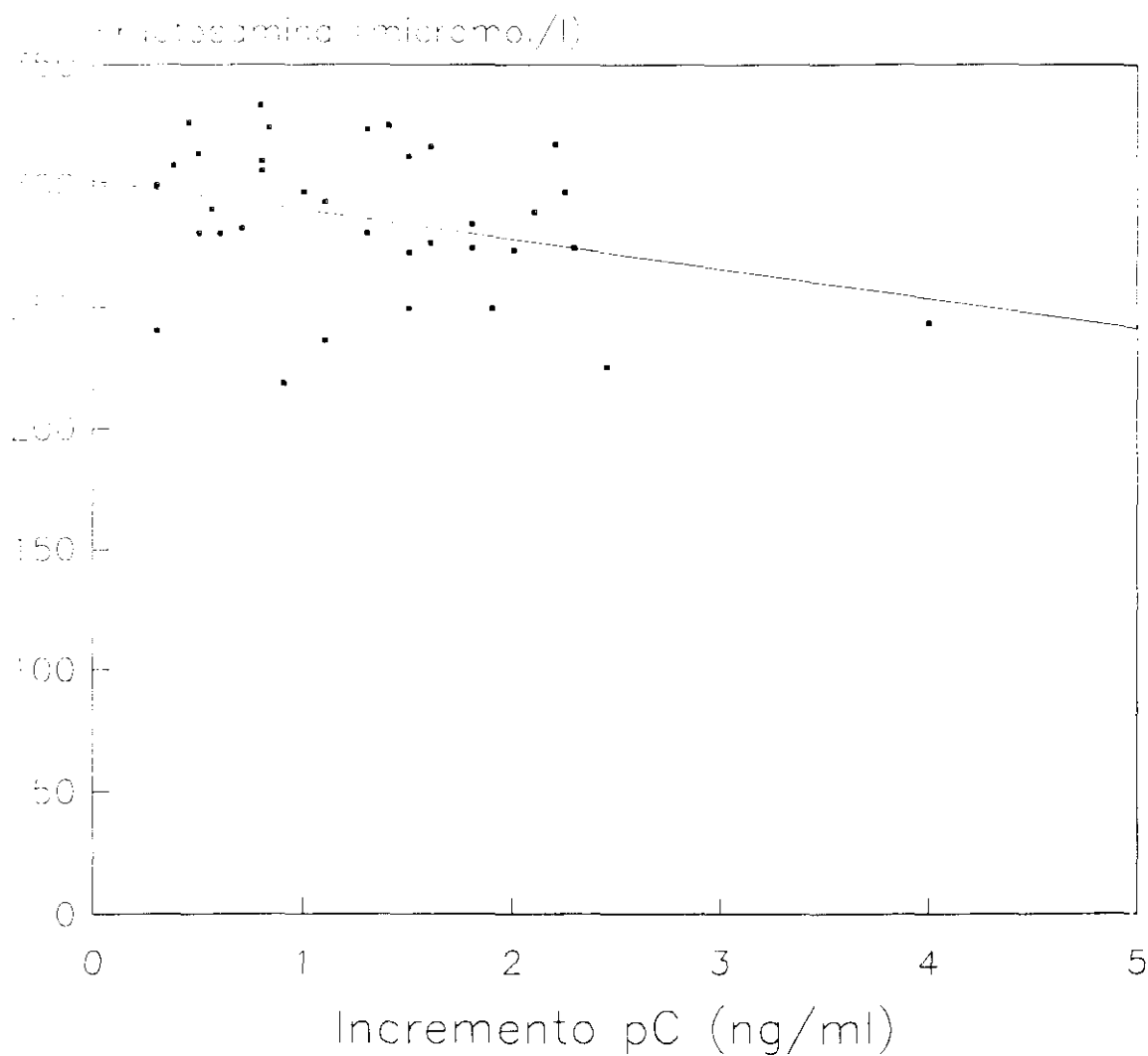


Figura 32

5. DISCUSSION.

5. DISCUSION.

Indudablemente, la diabetes mellitus es una de las patologías más importantes, no sólo por el número de pacientes afectados -del orden del 5.5% de la población española (1, 2)-, sino por la gravedad de sus complicaciones y el peso que su atención supone sobre la asistencia sanitaria.

La diabetes mellitus, además, presenta la peculiaridad de que la incidencia y gravedad de sus complicaciones están estrechamente relacionadas con el grado de control metabólico conseguido, más que con una predisposición genética o de otra índole (ver apartado 1.3 de esta tesis).

Se han llevado a cabo varios estudios multicéntricos para confirmar la verdadera influencia del buen control metabólico sobre la evolución de las complicaciones. Entre ellos, destacan los realizados en Escandinavia y en el Reino Unido (92-108), con resultados alentadores, aunque no definitivos, sobre el efecto positivo de la optimización del control.

Para elucidar aún más esta controversia, están en marcha los dos mayores estudios multicéntricos planificados hasta ahora: el "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT), en Norteamérica, y el "U.K. Prospective Diabetes Study" (UKPDS), en el Reino Unido. Se trata de dos estudios de prevención primaria (en diabéticos sin complicaciones, estudiando si el buen control evita la aparición de las mismas) e intervención secundaria (en pacientes con complicaciones leves, con el propósito de revertirlas o, al menos, enlentecer su evolución). El DCCT incluye a 1441 pacientes, mientras que el UKPDS ha reclutado a 5100. Está previsto que finalicen ambos en 1994. Los resultados provisionales también apuntan a la conveniencia del control optimizado (116, 119, 120).

A la hora de aplicar un tratamiento con el fin de lograr un control metabólico lo mejor posible, tropezamos con las estructuras sanitarias de nuestro país, en particular, cuyos problemas, en mayor o menor medida, también afectan a la mayoría de los países de nuestro entorno. En efecto, los pacientes incluidos en los estudios multicéntricos anteriormente mencionados están en unas condiciones casi ideales: son pacientes seleccionados, que realizan múltiples auto-controles y que tienen a su disposición un equipo sanitario y unas instalaciones de primera calidad. Por descontado, la frecuencia con la que acuden a consulta o contactan telefónicamente supera con mucho la habitual.

Si comparamos con el día a día de cualquier consulta de nuestro país, nos enfrentamos con una sobrecarga de diabéticos que producen listas de espera considerables y con unos medios que, aunque varían mucho de un lugar a otro, en general no se pueden comparar con los empleados en los estudios multicéntricos citados.

Por todo ello, la optimización del control metabólico muchas veces parece una utopía inalcanzable. En pacientes sometidos a tratamiento insulínico, el estar "tanteando" y haciendo continuos ajustes en la dosificación conlleva un incremento del número de visitas que, aparte de las molestias que ocasiona al paciente, repercute en unas consultas que están ya al límite de sus capacidades.

Hay dos tipos de diabéticos en los que se da mucho la circunstancia de requerir un número elevado de visitas para ajustar dosis. Por una parte, están los diabéticos tipo 2 con fracaso secundario a los hipoglucemiantes orales que pasan a tratarse con insulina. Aunque existen varias fórmulas que nos pueden orientar sobre la dosis a emplear (119, 120, 142, 210, 229-231), no hay ninguna aceptada universalmente. Además, muchas se basan en varios factores que las hacen demasiado complejas, aparte de tratarse de parámetros con oscilaciones considerables (por ejemplo, la glucemia).

El otro grupo de pacientes que necesita acudir con mucha frecuencia a la consulta es el de los sometidos a tratamiento bolo/basal con insulinas rápidas y ultralentas. Idealmente, esto no debiera ser así ya que, en teoría, los diabéticos que siguen este tipo de pautas tendrían que ser capaces de hacer ellos mismos los ajustes en base a la monitorización rigurosa que, sobre el papel, practicarán. Aunque también cuentan con una serie de algoritmos que pueden facilitarles las cosas (128-130, 142, 151, 230-232), a la hora de la verdad son pocos los que se atreven a tomar decisiones. Evidentemente, la consecuencia es que tienen que consultar con mucha frecuencia.

Por todo lo anterior, hemos decidido seleccionar estos dos tipos de pacientes para esta tesis. Además, en los que están en tratamiento bolo/basal, se pueden separar fácilmente los dos componentes del tratamiento (basal y bolo), lo que permite evaluar de manera más adecuada el impacto de la reserva pancreática. El cálculo de ésta podría ser un dato objetivo y único del que servirnos para calcular la dosis de insulina precisa para controlar a un paciente dado, así como la proporción de insulina rápida a utilizar. De mayor utilidad aún podría ser dicho dato en los fracasos secundarios a antidiabéticos orales, donde nos podría orientar sobre si es necesario, y hasta qué punto, el insulinar (ver apartados 1.5.2 y 1.5.3).

Vamos a discutir por separado varios de los aspectos tratados en este trabajo, antes de pasar a las conclusiones globales.

5.1. CONTROL METABOLICO.

5.1.1. Control metabólico en los pacientes sometidos a tratamiento bolo/basal.

Con el tratamiento bolo/basal es con el que se consigue, sin ninguna duda, el mejor resultado en cuanto a control metabólico, dejando al margen las bombas de infusión continua de insulina (cuya superioridad tampoco está claramente establecida). Como expusimos en el apartado 1.5.2, es el que mejor remeda la secreción natural del páncreas y el que permite hacer un estilo de vida más flexible.

En algunos centros punteros especializados en diabetes tienen al 90% de los tipo 1 con 4 o más inyecciones al día (160), aunque es posible ahorrar un pinchazo, reduciéndolo a 3, donde existe la costumbre de cenar tarde, siempre y cuando se mezclen en la misma jeringa las insulinas de acción rápida y prolongada, sobre lo que no hay unanimidad, aunque algún trabajo reciente parece apoyar la ausencia de problemas en la práctica por mezclar estos dos tipos de insulina (149). En efecto, de producirse el hipotético "aplanamiento" en la acción de las insulinas rápidas, el problema se solventaría, simplemente, de una manera empírica, incrementando la proporción de insulina soluble para controlar las hiperglucemias post-prandiales.

Todos nuestros pacientes en tratamiento bolo/basal hacían auto-control con, al menos, dos perfiles completos a la semana (antes y 2 horas después de desayuno, comida y cena). Una vez cada 15 días se añadía la determinación de la glucemia entre 2 y 4 de la madrugada, para descartar hipoglucemias nocturnas.

Todos ellos mezclaban la insulina rápida de la cena con la ultralenta, sin problemas para controlar los picos post-ingesta ya que, en caso de hiperglucemia a esta hora, el simple aumento en el porcentaje de insulina rápida solucionaba el problema. Hemos de añadir que la mezcla también la hacían, en muchas ocasiones, en el desayuno.

De hecho, de los 19 pacientes (de un total de 22) en los que se alcanzaron todos los objetivos marcados, en 9 la dosis total de insulina ultralenta se fraccionaba entre desayuno y cena. Esto es lógico debido a que aunque, en teoría, estas insulinas tienen una acción de 24 horas, en la práctica, en las 4 últimas el nivel de insulinemia baja bastante, aparte de la lógica variabilidad en la farmacocinética inter e intra-pacientes. Por otra parte, al dividir en dos la dosis de insulina prolongada es cuando se han conseguido perfiles prácticamente planos, haciendo un verdadero efecto de insulina basal. En resumidas cuentas, por lo que se refiere a la posología, podemos afirmar que los resultados de este trabajo apoyan la conveniencia de mezclar las insulinas rápida y ultralenta sin deterioro del control glucémico, así como el que, en muchas ocasiones, será necesario dividir en dos (desayuno y cena) la dosis de insulina prolongada.

En cuanto a los resultados indicativos del control metabólico en sí, podemos decir que son superiores a los esperados. En las figuras 1 a 6 se representa el número de pacientes que tienen hemoglobina glucosilada y fructosamina por debajo de 2 SD (o sea, como la población normal), entre 2-3 SD, 3-4 SD y por encima de 4 SD. Para la HbA1c los porcentajes son de 40.90, 36.36, 18.18 y 4.54% de los pacientes, respectivamente, mientras que para la fructosamina los resultados son de 45, 25, 20 y 10%. Hay que tener en cuenta que los estudios multicéntricos de los que hemos hablado, desarrollados en centros de primera línea mundial, tienen sus valores medios, en el mejor de los casos, en torno a las 4 SD, como el DCCT y el grupo tratado con bombas de infusión de insulina (el de mejores resultados) del estudio de Oslo (100, 116). Aún así, las mejorías que consiguen estos grupos son muy significativas ($p < 0.01$). Como ya comentamos en el apartado 1.4.2, la tendencia actual es a fijar el umbral del buen control en las 4 SD y aún por encima (38, 40, 53, 57, 131, 132).

Comparando con nuestros datos, podemos decir que al menos el 90% de nuestros pacientes están por debajo de las medias de los anteriores grupos y de lo considerado como objetivo a alcanzar.

Las mejorías conseguidas con respecto a los valores previos son estadísticamente significativas, con una $p < 0.01$ para la hemoglobina glucosilada y la fructosamina del subgrupo A1 (los tipo 1) y con una $p < 0.05$ para dichos valores en el subgrupo A2 (los tipo 2 -¿o 1.5?-). En conjunto, la mejoría para todo el grupo A es de $p < 0.01$ para la HbA1c y de $p < 0.05$ para la fructosamina.

En cuanto al otro parámetro de control metabólico, el valor M, también la mejoría es muy significativa para el conjunto del grupo ($p < 0.01$), mientras que en los subgrupos resulta una $p < 0.01$ para el A1 y $p < 0.1$ (casi significativa) para el A2. En las figuras 7 a 9 también se muestran los resultados para el valor M según la cifra alcanzada: 0-6 (como los no diabéticos), 6-18 (buen control), 18-31 (control regular) y 32 o superior (mal control). El 22.72% alcanzó un control óptimo, el 68.18% bueno, el 9% regular y ninguno malo. Evidentemente, y a diferencia de los otros dos parámetros anteriores, que son objetivos, el valor M es menos fiable por estar supeditado a la buena técnica del usuario y a la buena voluntad del mismo, que muchas veces tiene la tentación de anotar resultados falsos para "contentar" al equipo que le atiende o porque no quiere realizarse demasiadas auto-determinaciones y parte de ellas se las inventa. En general, hemos de decir que nuestros pacientes desarrollaron una buena técnica y, cuando se les pedía que trajeran sus tiras para comparar con nuestros reflectómetros, sus datos solían coincidir con la realidad. Desgraciadamente, casi ningún reflectómetro tenía memoria, que hubiera sido la mejor manera de detectar irregularidades.

Otro punto a tener en cuenta a la hora de analizar el valor M es el de la k elegida. Nosotros hemos utilizado una k de 120 mg/dl, como en el trabajo original de Schlichtkrull (505), pero pensamos que hoy en día la tendencia es a bajar el listón y que esta cifra "castiga" en exceso a las hipoglucemias.

Los tres parámetros de control metabólico guardan una buena correlación entre sí, como se observa en las figuras 19 a 21. En especial, la hemoglobina glucosilada y la fructosamina obtienen una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), así como la fructosamina con el valor M, mientras que éste y la HbA1c no llegan a alcanzar significancia estadística. Hay que volver a comentar que, de los tres, el valor M es el menos fiable y más sujeto a error.

Podemos decir, de este modo, que este trabajo se une a los que apoyan la existencia de una buena correlación entre hemoglobina glucosilada y fructosamina (416, 426-435), lo que no todos aceptan (424, 425). Teniendo en cuenta la sencillez de la técnica de la fructosamina y que sólo añade un 10-15% al costo de la determinación de la hemoglobina glucosilada (436), creemos que merece la pena el medirla, ya que es una prueba complementaria y una y otra sirven de control de calidad mutuo (414, 419, 423, 440).

En conjunto, la hemoglobina glucosilada, la fructosamina y el valor M se complementan y nos dan una buena visión global del control metabólico.

A la hora de valorar dicho control metabólico siempre hay que tener en cuenta los parámetros de seguridad, el peso y el número de hipoglucemias.

En los del subgrupo A1, la ganancia de peso no fue significativa (0.775 ± 2.28 kg) en los 2.75 ± 1.16 meses que se tardó en conseguir todos los objetivos fijados. En el subgrupo A2, aunque tampoco significativa, sí fue más llamativa (2.30 ± 6.11 kg), si bien se produjo en un plazo más largo de tiempo (se tardó 5.00 ± 2.98 meses en alcanzar las metas propuestas). Creemos que, aunque hay que tener en cuenta que la mejoría del control supone una disminución de la glucosuria y, por tanto, un ahorro de calorías, no se puede dejar de lado este punto, insistiendo en la necesidad de controlar en todo momento el peso. Somos de la opinión de que la insulina, per se, no produce ganancia ponderal o ésta es de poca intensidad (220, 226).

Por lo que respecta a las hipoglucemias, también hubo un aumento no significativo y similar en ambos subgrupos. Nuestros datos coinciden más con los europeos (160, 161) que con los norteamericanos (116), aunque éstos suelen alegar que ellos tienen más porque las detectan mejor. A pesar de que entre los fines de la educación que impartimos están los de aprender a conocer y corregir las hipoglucemias, quizá debamos hacer un mayor hincapié en este punto.

En resumidas cuentas, nuestros resultados han sido mejores de lo previsto y de lo reportado por otros grupos en lo que respecta a todos los parámetros de control metabólico, confirmando la ausencia de repercusión sobre el mismo del supuesto efecto "aplanamiento" al mezclar insulinas rápidas y prolongadas. Los parámetros de seguridad han reflejado una ganancia de peso y un aumento del número de hipoglucemias aceptables. Pensamos que el tratamiento bolo/basal es el ideal en pacientes tipo 1 y el que mayor flexibilidad permite en el estilo de vida. Como hemos comentado en el apartado 1.5.2, aún podrá ser superado cuando dispongamos de los análogos de insulina prolongada y rápida y de la insulina nasal. Para terminar, hay que destacar lo decepcionante que ha sido el auto-ajuste de la dosis, ya que sólo 3 de los pacientes (uno de ellos estudiante de medicina) se atrevían a hacer cambios importantes en su régimen terapéutico y otros pocos hacían pequeños ajustes, aunque se les proporcionaban algoritmos de corrección (distintos según las características de cada paciente). La mayoría sólo hacía mínimos ajustes y alguno absolutamente ninguno. Creemos que la educación tiene mucho que decir todavía en este aspecto.

5.1.2. Control metabólico en los pacientes sometidos a monoterapia con insulina ultralenta.

Los pacientes con fracaso secundario a los antidiabéticos orales conservan muchas veces una buena reserva pancreática que permite que sean tratados con un solo pinchazo diario de insulina.

Si damos una sola inyección de una insulina ultralenta, en realidad estaremos realizando una especie de tratamiento bolo/basal, en el que la insulina administrada exógenamente será la basal mientras que la endógena que aún conserva el organismo hará las veces de los bolos, actuando para hacer frente a los picos post-prandiales, para lo que se habrá mantenido en reserva gracias a la insulina ultralenta que permite "descansar" al páncreas la mayor parte del día pero que, sin embargo, no tiene "pico" de actividad suficiente como para controlar la glucemia después de las comidas.

Sin embargo, cuando la hiperglucemia previa al tratamiento insulínico es demasiado elevada, esta situación suele reflejar un grado de deterioro que no permitirá el tratamiento con un solo pinchazo diario, sino que se necesitarán al menos dos. El grupo de Oxford, liderado por Holman y Turner que, al igual que con el tratamiento bolo/basal, ha sido el impulsor de este tipo de terapia, no recomienda el tratamiento en pinchazo único cuando la glucemia supera los 14 ó 15 mmol/l (252-270 mg/dl).

En principio, hemos reclutado 37 pacientes en estas condiciones (poniendo el umbral en 250 mg/dl), candidatos ideales al tratamiento con una insulina prolongada. Pero también hemos añadido otros 18 (aunque sus resultados se han analizado aparte) que, sin cumplir el requisito previo, no podían o no querían tratarse con 2 o más pinchazos por diversas razones: depender del ATS de zona por incapacidad para administrarse ellos mismos la insulina, negarse en rotundo al tratamiento con insulina y pasar a tratar con un solo pinchazo como solución de "consenso" provisional e incluso, en algún caso, por haber presentado hipoglucemias severas al poco de iniciar el tratamiento con dos inyecciones de insulina intermedia (las insulinas prolongadas, al carecer de pico, es menos probable que produzcan hipoglucemia). Por descontado, este acuerdo era transitorio y si en un corto plazo de tiempo no se producía una mejora significativa se les pasaba a un tratamiento con más de una inyección diaria, aunque en algunos casos hubiera que acudir a la ayuda de la asistencia social.

Como ya hemos comentado en la introducción, en la diabetes tipo 2 predomina la hiperglucemia basal sobre las post-prandiales, de manera que, controlando aquélla, en la mayoría de los casos, las excursiones post-ingesta también se controlan (148, 196, 197). Además, la producción de glucosa hepática tiene un predominio nocturno (ver el apartado 1.5.3 de esta tesis). Todo ello hace que sea preferible administrar la insulina ultralenta antes de acostarse, entre las 22 y las 23 horas.

Sin embargo, en 5 de nuestros pacientes hemos preferido inyectar por la mañana por las particularidades del estilo de vida de los mismos. Tres pacientes han mezclado la insulina prolongada con rápida, haciendo de la cena la comida más copiosa del día, consiguiendo con esta estrategia de concentración de calorías (cubierta la cena por la insulina rápida) un buen control.

A diferencia de los pacientes del grupo A, a los del grupo B no les obligábamos a hacer auto-control, aunque sí se lo aconsejábamos. De hecho, al comienzo del estudio sólo 10 lo hacían (6 del B1 y 4 del B2), cifra que se incrementó a 34 (24 del B1 y 10 del B2) al final del mismo. En muchos casos los pacientes no utilizaban reflectómetros sino sólo tiras reactivas, calculando las glucemias por comparación de colores. Posteriormente, nos traían las tiras de la última semana (periodo de tiempo durante el cual conservan su fiabilidad) a la consulta y las introducíamos en nuestros reflectómetros.

En conjunto, el grado de credibilidad del auto-control resultó algo menor que en el grupo A. En caso de discrepancia clara con la hemoglobina glucosilada y la fructosamina se les decía, como a los del grupo A, que trajeran el reflectómetro para comparar con los nuestros. En ocasiones sólo era cuestión de mala técnica que se pudo corregir, aunque no en todos los casos.

Cuando los pacientes no eran capaces de hacer ningún tipo de auto-monitorización, se les determinaban las glucemias pre y post-prandiales en la consulta. Para considerar a un paciente bien controlado nos basamos fundamentalmente en el consenso europeo sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 (127, ver también apartado 1.4.1).

En las figuras 10 a 15 hemos representado a los pacientes del grupo B en conjunto y a los de los dos subgrupos por separado que alcanzaron unos valores de hemoglobina glucosilada y fructosamina por debajo de las 2 SD, entre 2-3 SD, 3-4 SD y por encima de 4 SD.

Como era de esperar, las diferencias son notables entre ambos subgrupos ya que, como hemos dicho, sólo en el B1 estaba estrictamente indicado el tratamiento con un solo pinchazo mientras que el B2 era de pacientes que presentaban problemas para administrar 2 o más pinchazos, que hubiera sido lo deseable. Aún así, 12 de los 18 pacientes de este subgrupo consiguieron alcanzar todos los objetivos, aunque estos resultados quedan muy lejos de los 35 de 37 del grupo B1.

En el conjunto del grupo B, el 34.54% estuvo por debajo de 2 SD; el 21.81% entre 2 y 3; el 29.09% entre 3 y 4 y el 14.54% por encima de 4 SD, por lo que concierne a la hemoglobina glucosilada. Los respectivos porcentajes para la fructosamina fueron de 40.00, 18.18, 30.90 y 10.90%.

Si comparamos con los valores anteriores al estudio, las mejorías son altamente significativas en el grupo B1 ($p < 0.001$ tanto para la hemoglobina como para la fructosamina), mientras que en el B2 la mejoría en la hemoglobina glucosilada también es significativa ($p < 0.05$), aunque no en la fructosamina. Sin embargo, si nos atenemos a los valores absolutos de ésta, y a pesar del fracaso en 6 de los 18 pacientes en alcanzar los objetivos, se pasó de 384.06 ± 95.20 a 311.67 ± 57.00 micromol/l.

En cuanto al valor M, de los 34 que hacían auto-control, 11 alcanzaron cifras muy buenas y 23 buenas, con ninguno en valores regulares o malos, lo cual es difícil de creer. Teniendo en cuenta, como ya hemos dicho, que sólo 6 del B1 y 4 del B2 hacían auto-control inicialmente, la diferencia entre este valor y el final (sólo en estos 10 pacientes) no era estadísticamente significativa, aunque sí quedaba cerca de serlo ($p < 0.1$).

En las figuras 22 a 25 se pueden observar las correlaciones entre los parámetros de control metabólico. Como sucedía en el grupo A, el valor M es el que peor correlaciona con los otros, sin llegar a alcanzar significación estadística, mientras que la hemoglobina y la fructosamina correlacionan bien en el subgrupo B1 ($p < 0.05$) y, especialmente, en el B2 ($p < 0.01$). Estos resultados también apoyan la correlación existente entre estos dos marcadores del control metabólico a largo y medio plazo, como comentábamos de los resultados del grupo A en el apartado 5.1.1.

Refiriéndonos a los parámetros de seguridad, el peso aumentó en ambos subgrupos, 0.489 kg en el B1 y 2.03 en el B2 (n.s.). El tiempo transcurrido fue de algo más de 3 meses en el B1 y de cerca de 4 en el B2. Hemos de destacar que la ganancia de peso fue discreta en los pacientes del grupo B2 que sí alcanzaron los objetivos de control deseados (0.21 kg), pero espectacular, 5.08 kg ($p < 0.05$, a pesar de los pocos pacientes implicados), en los 6 que no consiguieron controlarse. Se puede pensar que este aumento de peso jugó un papel importante en el mal control ya que, además, como comentábamos en el grupo A, cuando se está peor controlado se pierde más peso, debido a las glucosurias.

Las hipoglucemias, a diferencia del grupo A, disminuyeron ostensiblemente, pasando en el B1 de 1.70 +/- 2.37 a 0.88 +/- 1.33 hipoglucemias por semana ($p < 0.05$) y en el B2 de 2.25 +/- 2.98 a 0.75 +/- 1.42 por semana ($p < 0.1$, casi significativo).

Llama la atención que, habitualmente, a mejor control corresponden más hipoglucemias. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el perfil casi plano de las insulinas ultralentas favorece el que no se produzcan hipoglucemias. De todos modos, y como comentábamos para el grupo A, hay que insistir en la educación para que los pacientes aprendan a reconocer sus hipoglucemias y actuar en consecuencia, especialmente cuando no se hacen auto-control (en este caso, el hecho de que al final lo hicieran 34 y al principio sólo 10 pacientes favorecería el que se reportaran más hipoglucemias, lo contrario de lo sucedido).

Podríamos resumir diciendo que la inyección única de una insulina prolongada produjo una mejoría notable y un buen control metabólico en los pacientes con fracaso secundario a los antidiabéticos orales con glucemias previas inferiores a 250 mg/dl y resultados bastante peores en los pacientes con cifras superiores a ésta. Por tanto, nos unimos al grupo de Oxford (142, 210) y a Skyler (222) en que son los pacientes con hiperglucemias moderadas los candidatos a la monoterapia. En cuanto a los otros, nuestra opinión es que hay que hacer un balance riesgo/beneficio cuidadoso. En principio, el tratamiento lógico es tratarles con 2 o más pinchazos diarios pero si existen circunstancias personales o sociales que lo desaconsejen, nuestros resultados apoyan que se pueda intentar con una sola inyección durante un cierto periodo bajo control médico cuidadoso y haciendo un especial hincapié en evitar ganar peso. El advertir a los pacientes que la ganancia de peso es una casi garantía de tener que aumentar el número de pinchazos puede ser un aliciente para que hagan de manera más estricta la dieta y el ejercicio.

Como comentábamos en el apartado 5.1.1, la introducción de análogos de insulina prolongada con acción más duradera, reproducible y solubles (por tanto, utilizables en plumas de inyección de insulina) puede facilitar el tratamiento con una sola inyección de insulina en diabéticos tipo 2.

5.2. RESERVA PANCREATICA.

En los apartados 1.6.6 y 1.6.7 de esta tesis hemos tratado ampliamente el valor del test del pC a la hora de cuantificar la reserva pancreática de insulina y cómo, dentro de este test, la cifra más representativa de dicha reserva era el incremento producido durante la prueba (267, 277, 323), es decir, la diferencia entre el valor a los 6 minutos del estímulo con 1 mg i.v. de glucagón y el basal. Además, se ve menos influido por circunstancias presentes en el momento del test, como la glucemia, peso del paciente, edad o anticuerpos anti-insulina.

Sin embargo, los diversos autores no se ponen de acuerdo en qué cifra marca la frontera entre insulín-dependencia y no insulín-dependencia, como ya comentamos en el apartado 1.6.7. De entre todos los trabajos citados en dicho apartado, el autor con más experiencia en este campo, Hoekstra (277), establece unos límites muy amplios entre la seguridad de ser insulín-dependiente (0.2 ng/ml) y la garantía de no necesitar la hormona (2.2 ng/ml). Todos nuestros subgrupos se mueven en esta "tierra de nadie", con diferencias notables entre los tipo 1 en tratamiento bolo/basal (0.64 ng/ml) y los del grupo B1 (1.43 ng/ml).

Como ya hemos indicado en el apartado 4.2, la diferencia entre los sometidos a tratamiento bolo/basal y los que se administran una sola dosis de ultralenta al día es muy significativa ($p < 0.001$, significancia que también se alcanza cuando se comparan los pC basales de ambos grupos).

Llama la atención ver la gradación que existe entre los distintos subgrupos, con valores de 0.64 ng/ml para el A1, 1.12 para el A2, 1.29 para el B2 y 1.43 para el B1. Pero si nos fijamos, dentro del subgrupo B2, en los que están mal controlados, su valor es de 1.08 ng/ml, es decir, una cifra muy semejante (incluso algo inferior) a la de los pacientes tipo 2 en tratamiento con múltiples inyecciones de insulina.

Esto es indicativo de que estos pacientes debieran estar con un tratamiento más intensificado (de hecho, ya lo están, a pesar de la problemática que presentaban, ya que se les ha incrementado el número de pinchazos). Por tanto, la secuencia anterior refleja muy bien que a mayor insulín-dependencia, menor reserva pancreática. Establecer límites exactos entre un grupo y otro escapa a los objetivos de esta tesis.

Aunque tampoco entra dentro de nuestros propósitos, además de ser de la opinión de que son datos menos válidos que los referidos al incremento del pC, el pC basal y tras glucagón diferencian mucho menos los distintos subgrupos, aunque sí a los pacientes tipo 1 en tratamiento bolo/basal de los tipo 2 tratados con una insulina prolongada, pero dentro de los tipo 2 no diferencia a los que están en tratamiento intensificado de los que reciben sólo monoterapia. Es decir, los tipo 2 en tratamiento bolo/basal se diferenciarían básicamente por la poca capacidad de reserva, que se vería mejor reflejada por el incremento en el pC. Esto se ve reforzado porque los mayores valores de pC basal y tras glucagón los presentan los pacientes del subgrupo B2 mal controlados (esto es, los que, a pesar de tener glucemias previas superiores a 250 mg/dl están con un solo pinchazo sin llegar a normalizar su control metabólico). Nos podemos hacer la imagen de que los tipo 2 peor controlados tienen una secreción de insulina "a tope", pero con poca capacidad de respuesta, como si estuvieran ya al límite de sus posibilidades. Esto apoya la teoría de la insulín-resistencia, con secreción elevada de la hormona pero con respuesta inadecuada, en pacientes fundamentalmente obesos, que lleva al páncreas a agotarse.

En el caso del subgrupo B2 mal controlado también podríamos elucubrar con el concepto de glucotoxicidad enunciado en la introducción de esta tesis y defendido por varios autores (203-206, 293). En estos pacientes, la glucotoxicidad influiría más en la capacidad de respuesta al estímulo que en la secreción basal de insulina. La situación de este páncreas casi exhausto que hemos dibujado podría ser aún peor de lo que indica el test, ya que el páncreas conserva mejor la capacidad de respuesta a estímulos distintos a la glucosa como, por ejemplo, el glucagón, que a aquélla (302).

De todos modos, para confirmar la anterior teoría habría que repetir el test una vez que los pacientes hayan normalizado sus glucemias y comprobar si entonces el incremento del pC durante la prueba había aumentado.

5.3. DOSIS DE INSULINA.

5.3.1. Dosis total de insulina y distribución de la misma en los pacientes en tratamiento bolo/basal. Conformidad con los valores teóricos.

Como hemos apuntado en los "Métodos" de este trabajo, a la hora de hablar de la dosificación nos referimos a la necesaria para alcanzar todos los objetivos de control metabólico. Por tanto, la hemoglobina glucosilada y la fructosamina deben estar por debajo de los límites establecidos, así como las glucemias pre y post-prandiales y el valor M (por descontado, para poder afirmar esto, el paciente ha de auto-determinarse la glucemia con, al menos, dos perfiles completos a la semana). Por tanto, en este punto haremos referencia a los datos de los 19 pacientes del grupo A que lograron todos los objetivos, dejando fuera a los 3 mal controlados.

En principio, se aprecia una clara diferencia entre el número de unidades requeridas en el subgrupo A1 (los tipo 1 propiamente dichos) y el A2, tanto en valor absoluto (41.00 versus 80.14 unidades, $p < 0.05$) como en relación con el peso (0.626 versus 1.100 u.i./kg, $p < 0.05$). Los valores de todo el grupo A son 55.42 +/- 32.57 unidades y 0.801 +/- 0.399 u.i./kg, respectivamente.

En cuanto al porcentaje de insulina rápida, es muy similar para ambos subgrupos, ligeramente por encima del 50% del total.

Si nos atenemos a los resultados teóricos calculados en base a las pautas de Holman y Turner (142, 210), podemos ver que no existe conformidad entre nuestros resultados y los de los citados autores, ni en lo que respecta a las dosis totales ni al porcentaje de insulina rápida. Para ambos conceptos, el grupo de Oxford da cifras sensiblemente inferiores.

Poco después del trabajo original sobre el que se desarrollaron los regímenes bolo/basal con insulinas ultralentas (142), se idearon unas "reglas de cálculo" que ofrecían una dosis y un porcentaje de los componentes del tratamiento basándose en la glucemia, peso, talla y sexo, utilizando los algoritmos del grupo de Oxford. Estas reglas intentaron introducirse, sobre todo en Alemania, pero sin mucha difusión ni éxito (Christian Thün, comunicación personal). El fracaso se achacó, al menos en parte, a la falta de manejo de las insulinas prolongadas y a la paciencia que requiere su uso, antes de alcanzar el "estado estable".

Una explicación, al menos parcial, para los altos valores empleados por nuestro grupo, sería que en otros países se somete a tratamiento intensivo a pacientes a los que en el nuestro todavía se les intenta mantener con sólo 2 inyecciones diarias. Por tanto, son pacientes más deteriorados los que acceden al tratamiento bolo/basal. Los mismos autores dicen que cuando la insulín-dependencia es total, el porcentaje de insulina rápida es del orden del 50%, como la secreción de insulina en relación con las comidas en los no diabéticos (142), lo cual coincide con nuestros resultados.

También llama la atención la notable diferencia en cuanto a dosis empleadas en los subgrupos A1 y A2, tanto en valores absolutos como en unidades por kg de peso. Hay que destacar que estos dos subgrupos divergen notablemente en el IMC (23.78 en el A1 y 30.09 en el A2). Parece ser que la obesidad es un factor aún más importante de lo previsto, a tenor de estos datos, aunque son grupos demasiado pequeños como para sacar conclusiones.

5.3.2. Dosis empleadas en los pacientes en tratamiento con inyección única de una insulina prolongada. Conformidad con los datos teóricos.

En este grupo muchos pacientes no hacían auto-controles o éstos eran demasiado incompletos como para conocer con exactitud cómo eran sus perfiles a lo largo de las 24 horas del día.

Sin embargo, como dijimos en la introducción de esta tesis, en estos pacientes la glucemia basal refleja muy bien el control metabólico del resto del día (148, 196, 197). Además, en la consulta, también les determinábamos las glucemias post-prandiales para asegurarnos que cumplían los requisitos de buen control del consenso europeo (127).

Lógicamente, en este grupo no hemos calculado los porcentajes de insulina rápida, sino sólo las unidades en valor absoluto, las unidades por kg de peso y las previstas por Holman y Turner para alcanzar un buen control metabólico. Esto se consiguió en 35 de los 37 pacientes del subgrupo B1 y en 12 de los 18 del B2.

Lo primero que se aprecia es una clara diferencia con el grupo A en cuanto a la cantidad de insulina empleada, resultando mucho menor en el grupo B ($p < 0.001$ tanto para las unidades como para las unidades por kg de peso).

Entre los dos subgrupos del B no hay diferencias significativas, aunque sí se ve una tendencia a necesitar más insulina en los del B2 (19.03 versus 23.08 unidades y 0.279 versus 0.343 u.i./kg, para los B1 y B2, respectivamente), lo que hablaría en favor del concepto de glucotoxicidad. Recordemos, además, que en el subgrupo B2 el 33.3% no consigue los objetivos, contra sólo un 5.4% en el B1. Si nos centramos únicamente en los tipo 2 que alcanzan el buen control (es decir, 47 de los dos subgrupos del B y 7 del A2), las diferencias también son significativas tanto en unidades como en unidades por kg ($p < 0.01$ para las dos comparaciones). Los años de evolución, sin embargo, no se diferencian mucho (12.15 años en el grupo B y 14.86 en el A2).

Si comparamos nuestros resultados con las previsiones de los autores anteriormente reseñados observamos que, a diferencia de lo que ocurría en el grupo A, las dosis son sensiblemente menores en nuestro trabajo. Tampoco es fácil encontrar una explicación, a no ser que nuestros pacientes han controlado bastante bien el peso.

Otra posibilidad sería que, dentro del rango para tratar con una sola inyección de insulina, se puede "estirar" hasta los 15 mmol/l (270 mg/dl), mientras que nosotros nos hemos quedado con un valor límite de 250 mg/dl, por lo que nuestros diabéticos podían partir de unas cifras ligeramente inferiores.

5.4. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y DOSIS DE INSULINA REQUERIDA PARA OPTIMIZAR EL CONTROL METABOLICO.

Sobre el papel, una mayor reserva pancreática supone un apoyo a la terapia medicamentosa y, por tanto, una menor necesidad de insulina exógena (260). Nuestros resultados, a este respecto, han sido los siguientes:

5.4.1. Grupo A.

Como ya indicamos en el apartado 4.4.1, no hemos encontrado una correlación negativa estadísticamente significativa entre reserva pancreática, calculada mediante el test del pC, y la dosis de insulina. La explicación podría residir, al menos en parte, en que al contar con un pequeño número de sujetos y bastante dispersión en los resultados es más difícil obtener significancias estadísticas. Tenemos varios pacientes con reserva por debajo del límite de detección, lo que dificulta establecer matices a la hora de hacer correlaciones.

Lo mismo podríamos decir para la proporción de insulina rápida utilizada. Hemos necesitado del orden del 50% de insulina soluble para optimizar el control, lo que incluiría a nuestros pacientes entre aquéllos con un grave deterioro metabólico, en los que suele necesitarse este porcentaje, que es el que segrega el páncreas de los no diabéticos "en bolos", en relación con la toma de alimentos, mientras que la otra mitad hace frente a las necesidades basales. Una vez más, como comentábamos al hablar de las dosis de insulina empleadas, parece como si los pacientes a los que sometemos al tratamiento bolo/basal correspondieran a los peor controlados de otras latitudes. Recordemos otra vez cómo en otros países la insulinización es mucho más agresiva (160), con lo que la media de sus pacientes en tratamiento múltiple incluirá a diabéticos con mayor reserva que los que tratamos aquí. Entre nuestros pacientes en tratamiento bolo/basal, los del subgrupo A1 llevaban una media de más de 7 años y los del A2 de más de 14.

Otra posibilidad a la hora de evaluar el motivo de tener que emplear una proporción elevada de insulina rápida es el que casi todos nuestros pacientes mezclaban la insulina soluble con la ultralenta. Ya hemos dicho como esto no ha tenido ninguna repercusión en el control metabólico, pero sí que podría haberse transformado una parte de la insulina rápida en prolongada, con lo que la proporción real de insulina rápida sería menor.

5.4.2. Grupo B.

Si en el grupo A la correlación era pobre, no ocurre lo mismo con el B. Dejando al margen el grupo B2 que, como hemos explicado, estaba con monoterapia por su problemática personal-cultural-social, las correlaciones entre las dosis empleadas y la reserva pancreática son buenas, con gran significancia estadística, especialmente cuando evaluamos el parámetro que mejor se equipara con dicha reserva, es decir, el incremento experimentado en el pC durante el test. La correlación entre éste y las dosis en valor absoluto es de $r = -0.599$, $p < 0.01$, mientras que con la dosis por kg de peso alcanza una $r = -0.652$, $p < 0.01$ (figuras 26 y 27).

También el pC basal y el post-glucagón correlacionan bien, negativamente, con las unidades y, sobre todo, con las unidades por kg de peso (ver apartado 4.5.2).

Al hablar de los objetivos de esta tesis en el apartado 2 dijimos que uno de los principales, si no el que más, era el tratar de hallar una fórmula que nos sirviera para evitar el ir "tanteando" para averiguar qué dosis es la adecuada en cada paciente. Si esto es engorroso en pacientes hospitalizados, lo es mucho más en los que siguen tratamiento ambulatorio. Evidentemente, cuando las listas de espera suponen un deterioro claro de la calidad de la asistencia, el tener que estar haciendo ajustes en la dosificación a costa de continuas visitas es un lujo que no nos podemos permitir. Por ello, basándonos en la correlación entre el incremento del pC durante el test del glucagón y la dosis a la que se consigue un control optimizado, hemos obtenido la ecuación de regresión lineal siguiente:

$$\text{Dosis (ui/kg)} = 0.50529 - \text{incremento pC (ng/ml)}/5.83222$$

A efectos prácticos, la podríamos simplificar como sigue:

$$\text{Dosis (ui/kg)} = 0.5 - \text{incremento pC (ng/ml)}/6$$

Aunque de lo que se trata es de minimizar el número de visitas, creemos prudente comenzar por una dosis ligeramente menor (10-20%), ya que siempre es más peligrosa la hipoglucemia que la hiperglucemia moderada.

De este modo, con la determinación del pC en pacientes tipo 2 con fracaso secundario a los hipoglucemiantes orales, conseguiríamos un doble fin:

- Por un lado, tendríamos un dato único, objetivo, exacto y fiable que podría suponer la "prueba" que nos faltaba ante un paciente reticente a someterse a tratamiento insulínico, al demostrar que su organismo no produce insulina en cantidad suficiente y, por tanto, es necesario administrarla de manera exógena.

- Por otro lado, el hacer el test nos da una "pista" veraz sobre la dosis a utilizar, lo que puede ahorrar muchas consultas.

Por supuesto, y como ocurre con todos los algoritmos y fórmulas, ésta hay que tomarla con reservas, ya que no existe ninguna "fórmula mágica". Sin embargo, ofrece la ventaja de su sencillez y de que se basa en un solo dato que no necesita ser repetido, con la particularidad de ser totalmente objetivo y no sometido a las oscilaciones de otros como la glucemia. El paciente ideal al que se podrían aplicar el test y la fórmula es aquél con hiperglucemia moderada (250 mg/dl), tratado hasta entonces con antidiabéticos orales. Cifras superiores ya aconsejan comenzar el tratamiento insulínico sin más dilación y, a ser posible, con más de un pinchazo al día.

De todos modos, teniendo en cuenta los conceptos de insulín-resistencia y glucotoxicidad ya enunciados, también podría ser útil a medio plazo conocer la reserva porque en ocasiones estos pacientes pueden ser tratados, posteriormente, de forma menos agresiva.

5.5. RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL METABOLICO.

5.5.1. Grupo A.

Los resultados provisionales del DCCT parecen apuntar a que el tratamiento intensivo enlentece el curso natural de la diabetes hacia la desaparición de la reserva pancreática, de manera que el pC disminuye con menos rapidez en estos pacientes que en los controles (111, 115). Por otra parte, también han visto que los que conservan una capacidad de secreción de insulina, aunque sea residual, obtienen un mejor control metabólico.

Comparando pacientes con niveles de pC tras el estímulo con glucagón superiores a 0.2 nmol/l (0.6 ng/ml) con los que tenían valores por debajo de 0.05 nmol/l (0.15 ng/ml), apreciaron una clara mejoría en el control metabólico en los primeros, evaluando mediante la determinación de glucemias y hemoglobinas glucosiladas ($p < 0.001$). Estos datos también son apoyados por otros autores que, igualmente, encuentran las ventajas de conservar niveles incluso vestigiales de secreción endógena de insulina (325-329). Hay que decir que, por mínimos que sean estos niveles, no se ven suprimidos por la administración exógena de la hormona (228).

Todo esto vendría a apoyar la oportunidad de intensificar el control, ya que se evitaría el círculo vicioso: mal control --> agotamiento de la reserva pancreática --> empeoramiento del control.

Hemos tratado de demostrar que la reserva pancreática influye en el control, relacionando el pC (fundamentalmente, el incremento en el mismo) con la hemoglobina glucosilada, la fructosamina y el valor M.

Como hemos observado en distintas partes de esta tesis, refiriéndonos a otros tipos de comparaciones, también aquí la diferencia entre los valores post-estímulo con glucagón y basal obtiene las mejores correlaciones (negativas), reforzando, una vez más, que es el mejor marcador de reserva pancreática. Las peores correlaciones son con el valor M (que, como también hemos reiterado, es el menos objetivo y fiable de los indicadores del control metabólico), aunque casi alcanzan la significancia estadística ($p < 0.1$).

Si nos atenemos a la hemoglobina glucosilada y a la fructosamina, la correlación ya alcanza niveles estadísticamente significativos con $p < 0.05$ y 0.01 , respectivamente (figuras 28 a 30).

También es digno de mención el hecho de que la fructosamina alcance correlaciones especialmente fuertes cuando se la compara tanto con el pC basal como con el post- glucagón o con el incremento durante el test: $r = - 0.782$, $r = - 0.801$ y $r = - 0.737$, respectivamente, todas ellas con $p < 0.01$.

Podemos, pues, concluir que es muy interesante el conservar una reserva de insulina endógena, aunque cuantitativamente no sea muy importante, ya que facilitará la consecución del control metabólico. Por esto, somos partidarios de insulinar de una manera más agresiva a los pacientes diabéticos, sin permitir que lleguen a agotar su reserva sino haciendo lo posible por conservarla, ya que les servirá para hacer frente a las contingencias de la diabetes. Por ejemplo, los pacientes estarán más cubiertos ante cualquier aumento brusco de las necesidades de insulina, como en casos de infección, cirugía o transgresión dietética. Asimismo, permitirá suplementar con la propia insulina en aquellas muchas ocasiones en las que la farmacocinética de las insulinas inyectadas no coincida con las necesidades de insulina del paciente a lo largo de las 24 horas del día. También parece que el preservar cierta capacidad de reserva confiere mayor estabilidad glucémica lo que, entre otras ventajas, nos hace ser menos exigentes a la hora de la frecuencia en la determinación de la glucemia por el propio paciente (326).

Nuestros datos también apoyan a los partidarios de insulinar en el periodo de "luna de miel" a pacientes recién diagnosticados. Aparte de las teorías que tienen en cuenta la característica de enfermedad inmunológica de la diabetes, que abogan por hacer "inmunoterapia" con la insulina para la no-presentación del antígeno, cuya discusión no es el objeto de esta tesis, sería preferible el intentar conservar la reserva cuando aún es buena mejor que esperar a que el páncreas se agote.

5.5.2. Grupo B.

Las correlaciones negativas entre reserva pancreática y control metabólico no son tan evidentes en este grupo como en el A, aunque alcanzan significancia estadística para la relación entre la fructosamina y el pC basal y tras glucagón ($p < 0.05$ en ambos casos), quedándose cerca de dicha significancia para el incremento ($p < 0.1$).

Podemos ver, pues, que los datos apuntan en la misma dirección que los del grupo A y que los comentarios realizados para el mismo se pueden asumir para el B. El hecho de que la correlación no sea tan significativa puede ser consecuencia de que estos pacientes tienen una reserva endógena sensiblemente superior a los del A que, al menos temporalmente, puede ser capaz, en la mayoría de los casos, de prestar apoyo para lograr el buen control metabólico (agotándose más o menos, eso es otra cuestión). Por tanto, la relación entre reserva pancreática y control metabólico puede estar más matizada.

6. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES.

1. El test del péptido C (pC) tras el estímulo con 1 mg i.v. de glucagón es un buen marcador de la reserva pancreática de insulina, especialmente por lo que respecta al incremento (diferencia entre el pC post-estímulo y el basal) producido durante la prueba.

2. El test del pC nos permite contar con un parámetro objetivo, exacto, no sometido a oscilaciones y único, que puede servir, gracias a estas características, como herramienta para convencer a un diabético tipo 2 reacio a tratarse con insulina y al mismo médico que duda si insulinar o no a un paciente.

3. La reserva pancreática calculada mediante el test del pC y, en especial, el incremento que se produce durante la prueba, guarda una excelente correlación con el número de unidades necesarias para lograr un buen control metabólico en pacientes tipo 2 con fracaso secundario a hipoglucemiantes orales y con hiperglucemia moderada, por debajo de 250 mg/dl.

4. En los pacientes que reúnan las características comentadas en el punto anterior, proponemos la siguiente fórmula, calculada mediante ecuación de regresión lineal, como dosis adecuada para lograr un buen control metabólico:

$$\text{Dosis (ui/kg)} = 0.50529 - \text{incremento pC (ng/ml)} / 5.83222$$

Para hacerla más manejable, se podría simplificar a:

$$\text{Dosis (ui/kg)} = 0.5 - \text{incremento pC (ng/ml)} / 6$$

5. Para prevenir hipoglucemias, recomendamos comenzar con una dosis un 10-20% inferior a la calculada a través de la fórmula anterior. Aún así, pensamos que se puede ahorrar una cantidad considerable de tiempo en "tanteos" y ajustes empíricos.

6. La monoterapia con una insulina ultralenta en pacientes con fracaso secundario a hipoglucemiantes orales, administrada preferentemente entre las 22 y las 23 horas, consigue un excelente control metabólico si las glucemias previas se encuentran por debajo de 250 mg/dl.

7. Conservar una reserva pancreática de insulina, aún a niveles casi residuales, favorece la obtención de un buen control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2 y, especialmente, tipo 1. Existe una correlación significativa entre la reserva pancreática y los distintos parámetros de control metabólico.

8. Como consecuencia del punto anterior y dado el efecto deletéreo que la hiperglucemia ejerce sobre la reserva pancreática, creemos que es conveniente romper el círculo vicioso:

mal control --> disminución de la reserva pancreática

--> empeoramiento del control

con una insulinización más agresiva de lo habitual en nuestro país, sometiendo a un mayor número de pacientes a un tratamiento optimizado con inyecciones múltiples.

9. Nuestros resultados con el tratamiento intensivo bolo/basal muestran un control metabólico muy bueno, superior incluso a los conseguidos en los centros de primera línea mundial que han intervenido o intervienen en estudios multicéntricos como el DCCT, UKPDS, Steno, Oslo, Kroc, Oxford, etc. La mejoría con respecto a los valores previos es muy significativa. Creemos que, en gran parte, esto se debe a la educación de estos pacientes.

10. Los diabéticos en tratamiento bolo/basal pueden mezclar las insulinas ultralentas con las rápidas sin deterioro del control metabólico siempre y cuando la inyección se realice al momento de practicar dicha mezcla.

11. La ganancia de peso en los pacientes en tratamiento bolo/basal es moderada y no significativa. Existe un aumento no significativo en el número de hipoglucemias. En cuanto a los tipo 2 tratados con un solo pinchazo de insulina ultralenta, el aumento ponderal tampoco es significativo, siendo mayor en los peor controlados. Por lo que respecta a las hipoglucemias, se aprecia una disminución significativa en su número, posiblemente por el perfil plano, sin "picos", de estas insulinas.

12. Son pocos los pacientes que se atreven a hacer auto-ajustes en su régimen terapéutico, aún contando con algoritmos. Habría que hacer más hincapié en este sentido durante la educación.

13. Nuestros resultados no coinciden con los previstos según los algoritmos de Holman y Turner en lo que se refiere al número de unidades de insulina ni a la proporción de insulina rápida necesaria para conseguir un buen control, teniendo en cuenta peso, talla, sexo y glucemias previas.

14. La reserva pancreática, medida mediante el test del pC, tampoco nos permite calcular la dosis y la proporción de insulina rápida requeridas para optimizar el control en pacientes en tratamiento bolo/basal.

15. El test del pC muestra una clara gradación en la reserva pancreática que tienen (de menor a mayor):

- Diabéticos tipo 1 en tratamiento bolo/basal.

- Diabéticos tipo 2 en tratamiento bolo/basal y aquéllos con monoterapia con insulina ultralenta mal controlados (y que, por tanto, debieran tratarse con más inyecciones al día).

- Diabéticos tipo 2 bien controlados con monoterapia con insulina ultralenta a pesar de presentar hiperglucemia previa superior a 250 mg/dl.

- Diabéticos tipo 2 bien controlados con monoterapia con insulina ultralenta con glucemias previas por debajo de 250 mg/dl.

Por tanto, a menos reserva pancreática corresponde una mayor necesidad de insulinización.

16. Los pacientes tipo 2 sometidos a tratamiento bolo/basal tienen unos niveles de pC basal semejantes al resto de los tipo 2 estudiados pero con una menor capacidad de respuesta al estímulo con glucagón. Podría decirse que su páncreas está funcionando al límite de sus posibilidades, con poca capacidad de respuesta adicional.

7. BIBLIOGRAFIA.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Pallardo LF, Herranz L, Cerdán A. Epidemiology of diabetes in Spain. In: World Book of Diabetes in Practice. Vol. 2, LP Krall (ed). Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1986, pp. 247-252.
2. Pallardo Sánchez LF, Ferré C, Puertas L, Pallardo Peinado LD. Prevalencia de morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. Rev Clín Esp 1980; 159: 243-9.
3. Guasch M, Anglada J, Arroyo J, Rodríguez M, Tabau M, Garau X. Epidemiology of Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Terrassa (160106 inhabitants), Barcelona: its correlation with ongoing viral infections in the community. Diabetologia 1988; 31: 522 A.
4. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. Diabetologia 1990; 33: 422-4.
5. Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1983; 309: 159-69.
6. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. Diabetologia 1978; 14: 363-70.
7. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: A 40-yr follow-up study. Diabetes Care 1986; 9: 443-52.
8. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. Am J Med 1985; 78: 785-94.

9. Dorman JS, La Porte RE, Kuller LH, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984; 33: 271-6.
10. Anderson AF, Sandahl-Christiansen J, Anderson JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin- dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91: 1-9.
12. Jarrett RJ, Keen H, Chakrabarti R. Diabetes, hypoglycemia, and arterial disease. In: *Complications of Diabetes*, ed. 2, H Keen, J Jarrett (eds). London, Edward Arnold, 1982, pp. 179-204.
13. Panzram G. Mortality and survival in Type 2 (non-insulin- dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-31.
14. University Group Diabetes Program. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jabobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978; 240: 37- 42.
15. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Perlmutter LC. Non- insulin-dependent diabetes in older patients. Complications and risk factors. *Am J Med* 1986; 81: 837-42.
16. Siperstein M, Feingold K, Bennett P. Hypoglycemia and diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 1978; 15: 365-7.

17. Siperstein MD, Unger RH, Madison LC. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1968; 47: 1973-99.
18. U.G.D.P. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129-53.
19. Tchobroutsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978; 15: 143-52.
20. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88, 252-63.
21. Williamson J, Kilo C. Current status of capillary basement-membrane disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 65-73.
22. Dorman TL, Ting A, Mc Pherson CK, et al. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin- dependent diabetics. *Diabetes* 1982; 31: 226-31.
23. Marks JF, Raskin P, Stastny P. Increase in capillary basement membrane width in parents of children with type I diabetes mellitus: association with HLA-DR4. *Diabetes* 1981; 30: 475-80.
24. Gray RS, Starkey IR, Rainbow S, et al. HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 280-5.
25. Johnston PB, Kidd M, Middleton D, et al. Analysis of HLA antigen association with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 277-9.

26. Christy M, Nerup J, Platz P, Thomsen M, Ryder LP, Svejgaard A. A review of HLA antigens in longstanding IDDM with and without severe retinopathy. *Horm Metab Res* 1981; 11 (Suppl): 73-7.
27. Sima AAF, Lattimer SA, Yagihashi S, Greene DA. Axo-glial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic Bio-breeding rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 474-84.
28. Engerman RL, Kern TS. Experimental galactosemia produces diabetic-like retinopathy. *Diabetes* 1984; 33: 97-100.
29. Steffes M, Brown D, Mauer S. The development, enhancement and reversal of the secondary complications of diabetes mellitus. *Hum Pathol* 1979; 10: 293-9.
30. Engerman R, Bloodworth J, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 1977; 26: 760-9.
31. Gray B, Watkins E. Prevention of vascular complications of diabetes by pancreatic islet transplantation. *Arch Surg* 1976; 111: 254-7.
32. Greene DA, De Josus PV Jr, Winegrad AI. Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *J Clin Invest* 1975; 55: 1326-36.
33. Mauer S, Steffes M, Sutherland D, Najarian J, Michael A, Brown D. Studies of the rate of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 1975; 24: 280-5.
34. Mauer S, Sutherland D, Steffes M, et al. Pancreatic islet transplantation. Effects on the glomerular lesions of experimental diabetes in the rat. *Diabetes* 1974; 23: 748-53.

35. Zimmerman BR. Influence of the degree of control of diabetes on the prevention, postponement and amelioration of late complications. *Drugs* 1989; 38: 941-56.
36. D'Antonio JA, Ellis D, Doft BH, et al. Diabetes complications and glycemic control. The Pittsburgh prospective insulin-dependent diabetes cohort study status report after 5 yr of IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 694-700.
37. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 1155-60.
38. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 1989; 38: 460-4.
39. Alvarsson ML, Grill VE. Effect of long term glycemic control on the onset of retinopathy in IDDM subjects. A longitudinal and retrospective study. *Diabetes Res* 1989; 10: 75-80.
40. Mc Cance DR, Hadden DR, Atkinson AB, Archer DB, Kennedy L. Long-term glycaemic control and diabetic retinopathy. *Lancet* 1989; ii: 824-8.
41. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 559-70.
42. Rosentock J, Friberg T, Raskin P. Effect of glycemic control on microvascular complications in patients with type I diabetes mellitus. *Am J Med* 1986; 81: 1012-8.
43. Camerini-Davalos R, Velasco C, Glasser M, Bloodworth J. Drug-induced reversal of early diabetic microangiopathy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1551-6.

44. Raskin P, Pietri A, Unger R, Shannon W. The effect of diabetic control on the width of skeletal-muscle capillary basement membrane in patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1983; 309: 1546-50.
45. Ramsay RC, Cantrill HL, Kinyoun JL. Visual status in diabetic renal failure. In: *Diabetic Renal-Retinal Syndrome: Prevention and Management*, E Friedman, FA L'Esperance Jr (eds). New York, Grune & Stratton, 1982, pp. 309-316.
46. White N, Waltman S, Krupin T, Santiago J. Reversal of abnormalities in ocular fluophotometry in insulin-dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control. *Diabetes* 1982; 31: 80-5.
47. Eschwege E, Guyot-Argenton C, Aubry J, Tchobroutsky G. Delayed progression of diabetic retinopathy by divided insulin therapy: A further follow-up. *Diabetologia* 1979; 16: 13-5.
48. Job D, Eschwege E, Guyot-Argenton C, Aubry J, Tchobroutsky G. Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1976; 25: 463-9.
49. Jarrett R, Keen H. Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; ii: 1009-12.
50. Brouhard BH. Advanced glycosylation end products (AGE) and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1992; 15:302-3.
51. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.
52. Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990; 263: 1954-60.

53. Kalk WJ, Osler C, Taylor D, Panz VR. Prior long term glycaemic control and insulin therapy in insulin-dependent diabetic adolescents with microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9: 83-8.
54. Bangstad HJ, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Aagenaes O. Microalbuminuria is associated with long term poor glycaemic control in adolescent insulin dependent diabetics. *Diabetes Res* 1989; 12: 71-4.
55. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes M. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80-5.
56. Mauer SM, Goetz FC, Mc Hugh LE, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516-23.
57. Reichard P, Rosenqvist U. Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Int Med* 1989; 226: 81-7.
58. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 82-6.
59. Frighi V, Loughnanae JW, Pozzilli Tarn AC, et al. Early signs of neuropathy and microangiopathy in young type diabetic patients: correlation with long-term metabolic control. *Diabetologia* 1987; 30: 521 A.
60. Maryniak RM, Mendoza N, Clyne D, et al. Recurrence of diabetic nodular glomerulosclerosis in a renal transplant. *Transplantation* 1985; 39: 35-8.

61. Abouna G, Kremer G, Daddah S, et al. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation in nondiabetic recipients. *Lancet* 1983; ii: 1274-6.
62. Mauer S, Steffes M, Connett J, et al. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32: 948-52.
63. Viberti G, Pickup J, Jarrett R, Keen H. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta-2 microglobulin in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1979; 300: 638-41.
64. Takazakura E, Nakamoto Y, Hayakawa H, et al. Onset and progression of diabetic glomerulosclerosis. A prospective study based on serial renal biopsies. *Diabetes* 1975; 24: 1-9.
65. Editorial. Understanding diabetic neuropathy. *Lancet* 1991; ii: 1496-7.
66. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1031-7.
67. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diab Metab Rev* 1988; 4: 201-21.
68. Jakobsen J, Christiansen J, Kristoffersen I, et al. Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 452-5.
69. Service F, Rizza R, Daube J, O'Brien P, Dyck P. Near normoglycaemia improved nerve conduction and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28: 722-7.

70. Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386-90.
71. Porte D, Graf RJ, Holter JB, et al. Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am J Med* 1981; 70:195-200.
72. Graf RJ, Halter JB, Peifer MA, et al. Glycemic control and nerve conduction abnormalities in noninsulin- dependent diabetic subjects. *Ann Intern Med* 1981; 94: 307-11.
73. Pietri A, Ehle A, Raskin P. Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucoregulation with portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 1980; 29: 668-71.
74. Braun V. Diabetes mellitus and arteriosclerosis: Risk factors, mechanisms and management. In: *Diabetes Management in the 80's*, C Petersen (ed). New York, Praeger, 1982, pp. 40-55.
75. Colwell J, Lopes-Virella M, Halushka P. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1981; 4: 121-3.
76. Keen H, Jarrett RJ, Fuller JH, Mc Cartney P. Hyperglycemia and arterial disease. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 2): 49-53.
77. Skyler J. Complications of diabetes mellitus: Relationship to metabolic dysfunction. *Diabetes Care* 1979; 2: 499-509.
78. Brownlee M, Cahill G. Diabetic control and vascular complications. *Atherosclerosis Rev* 1979; 4: 29-70.

79. Cahill G Jr, Etzwiler L, Freinkel N. Editorial: "Control" and diabetes. *N Engl J Med* 1976; 294: 1004-5.
80. Larsen JL, Stratta RJ, Ozaki CF, Taylor RJ, Miller SA, Duckworth WC. Lipid status after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care* 1992; 15: 35-42.
81. Masana Martín L. Glúcidos y lípidos: metabólicamente relacionados. *Med Clín (Barc)* 1991; 97: 655-6.
82. García Pascual L, Mesa Manteca J, Obiols Alfonso G, Chacón Castro P, Campos Barreda F, Simó Canonge R. Control glucémico y perfil lipoproteico en la diabetes mellitus tipo I. *Med Clín (Barc)* 1991; 97: 645-9.
83. Ramírez LC, Nogare AD, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91: 371-6.
84. Jovanovic L, Drozin M, Peterson C. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 71: 921-7.
85. Jovanovic L, Peterson C. Management of the pregnant insulin-dependent diabetic woman. *Diabetes Care* 1980; 3: 63-8.
86. Gall MA, Rossing P, Snott P, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
87. Ballard DJ, Humphrey LL, Joseph Melton III I, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in Type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1988; 37: 405-12.

88. Jaspan JB. Monitoring and controlling the patient with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1987; 36 (Suppl 1): 22-7.
89. Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980; ii: 1050-2.
90. Verdonk CA, Palumbo PJ, Gharib H, Bartholomew LG. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia* 1975; 11: 395-400.
91. Passa P, Roussebe F, Canivet J. Diabetic retinopathy in idiopathic hemachromatosis. *Diabetologia* 1975; 11: 369 A.
92. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effects of improved metabolic control on loss of kidney function in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164-70.
93. Norgaard K, Storm B, Graae M, Feldt-Rasmussen B. Elevated albumin excretion and retinal changes in children with type-I diabetes are related to long-term poor blood glucose control. *Diabetic Med* 1989; 6: 325-8.
94. Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Kierulf P, Bjoro T, Sandvik L, Aagenaes O. Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. The Oslo Study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117: 19-25.
95. The Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of The Kroc Collaborative Study. *JAMA* 1988; 260: 37-41.

96. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Bent-Hansen L, Kofoed-Enevoldsen A. Proteinuria, an indicator of malignant angiopathy. In: *Diabetic Complications: Early Diagnosis and Treatment*, D Andreani, G Crepaldi, U Di Mario, D Pozza (eds). New York, John Wiley & Sons, 1987.
97. Dahl-Jorgensen K. Near normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 115 (Suppl 284): 1-38.
98. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin dependent diabetes. *Lancet* 1986; ii: 1300-4.
99. Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Lauritzen T, Feldt-Rasmussen B, Brinchmann O, Deckert T. Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-84.
100. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Diabetes Group: Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo Study. *Br Med J* 1986; 293: 1195-9.
101. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedus L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 665-70.
102. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect on the progression of diabetic renal disease during two years of strict metabolic control in insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1986; 35: 107 A.

103. Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Brinchmann-Hansen O, et al. Near normoglycemia retards the progression of early retinopathy and neuropathy in IDDM. Two years results from the Oslo Study. *Diabetes* 1986; 35 (Suppl 1): 41 A.
104. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. The Oslo Study. *Br Med J* 1985; 290: 811-5.
105. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, The Steno Group. Two year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 35 (Suppl 3): 74-9.
106. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 365-72.
107. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, The Steno Group. Effect of 1 year near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1983; i: 200-4.
108. Holman RR, Dornan TL, Major-White V, et al. Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients: a two-year randomized prospective study. *Lancet* 1983; i: 204- 8.
109. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, et al. Continuous subcutaneous insulin (letter). *Lancet* 1983; i: 1445-6.
110. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. *Diabetes Care* 1990; 13: 427-33.

111. Klaff LJ, Clearly PA, DCCT Research Group. Effect of intensive insulin therapy on residual C-peptide secretion. *Diabetes* 1989; 38 (Suppl 2): 76 A.
112. Hanssen KF, The DCCT Research Group, Brunetti P. Is there a need for a continuation of the DCCT in 1988? *Diabetes Nutr Metab* 1988; 1: 151-9.
113. The DCCT Research Group. Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified? *N Engl J Med* 1988; 318: 246-50.
114. The DCCT Research Group: DCCT Protocol. Springfield, VA, U.S. Dept. of Commerce, National Technical Information Service, 1988, PB 88-116462-AS.
115. The DCCT Research Group. Effects of age, duration and treatment of IDDM on beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 30-6.
116. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial: results of the feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
117. The DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530-45.
118. The DCCT Research Group. The measurement of glycemia in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1987; 36 (Suppl 1): 119 A.
119. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-90.

120. UK Prospective Diabetes Study. II. Reduction in HbA1c with basal insulin supplement, sulfonylurea or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 793-8.
121. Pallardo Sánchez LF. Importancia del control metabólico de la diabetes. En: *Diabetes Mellitus No Insulín dependiente*, LF Pallardo Sánchez (ed). Barcelona, Boehringer Mannheim SA, 1989, pp. 129-142.
122. Raskin P, Rosenstock J. Blood glucose control and diabetic complications. *Ann Intern Med* 1986; 105: 254-63.
123. Unger RH. Meticulous control of diabetes: benefits, risks, and precautions. *Diabetes* 1982; 31: 479-83.
124. Mühlhauser I, Bruckner J, Howorka K. Near-normoglycemia and microvascular complications. *Diabetologia* 1987; 30: 47-8.
125. American Diabetes Association. *The Physician's Guide to Type II Diabetes (NIDDM): Diagnosis and Treatment*. New York, American Diabetes Association, 1984.
126. Groop L, Pelkonen R. A common problem in the management of patients with type 2 diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;105 (Suppl): 131-5.
127. Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: A consensus view. *Diabetic Med* 1988; 5: 275-81.
128. Skyler JS, Skyler DL, Seigler DE, O'Sullivan MJ. Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients who monitor blood glucose. *Diabetes Care* 1981; 4: 311-8.

129. Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. Intensive Insulin Therapy. Amsterdam, Excerpta Medica, 1983.
130. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1265-83.
131. Chun Y, Zy H. Hemoglobin A1 determination and the metabolic control of juvenile-onset diabetes mellitus. In: *World Book of Diabetes in Practice*, Vol. 2, LP Krall (ed). Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1986, pp. 189-193.
132. Gonen B, Rubenstein A, Rochman H, Tanega SP, Horwitz DL. Haemoglobin A1: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet* 1977; ii: 734-7.
133. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 1989; 321: 363-70.
134. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM. Basal and 24 h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* 1987; 30: 16-21.
135. Waldhäusl WK. The physiological basis of insulin treatment-clinical aspects. *Diabetologia* 1986; 29: 837-49.
136. Polansky K, Rubenstein A. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin: Pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984; 33: 486-94.
137. Meistas MT, Zaidik Z, Margolis S, Kowarski AA. Correlation of urinary excretion of C-peptide with the integrated concentration and secretion rate of insulin. *Diabetes* 1981; 30: 639-43.
138. Hallas-Moller K, Petersen K, Schlichtkrull J. Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with protracted action. *Ugeskr Laeger* 1951; 113: 1761-6.

139. Brange J, Skelbaek-Pedersen B, Langkjaer L, et al. *Galenics of Insulin: The Physicochemical and Pharmaceutical Aspects of Insulin and Insulin Preparations*. Berlin, Springer-Verlag, 1987.
140. Markussen J, Damgaard U, Jorgensen KH, Sorensen E, Thim L. Human monocomponent insulin. Chemistry and characteristics. *Acta Med Scand* 1983; 671 (Suppl): 99-105.
141. Edsberg B, Dejgaard A, Kühl C. Comparison of glycaemic control in diabetic patients treated with morning or evening human Ultratard insulin. *Diabetic Med* 1987; 4: 53-5.
142. Holman RR, Turner RC. A practical guide to basal and prandial insulin therapy. *Diabetic Med* 1985; 2: 45-53.
143. Jefferson IG, Marteau TM, Smith MA, Baum JD. A multiple injection regimen using an insulin injection pen and prefilled cartridge soluble human insulin in adolescents with diabetes. *Diabetic Med* 1985; 2: 493-5.
144. Colagiuri S, Villalobos S. Assessing the effect of mixing insulins by glucose-clamp technique in subjects with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9: 579-86.
145. Forlani G, Santacroce G, Ciavarella A, Capelli M, Mattoli L, Vannini P. Effects of mixing short- and intermediate-acting insulins on absorption course and biologic effect of short-acting preparation. *Diabetes Care* 1986; 9: 587-90.
146. Francis AJ, Hanning I, Alberti KGMM. The effect of mixing human soluble and human crystalline zinc-suspension insulin: Plasma insulin and blood glucose profiles after subcutaneous injection. *Diabetic Med* 1985; 2: 177-80.

147. Mühlhauser I, Broermann C, Tsotsolas M, Berger M. Miscibility of human and bovine Ultralente insulin with soluble insulin. *Br Med J* 1984; 289: 1656-7.
148. Holman RR, Turner RC. Diabetes: The quest for basal normoglycemia. *Lancet* 1977; i: 469-74.
149. Parillo M, Mura A, Iovine C, Rivellese AA, Iavicoli M, Riccardi G. Prevention of early-morning hyperglycemia in IDDM patients with long-acting zinc insulin. *Diabetes Care* 1992; 15: 173-7.
150. Martina V, Tagliabue M, Maccario M, D'Antona G, Camanni F. Comparison of Monotard and Ultratard insulin at bedtime in a model of optimized insulin therapy in Italy. *Diabète Metab* 1989; 15: 372-4.
151. Conget JJ, Esmatjes E, Ferrer J, Vendrell J, Moscoso E, Gomis R. Human insulin dosage and distribution at the onset of type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1990; 9: 251-5.
152. Tunbridge FKE, Home PD, Murphy M, Alberti KGMM. Does flexibility at mealtimes disturb blood glucose control on a multiple insulin injection regimen? *Diabetic Med* 1991; 8: 833-8.
153. Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Use of beef ultralente for basal insulin delivery: plasma insulin concentrations after chronic ultralente administration in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1986; 9: 120-3.
154. Seigler DE, Reeves ML, Goldberg RB, et al. Pharmacokinetics of ultralente insulin preparations. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 1): 61 A.
155. Seigler DE, Olsson M, Skyler JS. Use of human ultralente insulin in IDDM. *Diabetes* 1987; 36 (Suppl 1): 76 A.

156. Hildebrandt P, Berger A, Volund AA, Kühl C. The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. *Diabetic Med* 1985; 2: 355-9.
157. Holman RR, Steemson J, Darling P, Reeves WG, Turner RC. Human ultralente insulin. *Br Med J* 1984; 288: 665-8.
158. Houtzagers CMGJ, Berntzen PA, van der Stap H, et al. Efficacy and acceptance of two intensified conventional insulin therapy regimens: a long-term crossover comparison. *Diabetic Med* 1989; 6: 416-21.
159. Vicens-Calvet E, Gussinyé M, Albisu MA, Potau N, Ibáñez L. Insulin treatment in adolescence. *J Endocrinol Inv* 1989; 12 (Suppl 3): 109-12.
160. Berger M. Towards more physiological insulin therapy in the 1990s. *Diab Res Clin Pract* 1989; 6: S 25-31.
161. Buyschaert M. Optimized insulin delivery: achievements and limitations. *Diabète Metab* 1989; 15: 188-203.
162. Editorial. Hypoglycaemia and diabetes control. *Lancet* 1991; ii: 853-5.
163. Mühlhauser I, Heinemann L, Fritsche E, von Lennep K, Berger M. Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparations. *Diabetes Care* 1991; 14: 745-9.
164. Jones TW, Caprio S, Diamond MP, et al. Does insulin species modify counterregulatory hormone response to hypoglycemia? *Diabetes Care* 1991; 14: 728-31.
165. Egger M, Smith GD, Imhoof H, Teuscher A. Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients transferred to human insulin: a case control study. *Br Med J* 1991; 303: 617-21.

166. Egger M, Smith GD, Teuscher AV, Teuscher A. Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycaemia: a randomised double blind crossover trial. *Br Med J* 1991; 303: 622-6.
167. Home P. Human insulin gone wrong? (editorial). *Diabetic Med* 1991; 8:799.
168. Orchard TJ, Maser RE, Becker DJ, Dorman JS, Drash AL. Human insulin use and hypoglycaemia: insights from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic Med* 1991; 8: 469-74.
169. Cryer PE. Human insulin and hypoglycemia unawareness. *Diabetes Care* 1990; 13: 536-7.
170. Heine RJ, van der Heyden EAP, van der Veen EA. Responses to human and porcine insulin in healthy subjects. *Lancet* 1989; ii: 946-8.
171. Hepburn DA, Eadington DW, Patrick AW, Colledge NR, Frier BM. Symptomatic awareness of hypoglycaemia: does it change on transfer from animal to human insulin? *Diabetic Med* 1989; 6: 586-90.
172. Berger WG, Althaus BU. Reduced awareness of hypoglycemia after changing from porcine to human insulin in IDDM. *Diabetes Care* 1987; 10: 260-1.
173. Teuscher A, Berger W. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred to human insulin. *Lancet* 1987; ii: 382- 5.
174. Clarke WL, Gonder-Frederick LA, Richards FE, Cryer PE. Multifactorial origin of hypoglycemic symptom unawareness in IDDM. *Diabetes* 1991; 40: 680-5.

175. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-7.
176. Houtzagers CMGJ. Subcutaneous insulin delivery: present status. *Diabetic Med* 1989; 6: 754-61.
177. Marañés Pallardo JP, Calle Fernández JR. Insulinoterapia. En: *Avances en Diabetes*. JP Marañés (ed). Madrid, ELA, 1991, pp. 247-58.
178. Valeusi P, Attali JR. Les analogues de l'insuline en 1991. *Diabète Metab* 1991; 17: 383-90.
179. Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Absorption kinetics and action profiles of subcutaneously administered insulin analogues (Asp B9 Glu B27, Asp B10, Asp B28) in healthy subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 1057-65.
180. Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. *Diabetes Care* 1991; 14: 942-8.
181. Kang S, Creagh FM, Peters JR, Brange J, Volund A, Owens DR. Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (Asp B9, Glu B27; Asp B10; Asp B 28) on meal-related plasma glucose excursions in type I diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 571-7.
182. Volund A, Brange J, Drejer K, et al. In vitro and in vivo potency of insulin analogues designed for clinical use. *Diabetic Med* 1991; 8: 839-47.
183. Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A. Monomeric insulin and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990; 13: 923-54.

184. Heinemann L, Starke AAR, Heding L, Jensen I, Berger M. Action profiles of fast onset insulin analogues. *Diabetologia* 1990; 33: 384-6.
185. Kang S, Owens DR, Vora J, Brange J. Comparison of insulin analogue B9AspB27Glu and soluble human insulin in insulin-treated diabetes. *Lancet* 1990; i: 303-6.
186. Vora JP, Owens DR, Dolben J, et al. Recombinant DNA derived monomeric insulin analogue: comparison with soluble human insulin in normal subjects. *Br Med J* 1988; 297: 1236-9.
187. Brange J, Ribel U, Hansen JF, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988; 333: 679-82.
188. Jorgensen S, Vaag A, Langkjaer L, Hougaard P, Markussen J. Novo-Sol Basal: Pharmacokinetics of a novel soluble long acting insulin analogue. *Br Med J* 1989; 299: 415-9.
189. Markussen J, Diers I, Hougaard P, et al. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. III. Degree of protraction, crystallizability and chemical stability of insulins substituted in positions A21, B13, B23, B27 and B30. *Protein Engineering* 1988; 2: 157-66.
190. Markussen J, Diers I, Engesgaard A, et al. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. II. Degree of protraction and crystallizability of insulins substituted in positions A17, B8, B13, B27 and B30. *Protein Engineering* 1987; 1: 215-23.
191. National Institute of Health. Consensus development conference on diet and exercise in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 639-44.

192. Lebovitz HE. When to use oral agents and insulin in the treatment of NIDDM. *IDF Bulletin* 1991; 35: 24-6.
193. Bauman WA, Schwartz E, Rose HG, Eisenstein HN, Johnson DW. Early and long-term effects of acute caloric deprivation in obese diabetic patients. *Am J Med* 1988; 85: 38-46.
194. UK Prospective Diabetes Study. Ineffectiveness of diet in type II diabetes: quantitation of weight loss needed to induce basal normoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 5 (Suppl 1): S 325.
195. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988; 11: 531-7.
196. Holman RR, Turner RC. The basal plasma glucose: a simple, relevant index of maturity-onset diabetes. *Clin Endocrinol* 1980; 14: 279-86.
197. Turner RC, Mann JJ, Simpson RD, Harris E, Maxwell R. Fasting hyperglycemia and relatively unimpaired meal responses in mild diabetes. *Clin Endocrinol* 1977; 6: 253-64.
198. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YDI. Measurement of plasma glucose, free fatty acids, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1020-4.
199. Holman RR, Turner RC. Maintenance of basal glucose and insulin concentrations in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 227-30.
200. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990; 13: 676-86.

201. Taskinen MR, Sane T, Helve E, Karonen SL, Nikkida EA, Yki-Jarvinen H. Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose and glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 580-8.
202. Riddle MC. New tactics for type 2 diabetes: Regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet* 1985; i: 192-5.
203. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC. Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes Care* 1992; 15:442- 55.
204. Hosker JP, Turner RC. Insulin treatment of newly presenting ketotic diabetic patients into the honeymoon period. *Lancet* 1982; ii: 633-5.
205. Galloway JA. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1209-39.
206. Editorial. Type 2 diabetes or NIDDM. Looking for a better name. *Lancet* 1989; i: 589-91.
207. Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes. *Ann Intern Med* 1988; 108: 334-40.
208. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 1980; 3: 58-62.
209. Home-Davies S, Simpson RW, Turner RC. Control of maturity-onset diabetes by monitoring fasting blood glucose and body weight. *Diabetes Care* 1980; 3: 607-10.
210. Turner RC, Holman RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; 13: 1011-20.

211. Lindström TH, Arnqvist HJ, von Schenck HH. Effect of conventional and intensified insulin therapy on free-insulin profiles and glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 27-34.
212. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al. The effects of insulin treatment on insulin secretion and action in Type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-34.
213. Andrews WJ, Vázquez B, Nagulesparan M, et al. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; 33: 634-42.
214. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, et al. Insulin treatment reverses the insulin resistance of Type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 353-63.
215. Ginsberg H, Rayfield EJ. Effect of insulin therapy on insulin resistance in Type II diabetic subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes* 1981; 30: 739-44.
216. Selam JL, Turner D, Woertz L, Eichner HL, Lauritano A, Charles MA. Comparison of the safety and effectiveness of human and bovine long-acting insulins. *Diabetes Res* 1989; 12: 131-4.
217. Davies RR, Mc Ewen JM, Moreland TA, Durnin C, Newton RW. Improvements in morning hyperglycaemia with basal human Ultratard and prandial human Actrapid insulin- a comparison of multiple injection regimens. *Diabetic Med* 1988; 5: 671-5.
218. Holman RR, Steemson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement. *Diabetic Med* 1987; 4: 457-62.
219. Iwamoto Y, Matsuda A, Sakamoto Y, Kuzuya T. The effect of short-term basal insulin supplementation with human Ultralente insulin on diurnal glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3: 337-41.

220. UK prospective study of therapies of maturity-onset diabetes. I. Effect of diet, sulfonylurea, insulin, or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983; 24: 404-11.
221. Holman RR, Turner RC. Basal normoglycaemia attained with chlorpropamide in mild diabetes. *Metabolism* 1978; 27: 539-47.
222. Skyler JS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: A clinical strategy. *Diabetes Care* 1984; 7 (Suppl 1): 118-29.
223. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-64.
224. Tattersall RB, Scott AR. When to use insulin in the maturity onset diabetic. *Postgraduate Med J* 1987; 63: 859-64.
225. Tattersall RB. Diabetes in the elderly- a neglected area. *Diabetologia* 1984; 27: 167-73.
226. Taylor R. Insulin for the non-insulin dependent? *Br Med J* 1988; 296: 1015-6.
227. Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 114-7.
228. Editorial. Insulin-dependent? *Lancet* 1985; ii: 809-10.
229. Floyd JC, Funnell MM, Kazi I, Templeton C. Feasibility of adjustment of insulin dose by insulin-requiring type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 386-92.
230. Galloway JA. Chemistry and clinical use of insulin. In: *Diabetes Mellitus*, JA Galloway (ed). Indianapolis, Eli Lilly Co, 1988, pp. 106-137.

231. Turner RC, Holman RR. Optimizing conventional insulin regimens to improve control. In: Brittle Diabetes. JC Pickup (ed). Blackwell Scientific Publications, 1985, pp. 200-213.
232. Albisu M, Gussinyer E, Potau N, Ibáñez L, Vicens-Calvet E. Tratamiento insulínico con inyecciones múltiples administradas con Penfill (NovoPen). X Reunión Anual de la Sección de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P., Pamplona, 1988 (póster).
233. Robbins D, Tagger H, Rubenstein A. Biologic and clinical importance of proinsulin. *N Engl J Med* 1984; 310: 1165-75.
234. Permutt MA, Kipnis DM. Insulin biosynthesis: Studies of islet polyribosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 505-9.
235. Howell SL, Kostianovsky M, Lacy PE. Beta granule formation in isolated islets of Langerhans: A study by electron microscopic radioautography. *J Cell Biol* 1969; 42: 695-705.
236. Michael J, Carroll R, Swift H, Steiner DF. Studies on the molecular organization of rat insulin secretory granules. *J Biol Chem* 1987; 262: 16531-5.
237. Hedekov CJ. The mechanisms of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 1980; 60: 442-509.
238. Polonsky K, Rubenstein A. Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1986; 2: 315-29.
239. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH. Proinsulin, insulin and C-peptide concentration in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975; 55: 1278-83.

240. Heding LG, Larsen UD, Markussen J, Jorgensen KH, Hallund O. Radioimmunoassays for human, pork and ox C-peptide and related substances. *Horm Metab Res* 1974; 5 (Suppl): 40-4.
241. Rubenstein AH, Clark JL, Melani F, Steiner DF. Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature* 1969; 224: 697-9.
242. Jaspan JB, Polonsky K. Glucose ingestion in dogs alters the hepatic extraction of insulin: in vivo evidence for a relationship between biologic action and extraction of insulin. *J Clin Invest* 1982; 69: 516-25.
243. Stoll RW, Tonber JL, Ensineck JW, Williams RH. Substances immunologically related to proinsulin or connecting peptide in swine plasma. *Horm Metab Res* 1970; 2: 153-6.
244. Blackard WG, Nelson NC. Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. *Diabetes* 1970; 19: 302-6.
245. Polonsky K, Jaspan JB, Pugh W, et al. Metabolism of C- peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983; 72: 1114-23.
246. Waldhausl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* 1979; 17: 221-7.
247. Rubenstein AH, Block MB, Starr J, Melani F, Steiner DF. Proinsulin and C-peptide in blood. *Diabetes* 1972; 21 (Suppl 2): 661-72.

248. Katz AI, Rubenstein AH. Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat. *J Clin Invest* 1972; 52: 1113-21.
249. Rubenstein AH, Kuzuya HD, Horwitz DL, et al. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycaemic disorders. *Arch Int Med* 1977; 137: 625-32.
250. Steiner DF. On the role of the pro-insulin C-peptide. *Diabetes* 1978; 28 (Suppl 1): 145-8.
251. Rubenstein AH, Steiner DF, Horwitz DL, et al. Clinical significance of circulating pro-insulin and C-peptide. *Rec Prog Horm Res* 1977; 33: 435-75.
252. Meistas MT, Zadik Z, Margolis S, Kowarski AA. Correlations of urinary excretion of C-peptide with the integrated concentration and secretion rate of insulin. *Diabetes* 1981; 30: 639-43.
253. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behaviour. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 520-8.
254. Koskinen PJ, Vikari JSA, Irjala KMA. Glucagon stimulated and postprandial plasma C-peptide values as measures of insulin secretory capacity. *Diabetes Care* 1988; 11: 318-22.
255. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1986; 77: 98-105.
256. Polonsky KS. A practical approach to fasting hypoglycemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1620-1.

257. Gunnarson R, Asner P, Groth CG, Heding LG, Lundgren G, Östman J. Plasma C-peptide as an indicator of human pancreatic graft function. *Acta Med Scand* 1980; 639 (Suppl): 55-6.
258. Díez JJ, Pallardo LF, Grande C. Hemoglobina glucosilada y fructosamina sanguíneas y péptido C en el líquido amniótico de gestantes diabéticas: relación con el peso fetal. *Med Clín (Barc)* 1988; 90: 484-9.
259. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 164-9.
260. Marnier B, Agner T, Binder C, et al. Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28: 875-80.
261. Rendell M. C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity-onset diabetes. *J Clin Endoc Metab* 1983; 57: 1198-206.
262. Welborn TA, García-Webb P, Bonser AM. Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 616-9.
263. Papadakis M, Grunfeld C. Ketonuria in hospitalized patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9: 596-600.
264. Osei K, Falko JM, O'Dorisio TM, Adam DR, Cataland S. Significance of spontaneous ketonuria and serum C-peptide levels on obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 442-6
265. Nielsen NV, Trunier B. C-peptide in diabetes mellitus treated with insulin, a 3-year epidemiologic study on the Island of Falster, Denmark. *Diabetes Res* 1986; 3: 475-8.

266. Kyllastinen M, Elfving S. Serum C-peptide concentrations and their value in evaluating the usefulness of insulin therapy in elderly diabetics. *Gerontology* 1986; 32: 317-26.
267. Madsbad S, Krarup T, Mc Nair P, et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210: 153-6.
268. Mirel RD, Ginsberg-Fellner F, Horwitz DL, Rayfield EJ. C-peptide reserve in insulin-dependent diabetes. Comparative responses to glucose, glucagon and tolbutamide. *Diabetologia* 1980; 19: 183-8.
269. Kaneko T, Meinemura M, Oka H, et al. Demonstration of C- peptide immunoreactivity in various body fluids and clinical evaluation of the determination of urinary C-peptide immunoreactivity. *Endocrinol Jpn* 1975; 22: 207-22.
270. Meistas MT, Rendell M, Margolis S, Kowarski AA. Estimation of the secretion rate of insulin from the urinary excretion rate of C- peptide: study in obese and diabetic subjects. *Diabetes* 1982; 31: 449-53.
271. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A. Sensitivity and reproducibility of urinary C-peptide as estimate of islet beta-cell function in insulin-treated diabetes. *Diabetic Med* 1989; 6: 329-33.
272. Kimura K, Takakashi K, Kosena S. Usefulness of urine C- peptide response to glucose as a parameter for the choice of treatment in non-insulin-dependent diabetics. *Diab Res Clin Pract* 1988; 5(Suppl 1). Abstract XIII Congress IDF. Sidney, November 1988.

273. Katzeff HL, Savage PJ, Barclay-White B, Nagulesparan M, Bennett PH. C-peptide measurement in the differentiation of Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 264-8.
274. Lyons TJ, Kennedy L, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR, Weaver JA. Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1984; 1: 105-7.
275. Grant PJ, Barlow E, Miles DW. Plasma C-peptide levels identify insulin-treated diabetic patients suitable for oral hypoglycaemic therapy. *Diabetic Med* 1984; 1: 284-6.
276. Turkington RW, Estkowski A, Kiuk M. Secretion of insulin or connecting peptide, a predictor of insulin dependence of obese diabetics. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1102-5.
277. Hoekstra JBL, Van Rijn HJM, Thijssen JHH, Erkelers DW. C-peptide reactivity as a measure of insulin dependency in obese diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Care* 1982; 5: 585-91.
278. Ikeda Y, Audo N, Minami N, Ide Y. Beta cell function of insulin-dependent young onset diabetics assessed by C-peptide immunoreactivity. *Diabetologia* 1975; 11: 351-2.
279. Faber OK, Binder C. C-peptide response to glucagon. *Diabetes* 1977; 26: 605-10.
280. Grodsky SM, Bennett LL, Smith DF, Schmid FG. Effects of pulse administration of glucose or glucagon on insulin secretion in vitro. *Metabolism* 1967; 16: 222-3.
281. Kraus-Friedman N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol Rev* 1984; 64: 170-258.

282. Unger Rh, Orci L. Physiology and pathophysiology of glucagon. *Physiol Rev* 1976; 56: 778-826.
283. Hendriksen C, Faber OK, Drejer J, Binder C. Prevalence of residual beta cell function in insulin treated diabetics evaluated on the C-peptide response to intravenous glucagon. *Diabetologia* 1977; 13: 615-9
284. Rönnemaa T. Practical aspects in performing the glucagon test in the measurement of C-peptide secretion in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 345-9.
285. Faber OK, Binder C, Markussen J, et al. Characterization of seven C-peptide antisera. *Diabetes* 1978; 27 (Suppl 1): 170-7.
286. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola HL, Seppälä P. C-peptide determination in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 589-97.
287. Laakso M, Sarlund H, Korhonen T, et al. Stopping insulin treatment in middle-aged diabetic patients with high postglucagon plasma C-peptide. Effect on glycaemic control, serum lipid and lipoproteins. *Acta Med Scand* 1988; 223: 61-8.
288. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-64.
289. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A. Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia* 1989; 32: 305-11.
290. Matsuda A, Kamata I, Iwamoto Y, Sakamoto Y, Kuzuya T. A comparison of serum C-peptide response to intravenous glucagon and urine C-peptide, as indexes of insulin dependence. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 1: 161-7.

291. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
292. Gjessing HJ, Matzen LE, Pedersen PC, Faber OK, Froland A. Insulin requirement in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relation to simple tests of islet beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetic Med* 1988; 5: 328-32.
293. Unger RH, Grundy S. Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance; implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 119-21.
294. Salmerón de Diego J. Control metabólico y capacidad secretora de la célula beta en la diabetes mellitus tipo II. *Endocrinología* 1990; 37: 102-5.
295. Novials A. Glucotoxicidad. *Endocrinología* 1990; 37: 83-4.
296. García-Webb P, Zimmet P, Bonser A, King H, Botton LE. Factors affecting fasting serum C-peptide levels in Micronesians: a comparison with a Caucasoid population. *Diabetologia* 1984; 27: 23-6
297. Levin SR, Grodsky GM, Hagura R, Smith DF, Fossman PH. Relationships between arginine and glucose in the induction of insulin secretion from the isolated perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1972; 90: 624-31.
298. Madsbad S, Sauerbrey N, Moller-Jensen B, Krarup T, Kühl C. Outcome of the glucagon test depends upon the prevailing blood glucose concentration in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 71-4.

299. Gjessing HJ, Reinholdt B, Faber OK, Pedersen O. The effect of acute hyperglycemia on the plasma C-peptide response to intravenous glucagon or to a mixed meal in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 556-62.
300. Gjessing HJ, Reinholdt B, Pedersen O. The plasma C- peptide and insulin responses to stimulation with intravenous glucagon and a mixed meal in well-controlled Type 2 (non- insulin-dependent) diabetes mellitus: dependency on acutely established hyperglycaemia. *Diabetologia* 1989; 32: 858-63.
301. Ward WK, Bolgiano DC, Mc Knight B, Halter JB, Porte D. Diminished beta cell secretory capacity in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984; 74: 1318-28.
302. Halter JB, Graf RJ, Porte D. Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 946- 54.
303. De Fronzo RA. Insulin secretion, insulin resistance, and obesity. *Int J Obes* 1982; 6: 73-82.
304. Meistas MT, Foster GV, Margolis S, Kowarski AA. Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C- peptide and prolactin in human obesity. *Metabolism* 1982; 31: 1224-8.
305. Savage PJ, Flock EV, Mako ME, et al. C-peptide and insulin secretion in Pima Indians and Caucasians: Constant fractional hepatic extraction over a wide range of insulin concentrations and in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 594-8.

306. Walter RM, Gold EM, Michas CA, Ensinnck JW. Portal and peripheral vein concentrations of insulin and glucagon after arginine infusion in morbidly obese subjects. *Metabolism* 1980; 29: 1047-9.
307. Rossell R, Gomis R, Casamitjana R, et al. Reduced hepatic insulin extraction in obesity: Relationship with plasma insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 608- 11.
308. Bonora E, Zavaroni I, Coscelli C, Buttonini V. Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance. *Metabolism* 1983; 32: 438-46.
309. Vannini P, Ciavarella A, Flammini M, et al. The molar ratio of C-peptide to insulin after two consecutive stimulations with glucagon in obesity. *Int J Obes* 1982; 6: 327-34.
310. Faber OK, Christensen K, Kehlet M, et al. Decreased insulin removal contributes to hyperinsulinemia in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 618-21.
311. Polonsky K, Given B, Hirsch L. The basal hyperinsulinemia of obesity is due to enhanced insulin secretion. *Clin Res* 1986; 34: 552 A.
312. García-Webb P, Bonser A, Whiting D. Importance of fasting plasma glucose concentration and obesity in the interpretation of fasting serum C-peptide values. *Clin Chim Acta* 1982; 118: 323-6.
313. Deschamps I, Giron BJ, Lestradet H. Blood glucose, insulin, and free fatty acid levels during oral glucose tolerance tests in 158 obese children. *Diabetes* 1977; 26: 89-93.
314. Kipnis DM. Insulin secretion in normal and diabetic individuals. *Adv Int Med* 1970; 16: 103-4.

315. Frazier LM, Mulrow CD, Alexander LT, et al. Need for insulin therapy in type II diabetes mellitus. A randomized trial. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1085-9.
316. Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Botazzo GF, Doniah D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9: 129- 33.
317. Gonen B, Goldman J, Baldwin D, et al. Metabolic control in diabetic patients. Effect of insulin-secretory reserve (measured by plasma C-peptide levels) and circulating insulin antibodies. *Diabetes* 1979; 28: 749-53.
318. Calle AL, Rodríguez C, Martín PJ, et al. Effect of weight loss on insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in glucose tolerant and intolerant obese subjects. *Diabète Metab* 1991; 17: 404-9.
319. Ratzmann KP, Stese J, Kohnert KD, Jahr D, Michaelis D. Age-dependent relationship of fasting C-peptide concentration and insulin secretion in non-obese subjects with normal glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 88: 57-63.
320. Birgerstam G, Malmqvist J. Fasting plasma C-peptide levels in health and impaired glucose tolerance: relations to blood glucose and relative body weight. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 707-12.
321. Keen H, Ng Tang Fui S. The definition and classification of diabetes mellitus. *Clin Endocr Metab* 1982; 11: 279-305.
322. Heding LG, Rasmussen SM. Human C-peptide in normal and diabetic subjects. *Diabetologia* 1975; 11: 201-6.

323. Peig M, Coves MJ, Casamitjana R, Soriano G, Guillén M, Figuerola D. Prueba de glucagón: criterio de insulinización en la diabetes mellitus tipo II. *Med Clín (Barc)* 1985; 85: 568-70.
324. Goñi Iriarte MJ, Llorente Gómez de Segura I, Forga Llenas L, et al. Valoración de la función insular pancreática mediante pruebas clásicas de estimulación. Estudio de la reserva insular y del patrón de secreción. *Endocrinología* 1991; 38: 237-43.
325. Winocour PH, Jeacock J, Kalsi P, Gordon C, Anderson DC. The relevance of persistent C-peptide secretion in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus to glycemic control and diabetes complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9: 23- 35.
326. Brichard SM, Van den Abbeele E, Ketelslegers JM, Lambert AE. Autocontrôle glycémique, hémoglobine glycosylée et fructosamine: interrelations chez les patients diabétiques avec et sans sécrétion résiduelle d'insuline. *Diabète Metab* 1989; 15: 388-93.
327. Madsbad S, Mc Nair P, Faber OK, Binder C, Christiansen C, Transbol I. Beta-cell function and metabolic control in insulin treated diabetics. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 196-200.
328. Reynolds C, Molnar GD, Horwitz DL, Rubenstein AH, Taylor WF, Jiang NS. Abnormalities of endogenous glucagon and insulin in unstable diabetes. *Diabetes* 1977; 26: 36-45.
329. Grajwer LA, Pilders RS, Horwitz DL, Rubenstein AH. Control of juvenile diabetes mellitus and its relationship to endogenous insulin secretion as measured by C-peptide immunoreactivity. *J Pediatr* 1977; 90: 42-8.
330. Turner RC, Holman RR, Matthews DR, Peto J. Relative contribution of insulin deficiency and insulin resistance in maturity-onset diabetes. *Lancet* 1982; i: 596-8.

331. Lohmann D, Verlohren HJ. IRI-secretion in MOD with and without SU (5 year control). *Horm Metab Res* 1980; 12: 702-3.
332. Hadden DR, Blair AC, Wilson EA, et al. Natural history of diabetes presenting age 40-69 years: prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Q J Med* 1986; 59: 579-98.
333. Groop L, Tolppanen EM. Factors influencing beta-cell function and insulin sensitivity in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 505-10.
334. Editorial. Insulin-dependent? *Lancet* 1985; ii: 809-10.
335. Tattersall RB. Monitoring diabetes control. In: *World Book of Diabetes in Practice*, Vol. 2, LP Krall (ed). Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1986, pp. 111-114.
336. Skyler JS. Non-diabetic melliturias. In: *Diabetes Mellitus and Obesity*, B Brodoff, S Bleicher (eds). Baltimore, Williams and Wilkins, 1983, pp. 407-413.
337. Elsas L, Rosenberg L. Renal glycosuria. In: *Diseases of the Kidney*, ed. 3, L Earley, C Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown & Co, 1979, pp. 1021-1028.
338. Wesson LG. *Physiology of the Human Kidney*. New York, Grune and Stratton Inc, 1969, pp. 228-245.
339. Hayford JD, Weydert JA, Thompson RG. Validity of urine glucose measurements for estimating plasma glucose concentration. *Diabetes Care* 1983; 6: 40-4.
340. Morris LR, Mc Gee JA, Kitabdri AE. Correlation between plasma and urine glucose in diabetes. *Ann Intern Med* 1981; 94: 469-71.

341. Mogensen C, Osterby R, Gundersen H. Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17: 71-6.
342. Spathis G. Insulin and glycosuria. *Diabetologia* 1971; 7: 247-51.
343. Farber S, Berger E, Earle D. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951; 30: 125-9.
344. Walford S, Page MM, Allison SP. The influence of renal threshold on the interpretation of urine tests for glucose in diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 3: 672-4.
345. Guthrie DW, Hinnen D, Guthrie RA. Single-voided versus double-voided urine testing. *Diabetes Care* 1979; 2: 269-71.
346. Malone JJ, Rosenbloom AL, Grgic A, Weber FT. The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child* 1976; 130: 1324-7.
347. Feldman JM, Lebovitz FL. Tests for glucosuria: An analysis of factors causing misleading results. *Diabetes* 1973; 22: 115-21.
348. Davidson MB. The case for routinely testing the first- voided urine specimen (editorial). *Diabetes Care* 1981; 4: 443- 4.
349. Service FJ, Molnar GD, Taylor WR. Urine glucose analyses during continuous blood glucose monitoring. *JAMA* 1972; 222: 294-8.
350. Drash AL. Managing the child with diabetes mellitus. *Postgrad Med* 1978; 63: 85-92.

351. Bloom ME, Mintz DH, Field JB. Insulin induced post- hypoglycemia hyperglycemia as a cause of "brittle" diabetes. *Am J Med* 1969; 47: 891-903.
352. Sperling MA. Diabetes Mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26: 149-69.
353. Forman BH, Goldstein PS, Genel M. Management of juvenile diabetes mellitus: usefulness of 24-hour fractional quantitative urine glucose. *Pediatrics* 1974; 53: 257-63.
354. Hammond PS, Molnar GD, Morrison AD. Clinical problems in the use of urine testing to assess diabetic control. *Prac Cardiol* 1982; 8: 91-100.
355. AH Free, HM Free (eds). *Urine Analysis in Clinical Laboratory Practice*. Cleveland, CRC Press, 1975, p. 41.
356. Feldman JM, Kelley WHN, Lebovitz HE. Inhibition of glucose oxidase paper tests by reducing metabolites. *Diabetes* 1970; 19: 337-43.
357. James RC, Chase GR. Evaluation of some commonly used semiquantitative methods for urinary glucose and ketone determinations. *Diabetes* 1974; 23: 474-9.
358. Court JM, Davies HE, Ferguson R. Diastix and ketodiastix: A new semiquantitative test for glucose in urine. *Med J Aust* 1972; 1: 525-8.
359. Kohler E. On materials for testing glucose in urine. *Diabetes Care* 1978; 1: 64-7.
360. Tattersall RB, Gale E. Patient self-monitoring of blood glucose and refinements of conventinal insulin treatment. *Am J Med* 1981; 70: 177-82.
361. Ohlsen P, Danowski T, Rosenblum D, Meriden T, Fisher E, Sunder J. Discrepancies between glycosuria and home estimates of blood glucose in insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 178-83.

362. Malone J, Rosenbloom A, Grgic A, Weber F. The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child* 1976; 130: 1324-7.
363. Rosenbloom A, Malone J. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA* 1978; 240: 2462-4.
364. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 296-8.
365. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981; 30: 613-7.
366. Gonen B, Rubenstein A. Hemoglobin A1 in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 15: 1-8.
367. Koenig R, Blobstein S, Cerami A. Structure of carbohydrate of hemoglobin A1c. *J Biol Chem* 1977; 252: 2992- 7.
368. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67: 103- 9.
369. Gabbay K, Hasty K, Breslow J, Ellison R, Bunn H, Gallop P. Glycosylated hemoglobin and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 859-64.
370. Gonen G, Rochman H, Rubenstein A, Tanega S, Horwitz D. Hemoglobin A1: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet* 1977; ii: 734-6.

371. Koenig R, Peterson C, Jones R, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 417-20.
372. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101: 527-37.
373. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. The pathogenic role of nonenzymatic glycosylation in diabetic complications. In: *Diabetic Complications: Scientific and Clinical Aspects*, MJC Crabbe (ed). London, Churchill Livingstone, 1987, pp. 94-139.
374. Beach KW. A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol* 1979; 81: 547- 61.
375. Nathan DM. Hemoglobin A1c-Infatuation or the real thing? (Editorial). *N Engl J Med* 1990; 323: 1062-4.
376. Singer DE, Coley CM, Samet JH, Nathan DM. Tests of glycemia in diabetes mellitus. Their use in establishing a diagnosis and in treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 125-37.
377. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310: 341-6.
378. Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. Methods of assessing glycemic control. In: *Intensive Insulin Therapy*. USA, Excerpta Medica, 1983, pp. 224-237.
379. Svendsen PA, Lauritzen T, Sogaard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982; 23: 403-5.

380. Goldstein DE, Parker KM, England JD, et al. Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 3): 70-8.
381. Jovanovic L, Peterson CM. Clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981; 70: 331-8.
382. Goldstein DE, Peth SB, England JD, Hess RL, Da Costa J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA1c. *Diabetes* 1980; 29: 623-9.
383. Paisey R, Macfarlane D, Sheriff R, Hartos M, Slade R, White D. The relationship between blood glycosylated hemoglobin and home capillary blood glucose levels in diabetics. *Diabetologia* 1980; 19: 31-4.
384. Pecoraro RE, Chen MS, Porte D Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1982; 5: 592-9.
385. Boden G, Master RW, Gordon SS, Shuman CR, Owen OE. Monitoring metabolic control in diabetic out-patients with glycosylated hemoglobin. *Ann Intern Med* 1980; 92: 357-60.
386. Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchort PJ, Monnier VM. Glycation of skin collagen in type I diabetes mellitus: correlation with long-term complications. *Diabetes* 1986; 35: 916-21.
387. Ezcurra Ferrer EJ, Licea Puig M, Díaz Díaz O. La hemoglobina glucosilada como índice predictor de la aparición de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos. *Rev Clín Esp* 1990; 187: 121-4.

388. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
389. DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530-45.
390. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 1129- 48.
391. Steffes MW, Mauer SM. Toward a basic understanding of diabetic complications. (Editorial). *N Engl J Med* 1991; 325: 883-4.
392. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropaty. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.
393. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-21.
394. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of Type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986; 314: 403-8.
395. Kabadi UM. Glycosylation of proteins. Lack of influence of aging. *Diabetes Care* 1988; 11: 429-32.

396. Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323: 1021-5.
397. Compagnucci P, Cartechini M, Bolli G, De Feo P, Santeusanio F, Brunetti P. The importance of determining irreversibly glycosylated hemoglobin in diabetics. *Diabetes* 1981; 30: 607-12.
398. Svendsen P, Christiansen J, Soegaard U, Welinder B, Nerup J. Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A1c induced by short-term changes in glucose concentration. *Diabetologia* 1980; 19: 130-6.
399. Service F, Fairbanks V, Rizza R. Effect on hemoglobin A1 of rapid normalization of glycemia with an artificial endocrine pancreas. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 377-80.
400. Goldstein D, Peth S, England J, Hess R, Da Costa J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA1c. *Diabetes* 1980; 29: 623-8.
401. Jones IR, Owens DR, Williams S, et al. Glycosylated serum albumin: an intermediate index of diabetic control. *Diabetes Care* 1983; 6 : 501-3.
402. Kennedy L, Mehl TD, Riley WJ, Merimée TJ. Non- enzymatically glycosylated serum protein in diabetes mellitus, an index of short-term glycemia. *Diabetologia* 1981; 21: 94-8.
403. Dolhofer R, Wieland O. Glycosylation of serum albumin; elevated glycosyl-albumin in diabetic patients. *FEBS Lett* 1979; 103: 282-6.
404. Mc Farland K, Catalano E, Day J, Thorpe S, Baynes J. Nonenzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes mellitus. *Diabetes* 1979; 28: 1011-4.

405. Rendell M, Paulsen R, Eastberg S, et al. Clinical use and time relationship of changes in affinity measurement of glycosylated hemoglobin. *Am J Med Sci* 1986; 292: 11-4.
406. Mayer TK, Freedman ZR. Protein Glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 147-84.
407. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosyl protein: an index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 87-95.
408. Baker JR, Metcalf PA, Johnson RN, Newman D, Rietz P. Use of protein based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. *Clin Chem* 1985; 31: 1550-4.
409. Dolhofer R, Wieland OH. Improvement of the thiobarbituric acid assay for serum glycosylprotein determination. *Clin Chim Acta* 1981; 112: 197-205.
410. Schleicher ED, Mayer R, Wagner EM, Gorbitz KD. Is serum fructosamine assay specific for determination of glycated serum protein? *Clin Chem* 1988; 34: 320-3.
411. Mc Cance DR, Coulter D, Smye M, Kennedy L. Effect of fluctuations in albumin on serum fructosamine assay. *Diabetic Med* 1987; 4: 434-6.
412. Brown EM, Grunberger G. Usefulness of albumin-based and total protein-based fructosamine correction formulas in diabetes practice. *Diabetes Care* 1991; 14: 353-4.
413. Howey JEA, Bennett WM, Browning MCK, Jung RT, Fraser CG. Clinical utility of assays of glycosylated haemoglobin and serum fructosamine compared: use of data on biological variation. *Diabetic Med* 1989; 6: 793-6.

414. Winocar PH, Bhatnager D, Kalsi P, Hillier VF, Anderson DC. An analysis of glycosylated blood proteins and blood glucose profiles over one year in patients with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1989; 6: 709-16.
415. Sobel DO, Abbassi V. Use of fructosamine test in diabetic children. *Diabetes Care* 1991; 14: 578-83.
416. Winocour PH, Bhatnagar D, Kalsi P, Hillier VF, Anderson DC. Relative clinical usefulness of glycosylated serum albumin and fructosamine during short-term changes in glycemic control in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 665-72.
417. Cohen MP. Caution: interpretation of results of HPLC assay for serum glycated albumin. *Diabetologia* 1991; 34: 766.
418. Johnson RN, Baker JR. Inaccuracy in measuring glycated albumin concentration by thiobarbituric acid colorimetry and by boronate chromatography. *Clin Chem* 1988; 34: 1456-9.
419. Ashby JP, Frier BM. Is serum fructosamine a clinically useful test? *Diabetic Med* 1988; 5: 118-21.
420. Leutenegger M, Gillery P, Gross A, Pasqual C, Ostermann G, Durlach V. Dosage de la fructosamine. Intérêt et limites en diabétologie. *Ann Biol Clin* 1989; 47: 121-5.
421. Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C, Brombacher PJ. Influence of variations in albumin or total protein concentration on serum fructosamine concentration. *Clin Chem* 1986; 32: 1610.
422. Lloyd D, Marples J. Serum fructosamine and thyroid function. *Clin Chem* 1986; 32: 1985.

423. Maugendre D, Dezier JF, Le Treut A, Allanic H. Le dosage de la fructosamine doit-il faire partie des éléments de la surveillance des diabétiques? *Diabète Metab* 1990; 16: 55-8.
424. Dominiczak MH, Smith LA, Mc Naught J, Paterson KR. Assessment of past glycaemic control. Measure fructosamine, haemoglobin A1, or both? *Diabetes Care* 1988; 11: 359-60.
425. Mosca A, Carenini A, Zoppi F, et al. Plasma protein glycation as measured by fructosamine assay. *Clin Chem* 1987; 33: 1141-6.
426. Smart LM, Howie AF, Young RJ, Walker SW, Clarke BF, Smith AF. Comparison of fructosamine with glycosylated hemoglobin and plasma proteins as measures of glycemic control. *Diabetes Care* 1988; 11: 433-6.
427. Pandya HC, Livingstone S, Colgan ME, Percy-Robb IW, Frier BM. Serum fructosamine as an index of glycaemia: comparison with glycated haemoglobin in diabetic and non diabetic individuals. *Pract Diabetes* 1987; 4: 126-8.
428. San-Gil F, Schier GM, Moses RG, Gan IET. Improved estimation of fructosamine, as a measure of glycated serum protein, with the Technicon RA-1000 analyzer. *Clin Chem* 1985; 31: 2005-6.
429. Hindle EJ, Rostron GM, Gatt JA. The estimation of serum fructosamine: an alternative measurement to glycated haemoglobin. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 84-9.
430. Baker JR, Metcalf PA, Holdaway IM, Johnson RN. Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Br Med J* 1985; 290: 352-5.

431. Lim YS, Staley MJ. Measurement of plasma fructosamine evaluated for monitoring diabetes. *Clin Chem* 1985; 31: 731-3.
432. Lloyd D, Marples J. Simple colorimetry of glycated serum protein in a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1984; 30: 1686- 8.
433. Baker JR, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br Med J* 1983; 287: 863-7.
434. Cefalu WT, Mejía E, Puente GR, Fleishlacker D, Macaulay K. Correlation of serum fructosamine activity in type-I diabetic children. *Am J Med Sci* 1989; 297: 244-6.
435. Hay U, Sedlmayer A, Muller MM, Dorda W, Schenthaner G. Critical evaluation of fructosamine as intermediate parameter of metabolic control in diabetic patients. *Klin Wochens* 1989; 67: 379-85.
436. Allgrave J, Cockrill BL. Fructosamine or glycated haemoglobin as a measure of diabetic control? *Arch Dis Child* 1988; 63: 418-22.
437. Flückiger R, Woodtli T, Berger W. Evaluation of the fructosamine test for the measurement of plasma protein glycation. *Diabetologia* 1987; 30: 648-52.
438. Cefalu WT, Parker TB, Johnson CR. Validity of serum fructosamine as index of short-term glycemc control in diabetic outpatients. *Diabetes Care* 1988; 11: 662-4.
439. Baker J, Johnson RN, Scott DJ. Serum fructosamine concentrations in patients with type II (non-insulin- dependent) diabetes mellitus during changes in management. *Br Med J* 1984; 288: 1484-6.

440. Leutenegger M. L'hémoglobine glyquée est-elle toujours un bon marqueur du contrôle glycémique au long cours chez les patients diabétiques? *Diabète Metab* 1991; 17: 424-6.
441. Danowski T, Sunder J. Jet injection of insulin during self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1978; 1: 27- 33.
442. Sünksen P, Judd S, Lowy C. Home monitoring of blood- glucose. Method for improving diabetic control. *Lancet* 1978; i: 729-32.
443. Walford S, Gale EAM, Allison SP, Tattersall RB. Self- monitoring of blood glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet* 1978; i: 732-5.
444. Skyler J, Lasky I, Skyler D, Robertson E, Mintz D. Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management. *Diabetes Care* 1978; 1: 150-7.
445. Ikeda Y, Tajima N, Nimami N, Ide Y, Yokoyama J, Abe M. Pilot study of self-measurement of blood-glucose using the Dextrostix-Eyetone system for juvenile-onset diabetes. *Diabetologia* 1978; 15: 91-3.
446. Peterson C, Jones R, Dupis A, Levine B, Bernstein R, O'Shea M. Feasibility of improved blood glucose control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979; 2: 329-35.
447. Tattersall RB. Home blood glucose monitoring. *Diabetologia* 1979; 16: 71-4.
448. Skyler JS, Reeves ML. Intensive treatment of type I diabetes mellitus. In: *Diabetes Mellitus: Management and Complications*, JM Olefsky, RS Sherwin (eds). New York, Churchill Livingstone, 1985, pp. 31-79.

449. American Diabetes Association Policy Statement: Self- monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1985; 8: 515.
450. American Diabetes Association Policy Statement: Indications for use of continuous insulin delivery systems and self-measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 1982; 5: 140-1.
451. YSI Model 23A Glucose Analyzer Instruction Manual. Yellow Springs Instrument Co, Inc, Yellow Springs, Ohio, p 13.
452. Holtkamp HC, Verhoef NJ, Leijnse B. The difference between the glucose concentrations in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta* 1975; 59: 41-9.
453. Alberti KGMM. Tools for the diagnosis of diabetes. In: *World Book of Diabetes in Practice*, Vol 2, LP Krall (ed). Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1986, pp. 16-20.
454. Caraway WT. Carbohydrates. In: *Fundamentals of Clinical Chemistry*, NW Tietz (ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1976, pp. 234-263.
455. Bilhous R, Clark A, Keen H. Accuracy in visual blood glucose strip stimations. *Diabetologia* 1982; 23: 155-6.
456. Bergman M, Felig Ph. Self-monitoring of blood glucose levels in diabetes. *Principles and practice*. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2029-34.
457. Dednick RF, Davis WK. What do statistics really tell us about the quality of the data from self-monitoring of blood glucose? *Diabetic Med* 1989; 6: 267-73.

458. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self- monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-8.
459. Reeves M, Forhan S, Skyler C, Peterson C. Comparison of methods for blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1981; 4: 404-6.
460. Shapiro B, Savage P, Lomatch D, et al. A comparison of accuracy and estimated cost of methods for home blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1981; 4: 396-403.
461. Steinbeck K, Kidson W, Kidson L, Phelan E, Steinbeck A. Home blood glucose analyzers-a consumer survey. *Med J Aust* 1981; 2: 128-35.
462. Colagiuri R, Colagiuri S, Moses RG, Griffiths R. Benefits of a quality control programme to assess accuracy of self blood glucose monitoring. *Diab Res Clin Pract* 1988; 5 (Suppl 1): S 543.
463. Wing RR, Koeske R, New A, Lamparski D, Becker D. Behavioral skills in self-monitoring of blood glucose: Relationship to accuracy. *Diabetes Care* 1986; 9: 330-3.
464. Rasaiah B. Self monitoring of the blood glucose level: Potential sources of inaccuracy. *Can Med Ass J* 1985; 132: 1357-9.
465. Consensus Statement. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1990; 13 (Suppl 1): 41-6.
466. Concensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 95-9.

467. The National Task Force on Diabetes and Visual Impairment of the American Foundation for the Blind. Recommendations for desirable features of glucose monitoring systems for visually impaired customers. *Diabetes Care* 1988; 11: 753-4.
468. Mazze RS, Shamon H, Pasmantier R, et al. Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 1984; 77: 211-7.
469. Mazze RS, Pasmantier R, Murphy J, Shamon H. Self- monitoring of capillary blood glucose: changing the performance of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 207-13.
470. Marraro D, Kronz K, Golden M, Wright J, Orr D, Fineberg N. Clinical evaluation of computer-assisted self-monitoring of blood glucose system. *Diabetes Care* 1989; 12: 345-50.
471. Shamon H, Mazze R, Pasmantier R, Lucido D, Murphy J. Assessment of long-term glycemia in type I diabetes using multiple blood glucose values stored in a memory-containing reflectometer. *Am J Med* 1986; 80: 1086-92.
472. Langer O, Mazze RS. The relationship between glycosylated haemoglobin and verified self-monitored blood glucose among pregnant and non-pregnant women with diabetes. *Pract Diabetes* 1987; 4: 32-3.
473. Mazze RS. Computers and patient management systems in diabetes. In: *The Diabetes Annual/5*, KGMM Alberti, LP Krall (eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1990, pp. 202-213.
474. Mazze R. Computer-based technologies. *Diabetes Spectrum* 1989; 2: 77-82.
475. Zimmet P, Lang A, Enderbee R, Mazze R. Computer-based patient monitoring systems: use in research and clinical practice. *Diabetes Care* 1988; 11: 62-6.

476. Mazze R, Zimmet P. Computers in diabetes care and patients education: an overview. *Pract Diabetes* 1987; 4: 8-11.
477. Pernick N, Rodbard D. Personal computer programs to assist with self-monitoring of blood glucose and self- adjustment of insulin dosage. *Diabetes Care* 1986; 9: 61-9.
478. Zimmet P, Gerstman M, Raper L, et al. Computerized assessment of self-monitored blood glucose results using a glucometer reflectance photometer with memory and microcomputer. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 1: 55-63.
479. Schultz G, Beyer J. A computerized program for diabetes self-adjustment and its application in in- and outpatients. *Computer Systems for Insulin Adjustment in Diabetes Mellitus, Proceedings. First International Symposium on Computer Systems for Insulin Adjustment in Diabetes Mellitus. Panscienta-Verlag, 1985, pp. 111-117.*
480. Peters A, Rübsamen M, Jacob V, Look D, Scriba PC. Clinical evaluation of decision support system for insulin- dose adjustment in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 875-80.
481. Nathan DM. The importance of intensive supervision in determining the efficacy of insulin pump therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 295-7.
482. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479- 84.
483. Gordon D, Sample CG, Paterson KR. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? *Diabetic Med* 1991; 8: 679-82.

484. Skyler JS. Monitoring diabetes mellitus. In: Diabetes Mellitus, JA Galloway (ed). Indianapolis, Eli Lilly and Company, 1988, pp. 159-73.
485. U.K. Prospective Diabetes Study. II. Reduction in HbA1c with basal insulin supplementation, sulfonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset-diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 793-8.
486. Holman RR, Turner RC. The basal plasma glucose: a simple relevant index of maturity-onset diabetes. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 279-86.
487. Holman RR, Turner RC. Maintenance of basal plasma glucose and insulin concentration in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 227-30.
488. Molnar GD. Clinical evaluation of metabolic control in diabetes. *Diabetes* 1978; 27 (Suppl 1): 216-25.
489. Peterson LM, Jovanovic L, Brownlee M. Home glucose monitoring. In: *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, M Ellenberg, H Rifkin (eds). New Hyde Park (N.Y.), Medical Examining Publishing Co, 1983, pp. 927-940.
490. Muir A, Howe-Davies SA, Turner RC. General practice care of non-insulin-dependent diabetes with fasting blood glucose measurements. *Am J Med* 1982; 73: 637-40.
491. Wing RR, Epstein LH, Norwalk MP, Scott N, Koeske R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type II diabetes? *Am J Med* 1986; 81: 830-6.
492. Home-Davies S, Simpson RW, Turner RC. Control of maturity-onset diabetes by monitoring fasting blood glucose and body weight. *Diabetes Care* 1980; 3: 607-10.

493. Zimmet P, Cohen M, Crosbie C. The role of home blood glucose monitoring in NIDDM. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 2): 34 A.
494. Rubin RR, Peyrot M, Saudeck CD. Differential effect of diabetes education on self-regulation and life-style behaviors. *Diabetes Care* 1991; 14: 335-8.
495. Peyrot M, Rubin RR. Effect of education on life-style and self-regulation intentions and behavior. *Diabetes* 1990; 39 (Suppl 1): 16 A.
496. De Weert I, Visser A, Kok G, Van der Veen EA. Randomized controlled evaluation of an education program for insulin treated patients with diabetes: effects on psychosocial variables. *Patient Educ Counsel* 1989; 14: 191-215.
497. Bell P, Hadden D. Ketoacidosis without hyperglycemia during self-monitoring of diabetes. *Diabetes Care* 1983; 6: 622-3.
498. Tattersall RB, Walford S, Peacock I, Gale E, Allison S. A critical evaluation of methods of monitoring diabetic control. *Diabetes Care* 1980; 3: 150-4.
499. Clarson C, Daneman D, Frank M, Link J, Perman K, Ehrlich RM. Self monitoring of blood glucose: how accurate are children with diabetes at reading Chemstrip bG? *Diabetes Care* 1985; 354-8.
500. Marañés Pallardo JP, Marañés Antoñanzas A, Blázquez Lautre E. Autocontrol y educación. En: JP Marañés (ed). *Avances en Diabetes*. Madrid, ELA, 1991, pp. 25-33.
501. Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. Measurements of glucose control. *Diabetes Care* 1987; 10: 225-37.
502. Santiago JV, Clemens A, Clarke W, Kipnis D. Closed-loop and open-loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1979; 28: 71-81.

503. Service F, Molnar G, Rosevear J, Ackerman E, Gatewood L, Taylor W. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19: 644-55.
504. Service FJ. Parameters for the assessment of glycaemic control. In: *New Approaches to Insulin Therapy*, K Irsigler, KN Kunz, DR Owens, H Regal (eds). Vienna, MTP, 1980, pp. 237- 244.
505. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, and index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 1965; 177: 95-102.
506. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 1980; 3: 58-62.
507. Mirouze J, Satingher A, Sany C, Jaffiol C. Coefficient d'efficacité insulinique. Coefficient M de Schlichtkrull corrigé et simplifié par la technique de l'enregistrement glycémique continué. *Diabète* 1963; 11: 267- 73.
508. Wing RR, Lamparski DM, Zaslowsky S, Betschart J, Siminerio L, Becker D. Frequency and accuracy of self-monitoring of blood glucose in children: relationship to glycemic control. *Diabetes Care* 1985; 8: 214-8.
509. Walters D. Home blood glucose monitoring- a review. *Pract Diabetes* 1989; 6: 103-6.
510. Reeves M, Seigler D, Ryan E, Skyler J. Glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus: comparison of outpatient intensified conventional therapy with continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Med* 1982; 72: 673-80.

511. Schiffrin A, Belmonte M. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injection of insulin: A one year prospective study. *Diabetes* 1982; 31: 255-64.