



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGIA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título: “COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN
PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE
ESQUEMA DE INSULINA BASAL A BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A
LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA”

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

LUIS ENRIQUE VEGA CARRILLO

TUTOR PRINCIPAL:
M. en C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

CO-TUTOR:
M. en C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación en
Endocrinología Experimental
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CD. MX.

Febrero 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE DATOS

Alumno: Vega Carrillo Luis Enrique

Universidad Nacional Autónoma de México No de cuenta: 517231601

Médico Residente de la Especialidad de Endocrinología.

Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

Celular: (614) 2852066

E-mail: luisvega_15@hotmail.com

Tutor principal: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Especialista en Endocrinología

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.

Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Cotutor: Dra. Claudia Ramírez Rentería.

Especialista en Endocrinología

Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.

Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

E-mail: clau.r2000@gmail.com

Datos de la tesis.

Título: "COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE ESQUEMA DE INSULINA BASAL A BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA"

No de páginas: 95

Año: febrero 2019.

Número de registro: R-2018-3601-038

**“COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE ESQUEMA DE INSULINA BASAL A
BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA”**



DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI:



MAESTRO EN CIENCIAS ALDO FERREIRA HERMOSILLO

INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN S.XXI, IMSS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 17 de abril de 2018.**

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Comparación de los requerimientos de insulina en pacientes adultos con Diabetes Mellitus Tipo 1 que cambian de esquema de Insulina Basal a Basal-Bolo: Evaluación inicial y a los 3 meses del cambio de esquema

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-038

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	8
3	Planteamiento del problema	35
4	Justificación	35
5	Pregunta de investigación	35
6	Hipótesis	35
7	Objetivos	36
8	Pacientes y métodos	36
9	Diseño del estudio	36
10	Criterios de selección	37
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	39
12	Definición de variables	40
13	Aspectos éticos	48
14	Resultados	49
15	Discusión	72
16	Conclusión	80
17	Anexos	81
18	Referencias	86

COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE ESQUEMA DE INSULINA BASAL A BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica autoinmune asociada a discapacidad y mortalidad. El 10% de los pacientes con diabetes pueden tener DMT1 y un 50% de los adultos menores de 30 años con diabetes están mal clasificados como tipo 2. El tratamiento adecuado aumenta la supervivencia, reduce complicaciones y preserva la calidad de vida y capacidad laboral, pero esto no siempre es posible con los algoritmos actuales. El esquema basal-bolo está recomendado en DM1, pero requiere pacientes motivados, con alta escolaridad, incrementa costos de monitoreo, requiere supervisión especializada y favorece el sobrepeso e hipoglucemias. En nuestro país se utiliza el esquema basal sin bolos ya que no hay evidencia de la ventaja de utilizar estos esquemas en pacientes con complicaciones y alto riesgo de hipoglucemia con las insulinas disponibles. Cambiar los esquemas debería producir mejores resultados de control, pero se deben evaluar los efectos en nuestra población.

Objetivo: comparar los requerimientos de insulina en pacientes adultos con DMT1 de más de 5 años de evolución que cambian de esquema de insulina basal a basal bolo antes y a los 3 meses del cambio de esquema en el Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS. Se evaluó satisfacción del tratamiento con el cuestionario DTSQ-s a los pacientes que realizaron el cambio durante el 2018.

Pacientes y métodos: Se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años con DMT1 que hayan tenido cambio de esquema de insulina entre marzo del 2012 y marzo del 2018. Los cambios de esquema se realizaron a consideración del tratante, sin intervención de los investigadores. Se analizó el control con los cambios en HbA1c y la cantidad de insulina / kg de peso. Los pacientes evaluados de marzo a junio 2018 contestaron el DTSQ-s en la visita inicial.

Análisis estadístico: se describen resultados con mediana y rangos intercuartílicos. Las asociaciones se hicieron con χ^2 , U de Mann Whitney y correlación de Spearman según el tipo de variables. Los cálculos de medidas antes y después se analizaron como muestras pareadas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados: en 58 pacientes, hubo una reducción de HbA1c de 0.5% en 3 meses, y el porcentaje de pacientes con HbA1c < 7% subió de 8.6 a 10.3% (p=0.024). Los esquemas con insulina glargina redujeron en un 20% las U/kg comparado con los esquemas con NPH (0.77 UI/Kg vs 0.97 U/Kg, p=0.040). En la primera evaluación el 46% de los pacientes tenía un esquema basal bolo y en la última evaluación el 82.7%, no hubo cambios significativos en el peso ni hipoglucemias. La mayor parte de los pacientes registró alto grado de satisfacción con el tratamiento, excepto los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad con baja percepción del conocimiento de la enfermedad e inconformidad con las hipoglucemias.

Conclusiones: el cambio a esquemas intensivos de insulina con glargina como basal reduce el uso de insulina en un 20%. Intensificar el esquema mejora el control de glucosa y el colesterol total. A corto plazo no se aprecian cambios significativos en efectos adversos y otros parámetros metabólicos por lo que se requiere una evaluación más prolongada para evaluar estos cambios. La satisfacción de los pacientes con el tratamiento parece depender de la información que el paciente tiene sobre cómo manejar su enfermedad, lo que va en relación con las sugerencias de las sociedades médicas sobre educar y empoderar al paciente.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, esquema de tratamiento, hemoglobina glucosilada.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus (DM), es un término utilizado para describir a un desorden del metabolismo caracterizado por hiperglucemia. Dicho término es asociado a un déficit relativo o absoluto de la secreción de insulina, acompañado de diferentes grados de resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Presenta múltiples etiologías con diferentes procesos fisiopatológicos, con variables genéticas, ambientales e inmunitarias, los cuales conducen a la alteración de la función de la célula beta pancreática y por consiguiente a una alteración en la secreción de insulina. La deficiencia de insulina no solo ocasiona alteración en el metabolismo de la glucosa, sino también en el metabolismo de grasas y proteínas. La alteración en la secreción y la resistencia a la insulina, frecuentemente coexisten en un mismo individuo, siendo en ocasiones difícil discernir cual es la alteración primaria en el paciente (1, 2).

Existen diferentes tipos de diabetes mellitus, los cuales han sido clasificados en 4 categorías:

- Diabetes tipo 1 (secundario a destrucción autoinmunitaria de la célula β , usualmente llevando a una deficiencia absoluta de insulina). En este grupo se incluye la diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult)
- Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de células β , frecuentemente en un trasfondo de resistencia a la insulina)
- Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo)
- Otros tipos específicos de diabetes secundario a otras causas, por ejemplo: diabetes monogénicas, (como la diabetes de inicio en el adulto similar a la del joven por sus siglas en inglés llamado también MODY), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), y medicamentos o sustancias químicas que inducen diabetes (como uso de glucocorticoides, tratamiento de VIH o posterior a un trasplante de algún órgano).

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), secundaria a deficiencia parcial y resistencia a la insulina, representa alrededor del 90% de los casos de diabetes; la diabetes tipo 1, secundaria a destrucción de las células β pancreáticas, alrededor del 5 al 10%, el resto corresponde a otras causas (3).

La diabetes tipo 1 y 2 son un grupo heterogéneo de enfermedades en los cuales la presentación clínica y su progresión varían considerablemente. Es importante clasificar la enfermedad, para determinar el tipo de terapia a utilizar, dado la diferencia en su fisiopatología, pero esto no siempre es posible. Se ha visto que hasta un 12.1% de los pacientes con diabetes tenían un diagnóstico erróneo del tipo de diabetes y un 17.1% fueron diagnosticados con diabetes sin tenerla, lo cual reduce las opciones de tratamiento y puede afectar el manejo y calidad de vida de los pacientes (4).

En ambos tipos de diabetes, los factores ambientales y genéticos culminan en la pérdida progresiva de la masa y la función de las células β . Ambas tienen riesgo de desarrollar complicaciones, aunque las tasas de progresión pueden diferir. Esto nos demuestra que la identificación de terapias específicas para cada grupo poblacional, requiere de conocer las diferentes vías de daño que ocurre en la célula β (5).

En México mueren unas 21 mil personas al año por diabetes y se gastan 51 mil millones de pesos anuales en la enfermedad (6). Esto se asocia a la alta prevalencia de obesidad en el país (7). La población presenta también enfermedades autoinmunes, pero hay un subregistro importante y la distribución de HLA en nuestra población genera una combinación de genes tanto predisponentes como protectores que pueden modificar tanto la edad como la presentación de la enfermedad (8). Esta presentación atípica, hace que muchos pacientes se diagnostiquen en etapas de adulto joven y que sean erróneamente clasificados como DMT2 que progresaron rápidamente a uso de insulina y que no reciban la atención que requiere una enfermedad autoinmune y compleja. La consecuencia es discapacidad a temprana edad e incremento de costos para las instituciones, por lo que determinar cuál es el manejo más adecuado para estos pacientes es indispensable (9).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES.

Síntomas de hiperglucemia: el diagnóstico de DM es fácilmente realizado cuando el paciente se presenta con síntomas típicos de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, pérdida ponderal, polifagia, visión borrosa) y tiene una glucosa en ayuno por encima de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) o más.

Pacientes asintomáticos: se establece con uno de los siguientes criterios:

- Glucosa en ayuno (GA) \geq 126 mg/dL (7 mmol/L) en dos ocasiones distintas.
- Curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) con valores \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

- HbA1C \geq 6.5% (48 mmol/mol).

Si dos diferentes pruebas son concordantes, no se necesita una prueba extra. Si son discordantes, la prueba que es positiva como criterio diagnóstico debe repetirse. Si los resultados son limítrofes se pueden repetir en 3 a 6 meses (3).

Los criterios diagnósticos correlacionan con el riesgo de complicaciones (2). Las mediciones aisladas de glucosa identifican diferentes prevalencias de diabetes(10), pero la HbA1c es concordante en el 98% de la población estudiada.

Diferentes agrupaciones proponen estudios distintos como el más útil, pero la HbA1c se aceptó hasta el 2009 de manera universal (11). Anteriormente no estaba recomendada, debido a la gran variación que existía en los ensayos. El Programa de Estandarización Nacional de Hemoglobina Glucosilada (NGSP, por sus siglas en inglés), ha estandarizado más del 99% de los laboratorios que participan en protocolos internacionales. La ventaja del estudio es que no requiere una preparación previa, es más estable al ser medido, no hay alteraciones importantes durante periodos de estrés o enfermedades y correlaciona con el promedio de concentración de glucosa y las complicaciones (11, 12). Las desventajas son un mayor costo, poca disponibilidad y poca correlación con la variabilidad de glucosa durante el día así como las variaciones por embarazo, edad, raza/etnia, anemia y hemoglobinopatías (3, 13, 14). En nuestra institución, solo los hospitales cuentan con estos estudios y la mayoría no están estandarizados. Los centros de atención de primer nivel no los pueden realizar. En la ENSANUT 2016 un estudio de HbA1c \geq 6.5% identificó a un tercio de los casos de los individuos que no se encontraban diagnosticados con DM comparado contra la glucosa en ayuno \geq 126 mg/dL(15), por lo que se espera que su uso se generalice su uso en los próximos años incluso en instancias de atención primaria.

CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

Es una enfermedad que ocurre principalmente en la infancia, pero también se diagnostica en etapa adulta. En 70-90% de los casos, la pérdida de las células β es consecuencia de la formación de auto anticuerpos contra sus proteínas. Los pacientes con anticuerpos positivos se clasifican dentro del tipo 1a. En los demás casos la causa de la destrucción de las células β es desconocida (DMT1 idiopática o tipo 1b) pero tiene un fuerte componente genético (16).

Los anticuerpos aparecen meses o años antes del inicio de los síntomas y no siempre son patogénicos, inclusive se piensa que son biomarcadores de autoinmunidad. Los autoanticuerpos característicos están dirigidos contra insulina, la descarboxilasa de ácido glutámico de 65 KDa (GAD65, por sus siglas en inglés), la proteína relacionada a insulinoma 2 (IA-2, por sus siglas en inglés) o transportador de zinc 8 (ZnT8, por sus siglas en inglés) (17). Los individuos con genotipos específicos de HLA (los cuales codifican proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad) como el HLA-DR y HLA-DQ, presentan un mayor riesgo de desarrollar 2 o más autoanticuerpos y DMT1(14). El primer autoanticuerpo en aparecer durante la infancia es el anti-insulina o anti GAD65, pero ambos autoanticuerpos pueden estar presentes, mientras que es raro observar autoanticuerpos IA-2 o ZnT8 como primer dato de autoinmunidad (13, 17). Se desconoce aún cuál es el mecanismo disparador que ocasiona la aparición de autoanticuerpos contra la célula β , pero continúa siendo investigado en diversos estudios (18). Los anticuerpos pueden desaparecer con el tiempo por lo que los pacientes con enfermedad de larga evolución pueden ser difíciles de clasificar. La presencia de otras enfermedades autoinmunes suele ser un factor importante en estos casos.

EPIDEMIOLOGÍA.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) registra al 8.8% de la población mundial con diabetes y del 10-15% con DMT1. La DMT1 es la forma más común en niños menores de 15 años y más de 500,000 niños se encuentran cursando con esta patología a nivel mundial. La incidencia de DMT1 ha incrementado en los últimos años y cerca de 90,000 casos son diagnosticados cada año. La tasa de incidencia varía notablemente entre los países(19) (Figura 1).



Figura 1. Incidencia y prevalencia de DMT1 en niños. Representa número estimado de nuevos casos de DMT1 en niños menores de 15 años/ 100 000 personas para el año 2015. Datos de la Federación Internacional de Diabetes. Adaptado de Anastasia Katsarou (16).

La razón de esta variación no se encuentra del todo explicada, pero puede estar relacionada a susceptibilidad genética, factores ambientales y estilo de vida, posiblemente incluyendo higiene e infecciones durante la infancia. Los genotipos de HLA-DR-DQ, igualmente varían de acuerdo a los diferentes países(20). El riesgo de desarrollar DMT1 en países como México, es con frecuencia dependiente de los genotipos HLA-DR-DQ de otros países (21). Además los haplotipos HLA-DR-DQ que son de bajo riesgo en un país, pueden conferir un mayor riesgo a niños que migraron hacia una zona de mayor riesgo(22). La incidencia de DMT1 muestra un pico entre los 12 y 14 años de edad. Algunos estudios sugieren que este es el resultado de un diagnóstico temprano, particularmente en países de gran incidencia. Por otra parte, estudios recientes indican que la DMT1 es frecuentemente diagnosticada también después de los 50 años. Estos datos concuerdan con los hallazgos reportados en el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el cual los adultos jóvenes diagnosticados con DMT2 tenían positividad para autoanticuerpos contra célula β , coincidiendo con fenotipo de DMT1(23, 24).

Las tasas de incidencia son similares entre niños y niñas, se ha documentado que el pico para las niñas, precede al de los niños. En efecto, las tasas de incidencia incrementan con la edad, y el pico de incidencia es en la pubertad, siendo más temprano en las niñas. Después de la pubertad, la incidencia cae considerablemente en las mujeres, permaneciendo más alto

en los hombres de 29 a 35 años. Por lo tanto, de los 20 años de edad en adelante el doble de hombres con respecto a las mujeres, son diagnosticados con DMT1 (16).

FISIOPATOLOGÍA.

La DMT1 se clasifica en 3 etapas, las cuales se caracterizan por la pérdida progresiva de células β , la cual suele ser asintomática, hasta que la progresión genera poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal. De tal modo la diabetes se divide en (16):

- Estadio 1: caracterizado por la presencia de autoanticuerpos en ausencia de disglucemia.
- Estadio 2: Presencia de autoanticuerpos y disglucemia.
- Estadio 3: Corresponde a DMT1 sintomática.

Durante estas etapas hay variaciones importantes en los autoanticuerpos (13, 17). El pico de incidencia es entre el primer y segundo año de vida y aparece primero en pacientes con el haplotipo HLA-DR4-DQ8. El anticuerpo anti insulina es raro antes del año de edad y la exposición ambiental parece ser relevante para su aparición. Los autoanticuerpos GAD65 se desarrollan típicamente al año de edad, y generalmente con un haplotipo HLA-DR3-DQ2 (25, 26). Otros autoanticuerpos pueden desarrollarse después de la aparición del anti GAD65 o anti insulina, pero la función de algunos aún está por determinarse. La aparición de un segundo anticuerpo incrementa de manera importante el riesgo de desarrollar la enfermedad (16).

Los factores de riesgo genéticos son necesarios, pero no suficientes para ocasionar una enfermedad, ya que su penetrancia es baja. La tasa de concordancia entre gemelos monocigotos es de solo 30%, aunque estudios recientes que llevan un seguimiento a largo plazo sugieren que este porcentaje puede ser mayor (27, 28). El mayor factor de riesgo genético son los haplotipos HLA clase II HLA-DR3-DQ2 y HLA DR4-DQ8 en el cromosoma 6 (29). Los individuos que presentan el HLA-DR3-DQ2 son más susceptibles a desarrollar anti GAD65, mientras que el HLA-DR4-DQ8 desarrollan anticuerpos anti insulina primero, pero pueden desarrollar también anti GAD65. La edad a la cual se produce la seroconversión de estos autoanticuerpos se encuentra también asociada con el tipo de haplotipo (16). Estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) en DMT1 muestran que hay >50 factores genéticos no HLA que contribuyen al riesgo de presentar DMT1 (30). Los polimorfismos de HLA clase II e INS, se han involucrado en procesos relacionados con la

inmunotolerancia en el timo, y pueden llevar a una inadecuada deleción de las clonas de células T autorreactivas contra células β , o la insuficiente generación de células T reguladoras, siendo posiblemente esto parte de su fisiopatología (31).

Dentro de los factores ambientales se encuentran las infecciones virales o el tiempo de introducción de ciertos tipos de alimentos. La DMT1 en la mujer embarazada, parece ser un factor que condiciona protección contra la diabetes en el producto, esto relacionado al incremento de insulina circulante, llevando a una mejoría en la tolerancia inmunológica a nivel del timo. Ninguno de estos factores ha mostrado ser suficiente para el desarrollo de enfermedad (32).

La aparición de autoanticuerpos contra islote refleja los autoantígenos presentados por células dendríticas y la respuesta de los linfocitos CD4 + y CD8+ específicos estos, los cuales son detectables desde etapas tempranas de la enfermedad(33).

La información obtenida de tejidos vivos humanos sanos o enfermos, así como los animales, es insuficiente para evaluar la progresión de la enfermedad(16). La progresión de estadio 1 a estadio 2 es determinado por la disglucemia (por la pérdida de la primera fase de liberación de insulina secundario a una disminución progresiva de células β pancreáticas o su disfunción). En el estadio 3 de la enfermedad, se pueden ver áreas de inflamación en los islotes del páncreas, y parece ser que esta inflamación, le impide a la célula β censar la glucosa y posteriormente permitir la secreción de insulina. La inflamación no afecta a todos los islotes, y el proceso de insulinitis se produce en parches. El volumen de las células de los islotes que producen glucagón, somatostatina o polipéptido pancreático, no se encuentra afectado al diagnóstico de DMT1(34, 35). En la actualidad, no hay una explicación de por qué solamente la célula β es atacada por el sistema inmune y no el resto de células del islote. Se han encontrado en algunos pacientes, autoanticuerpos contra células productoras de glucagón y somatostatina, pero se necesitan más estudios para determinar su significado.

Los mecanismos del periodo conocido como “luna de miel” (el cual es el periodo en el cual los niños a los que se administra insulina exógena, disminuyen su requerimiento secundario a una mayor secreción de insulina por el páncreas) después del inicio de terapia con insulina, aún es desconocido (36).

Diferenciación entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2

Inicialmente la distinción entre ambos tipos se hacía por la edad, pero la información actual complica esta conclusión. El índice de masa corporal (IMC) entre niños y adultos con DMT1 es usualmente similar a la población general y en México, eso implica una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, que habitualmente se asociaban únicamente a DM2. Actualmente se sabe que un 20-40% de los niños con DMT1 tienen sobrepeso. Los individuos con DMT1 suelen tener 3 veces más presencia de DMT2 en sus familias que la población general, pero también existen formas monogénicas familiares de diabetes (37). La cetoacidosis suele ser más común en DMT1 que en DMT2 pero un 30% de los pacientes con DMT2 llegan a presentarla. El péptido C, puede ser bajo al momento del diagnóstico de DMT2 y puede ser normal durante la fase de luna de miel de la DMT1, y por lo tanto no es útil para clasificar DMT1 al inicio de la patología, pero sí en etapas avanzadas(16). Los adolescentes obesos con DMT2 pueden presentar rasgos sugerentes de autoinmunidad. En estas situaciones el término diabetes 1.5, doble diabetes, diabetes híbrida, o diabetes mixta puede emplearse (38). Por lo tanto, la DMT1 se entiende como una enfermedad autoinmune, mientras que la DMT2 por la presencia de resistencia a la insulina. La clasificación de DMT1 autoinmune se basa en la presencia de al menos 1 autoanticuerpo (GAD65 y Anti IA-2, en menor medida anti insulina y ZNT8). La sensibilidad a la insulina se estima usando variables clínicas (circunferencia de cadera, HbA1c y triglicéridos) para determinar la tasa de eliminación de glucosa o mediante la utilización del índice HOMA o la tasa estimada de disposición de la glucosa, eGDR (39, 40).

COMPLICACIONES DE LA DIABETES AUTOINMUNE.

La DMT1 fue siempre fatal hasta 1922, cuando se introdujo la terapia con insulina, la cual disminuyó también el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) y las alteraciones metabólicas agudas, pero dio tiempo a la aparición de complicaciones crónicas. Las personas con DMT1 tienen de 2 a 4 veces más riesgo de muerte, la cual suele ser secundaria a causas cardiovasculares (41) y genera una pérdida de 12 años de vida en relación a las personas sin diabetes. Debido a que las complicaciones son en su mayoría causadas por la hiperglucemia, la HbA1c es un marcador de control glucémico y predictor de complicaciones (42).

Complicaciones microvasculares.

Retinopatía: causa pérdida de visión, se presenta en >80% de los pacientes con DMT1. Inicialmente hay aneurismas en los vasos retinianos. También hay mayor riesgo de desarrollar

edema macular, cataratas y glaucoma. La fotocoagulación con láser es altamente efectiva en detener estos cambios.

Se deben hacer revisiones anuales por oftalmología.

Nefropatía: es la principal causa de enfermedad renal crónica. La microalbuminuria parece ser el marcador inicial de enfermedad y es definida como una excreción de albumina de 30-299 mg/24 hrs, puede progresar a macroalbuminuria (≥ 300 mg/24 hrs) (16) y se asocia a un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal severa y enfermedad cardiovascular (43). En el Registro Nacional Sueco de Diabetes, el cual es una de las más grandes cohortes en el mundo, la prevalencia de microalbuminuria y macroalbuminuria en DMT1 fue de 9.8% y 4.4% respectivamente. Un 40% de los pacientes progresa a macroalbuminuria en 10 años. El control adecuado estabiliza su progresión.

Neuropatía: las más comunes son la periférica sensitivo-motora y la autonómica. Generan intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, se pierde la regulación nocturna de la tensión arterial, hay isquemia miocárdica silente, bradicardia o taquicardia en reposo y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La disminución de la variabilidad cardíaca es un indicador temprano de neuropatía autonómica cardiovascular, la cual puede afectar hasta el 40% de los pacientes (16, 44).

Enfermedad macrovascular.

Las personas con DMT1 presentan de 2 a 8 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte. Un control estricto de la glucosa pudiera disminuir su incidencia en un 42% (45). La enfermedad cardiovascular en DMT1 es predominantemente coronaria e igualmente hay un alto riesgo de falla cardíaca por sobrecarga hídrica. El exceso de riesgo de cardiopatía congénita en pacientes con DMT1 es aproximadamente tres veces mayor en hombres y siete veces mayor en mujeres que en la población general, y el exceso de riesgo de evento vascular cerebral es igualmente incrementado(16).

Alrededor de los 65 años, la probabilidad acumulada de tener una amputación de extremidad inferior ha sido reportada en 11% para mujeres y 21% en hombres con DMT1, lo cual refleja un 85% más de riesgo que en pacientes controles sin diabetes (46). Todo lo anterior se traduce en una mayor frecuencia de discapacidad temporal o permanente y menor productividad laboral.

Influencia de la hipoglucemia en la presencia de complicaciones de la DM1.

La hipoglucemia es una complicación aguda, que se presenta con muchas de las opciones de tratamiento, pero es un problema particular para los pacientes que reciben terapia con insulina (47, 48). La hipoglucemia se ha asociado a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad por todas las causas, encontrándose en el 92% de pacientes que presentan un antecedente de enfermedad cardiovascular, y generando hasta 50% de riesgo de ECV en aquellos que han presentado un episodio de hipoglucemia (48).

Para evitarla se han diseñado nuevas terapias, entre ellas los análogos de insulina más novedosos con menor riesgo de hipoglucemia y la indicación de esquemas individualizados a cada paciente.

Influencia de la variabilidad glucémica en la presencia de complicaciones de la DM1.

El estudio DCCT demostró los efectos benéficos del tratamiento intensivo versus el convencional en el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares de la DM1. Estos efectos se explicaron casi por completo por la diferencia entre los grupos en las concentraciones de HbA1c, que a su vez se asociaron con el riesgo de estas complicaciones, pero la HbA1c no predice la posibilidad de un ECV(42). El riesgo parece estar también relacionado con la variabilidad de la glucemia en el mismo paciente en diferentes momentos, lo que al final da un mismo “promedio” en la HbA1c con diferentes picos y valles de glucosa, pero los resultados aún son contradictorios (49).

TRATAMIENTO.

El manejo de la DM1 requiere un equipo multidisciplinario (educadores en diabetes, médicos, enfermeras, nutriólogos, psicólogos y trabajadores sociales), el paciente, su familia y su entorno laboral o escolar, así como una participación gubernamental. El objetivo es promover una vida sana y un control glucémico, evitar cambios significativos de la glucosa y las complicaciones.

El manejo de la diabetes es diferente según el momento del diagnóstico y si hay descompensación o no. El tratamiento debe ser individualizado, basado en la edad, ubicación (si el paciente está o no hospitalizado) y los recursos (tanto los de la institución a la cual se encuentra afiliado el paciente como los propios del paciente o familia). Los objetivos de un adecuado tratamiento es disminuir el número de hospitalizaciones y costos de salud, sin poner

en riesgo la calidad de vida o el control metabólico, ya que al final, además de la molestia del paciente, estos factores incrementan el costo de atención.

Funcionamiento de la insulina y sus variantes.

Una vez sintetizada la insulina, se almacena en forma de un hexámero, pero su forma activa es monomérica. El hexámero permanece inactivo y es más estable, por lo que su difusión es más lenta.

La tecnología recombinante del ADN ha permitido disponer de insulina de una manera fácil y económica, la cual se conoce como insulina humana, y su estructura es idéntica a la insulina natural, pero con protamina u otras sustancias que retrasan su liberación al torrente sanguíneo. Los análogos de insulina se obtienen por recombinación genética mediante la sustitución, adición, inversión de aminoácidos o adición de ácidos grasos en la estructura química de la insulina humana. Tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos por lo que se absorben con mayor facilidad, pero sin picos tan pronunciados, mayor estabilidad y menor variabilidad intraindividuo (50).

Meta de HbA1c y glucosa.

El manejo de la DMT1 se enfoca en la terapia intensiva para mantener las concentraciones de glucosa lo más cerca de lo normal sin hipoglucemia. El DCCT demostró que el control glucémico intensivo es capaz de mantener la HbA1c en 7.2% (en comparación con el tratamiento convencional de 9.1%), y redujo las complicaciones microvasculares en un 35-76% durante el ensayo y 58% durante el seguimiento en el estudio EDIC(51). Los beneficios del control glucémico inducen una memoria metabólica y persisten muchos años (45). La diferencia entre los grupos de tratamiento es atribuible a múltiples inyecciones diarias o uso de bomba de insulina en comparación con inyecciones una o dos veces al día en el grupo convencional, así como a un monitoreo de glucosa más frecuente y contacto con personal médico. El riesgo fue la hipoglucemia, que hasta entonces se desconocía como un factor de riesgo a largo plazo.

La ADA propone objetivos de <7% en adultos (52). El objetivo es <7.5% en personas mayores con DM que viven solas y que cuidan a sí mismas, mientras que es <8.5% en las personas que viven en un hogar de ancianos que tienen independencia, movilidad o capacidad mental limitados (53). Por lo tanto, se deben individualizar las metas en cada paciente.

Consideraciones en el manejo con insulina

Los análogos de insulina recombinante han suplantado a las formulaciones de insulina humana en las prácticas privadas en todo el mundo. Una terapia totalmente fisiológica debe administrarse de tal forma que la insulina pase primero a través del hígado, de forma similar a la insulina secretada endógenamente. En estados basales la insulina se secreta de forma pulsátil en oscilaciones rápidas de 8 a 15 minutos. En períodos absorptivos la secreción de insulina es bifásica. Una fase aguda, que es representada por los gránulos presentes en el citoplasma de las células beta con una duración de 5 a 10 minutos, y una fase prolongada la cual es dependiente básicamente de factores hormonales y su duración es de aproximadamente dos horas. Por consiguiente, lo más fisiológico sería el utilizar una combinación de análogos de insulina de acción prolongada y de acción corta en forma de múltiples inyecciones diarias de insulina; con el objetivo de imitar el patrón de secreción de insulina. A continuación, se enlistan los tipos de insulina de uso clínico hasta el momento:

Insulina regular o rápida: El tiempo de absorción es de 60 minutos con un pico de acción de 2-3 h. Se administra de 30 a 45 minutos antes de la comida para coincidir con la cinética de la absorción de insulina con el pico de absorción de carbohidratos después de la comida. El tiempo para alcanzar la actividad pico de la insulina humana regular es dependiente de la dosis (54).

Insulina NPH o Hagedorn Protamina Neutra: se absorbe lentamente por la adición de protamina. El inicio de su acción es de 2.5-3 horas con un pico de acción de 5 a 7 horas y una duración de acción de 13 a 16 horas (Tabla 1). Se utiliza como insulina basal una o dos veces al día (55). Predispone al paciente a hipoglucemias nocturnas así como hiperglucemia matutina (54, 56).

Insulina Lispro: fue el primer análogo de la insulina con la inversión de 2 aminoácidos, prolina y lisina, en las posiciones 28 y 29 de la cadena B de la molécula de insulina humana que impide la formación de dímeros de insulina(57). Tiene un inicio de acción de 5-15 min y una duración de 2-4 h (Tabla 1). La concentración máxima se alcanza a los 41 min. Se puede administrar antes o después de las comidas principales. La tasa de absorción de insulina aumenta cuando se aplica en la región abdominal y por el efecto del calor. No se ha demostrado que presente respuesta inmunológica(50).

Insulina Aspart: tiene una sustitución de prolina en la posición 28 de la cadena B, por ácido aspártico que disminuye la tendencia a formar hexámeros. Su acción inicia a los 10-20 min, alcanza un pico máximo 1-3 h y duración entre 3 y 5 h (Tabla 1). Alcanza una concentración sérica dos veces mayor que la rápida y dura la mitad del tiempo. Se puede inyectar antes o después de comer (50). La afinidad por el receptor de la insulina y por el receptor de IGF-1 es el 80% a la observada con la insulina regular humana (58). Su perfil inmunológico es similar al de la insulina regular humana(59).

Insulina Glulisina: se modifica asparagina en la posición B3 por lisina, y la lisina en la posición B29 por glutamina. La duración de su acción es entre 5 y 6 h (Tabla 1)(60). Tiene actividad preferencial sobre la fosforilación del IRS-2 (sustrato-2 del receptor de la insulina) que es antiapoptótica de la célula beta pancreática frente a los ácidos grasos y a las citocinas (61). Puede administrarse incluso después de las comidas sin riesgo de hipoglucemias. Incrementa potencialmente el efecto mitogénico (50).

Análogos de insulina de acción prolongada.

Es indispensable mantener una insulina basal, para asegurar un control de glucemia preprandial adecuado que no cubren las formulaciones previas por lo que han surgido los análogos de acción prolongada.

Insulina glargina: se obtiene al añadir 2 moléculas de arginina en la región C terminal de la cadena B y la sustitución de la arginina por glicina en la posición A21 de la cadena A25, que es menos soluble al pH del tejido subcutáneo, creando microprecipitados que se van absorbiendo lentamente. El zinc hace que cristalice en el tejido subcutáneo, lo que retrasa más su absorción. No puede ser mezclada con ninguna otra preparación de insulina. No genera picos séricos a lo largo de 20-24 h; su acción inicia a la 1-2 h (Tabla 1).

Tiene potencial inmunogenicidad y afinidad por el receptor IGF-1 lo que generó dudas de su influencia en la progresión de la retinopatía diabética, sin embargo no existen datos que hagan pensar que esta insulina se asocie a un mayor riesgo (50, 62). Ensayos clínicos han comparado la insulina glargina administrada a la hora de acostarse con la insulina NPH administrada tanto una como dos veces al día han demostrado que la insulina glargina produce valores más bajos de glucemias en ayuno y menos episodios de hipoglucemia nocturna (63).

Insulina detemir: obtenido mediante la adición de un ácido graso de 14 carbonos (ácido mirístico) en posición B29, además se elimina el aminoácido treonina en la posición 30. Se une en forma reversible a la albúmina en más del 98% y solo su fracción libre puede unirse a los receptores de insulina. No presenta un pico máximo de acción y se puede aplicar en forma de una sola dosis. Produce menor ganancia de peso y posee menor poder mitogénico. La duración es de 24 h, con un perfil más plano que la insulina NPH y con una menor variabilidad de la absorción. (50, 64). En algunos pacientes llega a ser necesario su administración en 2 veces al día.

Insulina degludec: es el primer análogo ultra lento. La modificación a la molécula de insulina degludec fue la eliminación de treonina en la posición B30 (TrB30) y la adición de una cadena de 16 carbonos unida a la lisina en la posición B29 (LysB29) de la cadena B de la insulina a través de un enlace con ácido glutámico (65). En su formulación farmacéutica contiene fenol y zinc, formando un dihexámero soluble y estable, pero tras su inyección comienzan a asociarse entre sí, formando largas cadenas de multihexámeros, creando un depósito subcutáneo. Su vida media es de 25 h (Tabla 1) (66). Esta insulina se asocia a menos eventos de hipoglucemia incluso que la glargina, que es el estándar de los análogos (67, 68) y no obliga a un estricto cumplimiento de un horario, debido a que sigue siendo segura y eficaz incluso cuando se administra en un horario irregular (68).

Insulina glargina U300: contiene triple concentración por mililitro, mejora el perfil de esta insulina, dotándola de más estabilidad con menores oscilaciones(69). Reduce hipoglucemias nocturnas, con un buen control de HbA1c incluso en pacientes con terapias múltiples. El principal beneficio es que los pacientes que requieren dosis elevadas no precisaran dividir las inyecciones separadas (67).

Insulinas biosimilares o genéricas: debido a los complejos procesos involucrados en la fabricación de productos biológicos, es poco probable que un biosimilar sea al 100% idéntico al producto original, sin embargo permiten un mayor acceso al medicamento por su menor costo; Hay pautas por muchas autoridades reguladoras, pero todavía hay variabilidad en los procesos regulatorios (56). En México la regulación de la comercialización de medicamentos genéricos se encuentra sujeta bajo la revisión y autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS (70). Sin embargo, el hecho de que un producto biosimilar sea aprobado en un país determinado, no implica necesariamente que sea adecuado

para los organismos reguladores de otros países. En nuestro país es necesario que el fármaco demuestre bioequivalencia pero no se exigen estudios de seguridad y eficacia, por lo que es necesario que al realizar un cambio de insulina, aun siendo el “mismo genérico”, haya una vigilancia estrecha del paciente y ajustes frecuentes, con el objetivo de poder determinar el perfil que se ofrece a nuestros pacientes y poder con esto determinar un mejor esquema de tratamiento y prevenir complicaciones.

En la siguiente tabla se resumen las características principales de cada uno de los tipos de insulina disponibles en nuestro país, de acuerdo a las características registradas como genérico en la literatura internacional.

Tabla 1.- Diferentes presentaciones de insulina

Clasificación por inicio de acción.	Nombre	Inicio de acción	Vida media	Duración de acción.
ultra rápida	Lispro (Humalog®*)	< 15 min	60-90 min	2-4 hrs
	Aspart (Novorapid®, Actrapid®**)	10-20 min	60-120 min	3-5 hrs
Rápida	Glisina (Shorant®)	< 15 min	60-90 min	4-6 hrs
	Regular* (Novolin®, humulin R®, Insulex R®)	30-60 min	2-3 hrs	6-8 hrs
	Velosulin **	30-60 min	2-3 hrs	2-3 hrs
Intermedia	NPH* (Humulin N®, Insulex N®, Novolin N®)	1-2 hrs	4-12 hrs	18-24 hrs
	NPL	2 hrs	4-2 hrs	18-24 hrs
Larga acción	Detemir (levemir®)	1-2 hrs	6-8 hrs	6-24 hrs+
	Glargina U 100(lantus®*, Bonglixan®*, Galactus®**)	1-2 hrs	Sin pico	20-24 hrs
	Glargina U 300(Toujeo ®)	3-4 hrs	No pico	30-36 hrs.
Premezclas	Degludec (Tresiba®)	2 hrs	25 hrs.	42 hrs.
	Humolin® 70/30, Humulin® 50/50 Novolin® 70/30 Insulex® 70/30 (NPH/Regular)	30 min	2-4 hrs	14-24 hrs
	Humalog mix®* 75/25,	15 min	.5-2.5 hrs	16-20 hrs

Humalog mix® 50/50 (NPL/Lispro)			
Ryzodeg® 70/30 (Degludec/Aspart)	15 min	Variable	25 hrs.
Novomix 30/50/70, Novolog** (NPA/Aspart)	10-15 min.	Variable	12 hrs

NPH= Neutral Protamine Hagedorm.

NPL= Neutral Protamine Lispro.

NPA = Neutral Protamine Aspart.

+ La duración de acción es dependiente de la dosis. A mayor dosis (>0,8unidad/kg) la media de acción es más larga y menos variable (22 a 23 horas).

*Insulinas disponibles en el Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

** Presentación no disponible en México.

Elección del esquema de insulina.

La evidencia del tratamiento óptimo con insulina en la DMT1 se basa principalmente en ensayos controlados aleatorios que aplican un diseño a diferentes grupos de individuos. Tales ensayos rinden resultados generales, pero no se pueden extraer efectos cruciales del tratamiento individual en la vida real. La necesidad de contar con diferentes insulinas radica en que dan mayor flexibilidad al tratamiento y permiten individualizar el manejo de los pacientes. Se ha demostrado que la combinación de insulinas semejando lo más posible a la secreción fisiológica pancreática permite llegar a metas de control disminuyendo riesgo de hipoglucemia y variabilidad glucémica. Hasta el momento no han logrado ser identificadas características que permitan diferenciar a qué grupo de pacientes le irá mejor con determinado tipo de insulina, por lo que pareciera que esta decisión estaría fundamentada en lograr las mejores concentraciones de HbA1c con el menor número de eventos de hipoglucemia (71).

Los avances tecnológicos en los sistemas de administración de insulina como la disponibilidad de agujas más cortas y angostas, o modificaciones en la geometría de la punta de la aguja, han reducido el nivel de incomodidad asociado con la auto inyección. En particular, la disponibilidad de plumas de insulina ha mejorado la precisión y la conveniencia de la auto inyección, así como a superar algunas de las barreras para iniciar la terapia con insulina, como la aceptación social, facilidad de uso, y miedo a la auto inyección. Las plumas de insulina también parecen ser dispositivos preferidos por los proveedores de atención médica (médicos, asistentes médicos, educadores en diabetes, enfermeras, farmacéuticos), debido a la facilidad de manejo y mayor precisión de la administración. Sin embargo, muchos pacientes aún

permanecen con una constante actitud negativa hacia el inicio de terapia de insulina tanto por mitos como por motivos reales como lo son las limitaciones físicas, el riesgo de hipoglucemia, la dependencia y el miedo a la inyección y la falta de disponibilidad de estos dispositivos en las instituciones públicas (72).

El páncreas artificial se encuentra aún fuera del alcance de la mayoría de los países. (16, 71). Aunque si hay empresas que lo ofrecen en México, solamente algunos seguros de gastos médicos lo autorizan a nivel privado. Debido a la dificultad en su manejo solo algunos especialistas lo manejan y las instituciones públicas no cuentan con este recurso en nuestro país.

Diferentes tipos de esquemas de insulina en DM1.

Insulina basal.

Las inyecciones matutinas proporcionan un ligero control de la glucosa postprandial así como los periodos entre comidas. Las inyecciones nocturnas proporcionan control basal nocturno, con administración a la hora de acostarse que reduce el riesgo de hipoglucemia, así como la hiperglucemia asociada con el fenómeno del amanecer. Una de sus limitantes es el riesgo de hipoglucemia del mediodía si el desayuno se retrasa, hiperglucemia con una ingesta excesiva de carbohidratos al mediodía y una hiperglucemia al finalizar la vida media de la insulina en la espera de la siguiente dosis(73).

Existen diversos estudios que han comparado a la insulina NPH con los análogos de insulina de larga acción, demostrando la superioridad de estos últimos en la reducción de hemoglobina glucosilada y menor cantidad de hipoglucemias con reducción de la severidad de las mismas [OR, 95% intervalo de confianza) OR 0.73 (0.60; 0.89) y OR 0.69 (0.55; 0.86), respectivamente; con $p < 0.01$]. Al comparar entre si los diferentes análogos de insulina llama la atención la menor ganancia de peso con insulina detemir, el cual es incluso menor al de insulina glargina, siendo esta última menor que con insulina NPH (68, 74). La insulina glargina U300 representa una mejor opción en precio en nuestro país (75). En nuestra institución solo se cuenta con insulina NPH y glargina tanto de patente como bioequivalente. En este momento, se considera a la insulina glargina U100 como el estándar de oro de las insulinas y es el fármaco contra el cual se hacen los estudios comparativos.

Insulina en bolos.

La insulina regular requiere que su administración sea hasta 30 minutos antes de las comidas lo cual es inconveniente para los pacientes que no se adhieren a horarios consistentes (30% al 70%)(76), por lo que se prefieren otros análogos que tienen un inicio más rápido cuando se trata a un paciente con DM1. Un metaanálisis de 1400 pacientes demostró que la insulina lispro reduce la frecuencia de eventos hipoglucémicos severos 25% en comparación con la insulina regular (77). Las insulinas lispro y aspart también mejoran el control de la hiperglucemia posprandial, con menor variabilidad glucémica en comparación con la insulina regular. Igualmente se ha mostrado un efecto más fisiológico de la insulina glulisina con respecto a la insulina regular (78). El beneficio en HbA1c con el uso de análogos de insulina acción rápida es pequeño (79, 80). Aun no es posible determinar cuál es el mejor análogo de insulina o qué beneficios presenta respecto a otros para determinado tipo de pacientes. En nuestra unidad CMN SXXI, continúa siendo más utilizada la insulina regular con respecto a la insulina lispro (que es con lo que se cuenta en nuestro cuadro básico), por la mayor disponibilidad del mismo para su uso, lo cual podría impactar en la calidad de tratamiento de los pacientes con DM1 de acuerdo a los consensos internacionales.

Regímenes de administración.

El primer paso de la estimación de un régimen de insulina para un paciente, es la determinación de la dosis total diaria, que en un esquema tradicional basal-bolo es proporcionada como 50-70% de insulina basal y 30-50% de bolo. Inicialmente, la mayoría de los pacientes requieren dosis bajas de 0.2 a 0.4 U/kg/día, la cual puede aumentar con el tiempo conforme la secreción de insulina endógena disminuye, por lo que finalmente se administran dosis de 0.5 a 1.0 U/kg/día.

Otros esquemas de administración de insulina son:

- Basal-bolo por múltiples inyecciones
- Basal-bolo en premezcla.
- Microinfusoras.
- Combinación con antidiabéticos orales.

En cuanto a la insulina basal, se administra durante la noche con el objetivo de disminuir la glucemia durante el fenómeno del amanecer. Sin embargo, hay estudios que determinan que la insulina basal puede ser igualmente eficaz cuando se administra por la mañana, por la tarde

o como una dosis dividida, lo que proporciona flexibilidad de dosificación y adherencia(81). Para pacientes insulinosensibles, dividir la insulina basal en dos veces al día puede reducir el riesgo de hipoglucemia que podría ocurrir con una sola dosis mayor. Cuando se cambia una insulina NPH a un análogo de acción prolongada, se disminuye generalmente la dosis un 20% para reducir el riesgo de hipoglucemia(73). Los médicos deben recordarles a los pacientes que los análogos de acción prolongada no se pueden mezclar con otras insulinas en bolo (salvo el caso de insulina degludec, que ya viene fabricada en premezcla con aspart).

Una opción para ajustar las dosis de insulina rápida es el conteo de carbohidratos, en la que se estima el contenido de carbohidratos de los alimentos y se usa un factor de 1 U de insulina por cada 15 g de carbohidratos consumido. Esto permite flexibilidad en la dieta, reduce la HbA1c en 0.7%, y la frecuencia de eventos hipoglucémicos graves(82), así como menor incidencia de cetoacidosis diabética(83). Algunos pacientes la encuentran compleja y tediosa, por lo que se usa en pacientes motivados con una escolaridad suficiente para entender los ajustes que debe hacer de acuerdo a la situación cambiante y que tengan capacidad de decisión(73, 84).

Riesgo del control intensivo de diabetes.

Aunque los ensayos clínicos demuestran que el control intensivo reduce las complicaciones crónicas, también tiene riesgos. La hipoglucemia se ha vuelto cada vez más problemática ahora que los pacientes sobreviven más tiempo con diabetes y las metas se han vuelto más estrictas. Además, los episodios frecuentes de hipoglucemia pueden llevar a la hipoglucemia asintomática, lo que conlleva riesgo de pérdida de la conciencia o crisis convulsivas. La hipoglucemia se ha asociado con la muerte en un 6% a 10% de los pacientes con DMT1, probablemente debido a arritmias(85). Los síntomas de hipoglucemia a menudo pueden restablecerse evitando niveles bajos de glucosa durante 2 a 3 semanas, lo que permite recuperación de ejes autonómicos.

El aumento de peso debido a una terapia intensiva es en promedio 4.5 kg en comparación con un tratamiento menos intensivo(47).

En el caso de la retinopatía diabética el mayor riesgo de progresión con tratamiento intensivo se presenta en aquellos pacientes con HbA1c mayor a 10%. Para prevenir el

deterioro de la retinopatía, una corrección gradual en HbA1c en un 2% por año es aceptable(73).

Se ha comentado que en pacientes recién diagnosticados, las premezclas son una mejor opción para alcanzar objetivos de HbA1c, sin impactar en la ganancia de peso(47, 86). La razón por la cual los análogos en este estudio disminuyeron las concentraciones de HbA1c en mayor medida que con inyecciones múltiples se desconoce, pero se implica a los factores psicosociales en el mismo, tales como el miedo a mayor cantidad de inyecciones y los horarios de trabajo. Pareciera ser que en pacientes con mayor tiempo de diabetes, no muestra mejoría en las concentraciones de HbA1c al comparar ambas insulinas, pero si en favor de los análogos de larga acción en disminuir la frecuencia de hipoglucemia(87). Sin embargo; también se ha comentado en algunos otros estudios que el hecho de cambiar de una premezcla a un análogo de acción lenta en esquema basal bolo mejora las concentraciones de HbA1c, esto refiriéndose a pacientes diabéticos de largo tiempo de evolución que se encontraban con un mal control de su diabetes con el uso de insulinas en premezcla, lo cual sugiere que podría ser mejor en esta población(88).

Todos los datos anteriormente presentados parecen determinar pequeñas diferencias entre elegir un determinado tipo de insulina frente a otro con el objetivo de lograr un mejor control glucémico con el menor riesgo de hipoglucemias (89), sin embargo no hay hasta el momento un algoritmo de tratamiento en nuestros pacientes considerando sus resultados.

Variabilidad asociada al esquema de insulina.

Varios estudios sugieren que la variabilidad glucémica puede jugar un papel independiente en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes (90).

Tampoco se sabe cuál opción ofrece la menor variabilidad glucémica, aunque se supone que los análogos de larga acción se asocian con una mayor reducción en la variabilidad glucémica en comparación con la insulina NPH al utilizarlos como insulina basal en un esquema intensivo(91). La mayoría de los estudios han sido realizados con insulina glargina vs. insulina NPH; sin embargo, existen algunos otros que comparan el uso de los diferentes análogos de insulina y sus resultados sugieren que la insulina lispro protamina y glargina son más efectivas que detemir para reducir la variabilidad glucémica y mejorar el control glucémico en pacientes con DMT1(92). Aún no hay datos con glargina U300 ni degludec.

CALIDAD DE VIDA.

Como la DMT1 es principalmente una condición de “autotratamiento”, los factores subjetivos como la carga que conlleva el auto monitoreo y el efecto de la enfermedad sobre el rol y el funcionamiento social son importantes, así como las limitaciones que causa la enfermedad. La calidad de vida relacionada con la diabetes (CDV) se define como una construcción multidimensional que incorpora la percepción subjetiva del bienestar físico, emocional y social del individuo, que incluye un componente cognitivo (satisfacción) y un componente emocional (felicidad) (93). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mide el bienestar de un individuo con respecto a la salud física, que incluye satisfacción con el estado actual y el tratamiento de la patología; el efecto de la condición en el funcionamiento físico, social y emocional; y qué tanto el paciente se ve afectado por los factores subjetivos (94). A medida que los regímenes de insulina intensivos se convierten en el tratamiento estándar, el impacto aumenta, por lo que los estudios recientes incluyen resultados de CVRS.

La terapia con insulina de cualquier tipo tiene el potencial de afectar la calidad de la vida tanto de manera negativa como positiva en cuanto a: agujas, el dolor al inyectarse, temor de hipoglucemia, el aumento de peso y el control glucémico. En un estudio con pacientes adolescentes se les dio la opción de cambiar la insulina de bolos por insulina lispro en bomba de infusión continua, resultando en control metabólico similar pero menos impacto negativo de la diabetes en la calidad de vida y menos preocupaciones (95, 96).

Una de las herramientas más utilizadas en esta área es el Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), el cual fue diseñado para medir la satisfacción con el tratamiento para enfermos con DMT1 y DMT2. El instrumento es apropiado para comparar diferentes regímenes terapéuticos. La versión corta del cuestionario (DTSQ-s) se utiliza para evaluar la satisfacción con el tratamiento para la DM y la frecuencia percibida de hiperglucemias e hipoglucemias en un momento determinado del tiempo. Un elevado porcentaje de pacientes obtienen las puntuaciones máximas, limitando la calidad del cuestionario para detectar mejoras en la satisfacción o distinguir entre grados de satisfacción de forma longitudinal, por lo que la versión alternativa (DTSQ-C) evalúa igualmente la satisfacción con el tratamiento, pero en forma de cambios percibidos respecto a un tratamiento previo. Se recomienda que se administren ambas(97, 98). Estos cuestionarios no han sido evaluados en la población mexicana, y mucho menos en pacientes con DMT1.

MANEJO ACTUAL DE LOS ADULTOS CON DMT1 EN MÉXICO Y EL MUNDO.

En México se ha incrementado la incidencia de DMT1 en los últimos años, sin embargo la información epidemiológica es escasa y basada en población infantil (99). Recientemente surgió la iniciativa de ampliar el Registro Nacional de Pacientes con Diabetes Tipo 1 (RENACED) a pacientes adultos, por lo que se espera que existan datos actualizados en nuestro país en un periodo corto de tiempo(100). De acuerdo a los resultados del RENACED, la mediana de HbA1c en nuestro país es de 8.5%, con dosis de insulina de 0.7 UI/kg y solo el 19% tiene una HbA1c < 7%, lo cual refleja el gran problema de control que se tiene actualmente para estos pacientes (100).

En nuestro país no existen guías de práctica clínica para el manejo de pacientes adultos con DMT1 y las generadas para niños y adolescentes recomiendan el tratamiento multidosis en todos los pacientes, además reportan que no hay diferencias entre insulinas basales e incluso con infusión continua. Igualmente recomiendan que el total de la insulina diaria administrada se tome entre 40-60% para insulina basal y el resto para insulina ultra rápida o regular en tiempos postprandiales. Sin embargo estos son puntos controversiales y aún están en estudio, ya que hay reportes de mejoría con dispositivos subcutáneos incluso en nuestro país y las dosis de insulina pueden tener una amplia variabilidad interpaciente o incluso para el mismo paciente(101).

Las guías de práctica clínica internacionales sugieren que el paciente pediátrico sea referido a endocrinología al cumplir la mayoría de edad; aunque la mayor parte de los médicos en todos los niveles no los refieren ya que asumen que el tratamiento debe equipararse al de cualquier otro paciente adulto con diabetes; sin embargo estos pacientes requieren visitas a otros especialistas, aún cuando se encuentre cumpliendo metas de tratamiento(102).

Las recomendaciones de grupos de transición a etapa adulta comentan la necesidad de dar seguimiento estrecho a estos pacientes debido a la alta tasa de pacientes que se pierden y la frecuente presencia de comorbilidades de la diabetes debido a la pérdida de control de la enfermedad durante la transición a la fase adulta. La formación de clínicas especializadas y la vigilancia permite que los pacientes en este periodo de transición mejoren el apego y los resultados finales. El estudio TrACeD brindó apoyo telefónico para incrementar el apego. A los 2 años se observó menor tasa de abandono de los servicios de salud (OR 0.1, 95% CI 0.1–0.2,

p=0.001) (103). A largo plazo se espera que las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus sean menores.

Diferencias entre población pediátrica y adulta.

Mayor riesgo de complicaciones: influye la pérdida de la supervisión de los padres y menor asistencia al médico, el trabajo o la escuela, consumo de alcohol, cambio en el nivel de actividad física, disminución de la motivación por el autocuidado, y diferentes patrones dietéticos. En el DCCT los pacientes de 13-17 años de edad tuvieron una tasa más alta de hipoglucemia severa en comparación a los adultos (104), reportándose en algunas series hipoglucemia hasta en un 8.8% de las noches (105). El monitoreo continuo de glucosa ha permitido la mejor adherencia al tratamiento, pero no se cuenta con él a nivel institucional.

Problemas psicosociales: sentirse desanimado y abrumado por el régimen de tratamiento, interacciones incómodas con familiares, amigos o compañeros de trabajo respecto a la diabetes, preocupaciones por la posibilidad de desarrollo de complicaciones graves, son algunas de las quejas de la población con DMT1. Parece ser que la ansiedad y depresión es más frecuente en esta población y esta última se ha vinculado a un control deficiente. En pacientes de 18 a 20 años, de un 15-33% reportan síntomas depresivos, comparado con el 23-35% de adultos emergentes (18-28 años de edad) (102). Las mujeres adolescentes y postadolescentes con diabetes tienen 2.4 veces más riesgo de desarrollar un trastorno alimentario que mujeres de la misma edad sin diabetes (106) y 30% de todas las mujeres que usan insulina padecen algún trastorno alimenticio relacionado al control de su peso (107).

Estas alteraciones se presentan justo en el momento en el cual los pacientes han caído entre el cambio de los servicios de salud de nivel pediátrico a nivel adulto (102). En el sistema de salud del IMSS, se presenta con frecuencia también el caso de la pérdida de seguimiento por que el seguro de los padres solamente cubre a los pacientes hasta los 25 años de edad si están estudiando y hasta los 18 si no. Esto obligaría a los pacientes a conseguir un empleo que incluyera seguridad social para continuar su tratamiento, sin embargo, esto no siempre es posible. Los cambios de domicilio también afectan el seguimiento de estos pacientes ya que no existe un criterio único para manejarlos.

Salud sexual y reproductiva: hay igual riesgo para embarazos no deseados y exposición a infecciones de transmisión sexual que en pacientes sin diabetes. Solamente 1 de cada 4

mujeres con diabetes entre 16 y 20 años son conscientes de los riesgos relacionados con la maternidad y los riesgos fetales en caso de no tener un buen control glucémico.

Toxicomanías: el alcohol empeora el control glucémico y es un factor de riesgo conocido para la hipoglucemia grave (108), mientras que el tabaquismo aumenta el riesgo cardiovascular y de microalbuminuria entre los adolescentes y adultos emergentes con diabetes (109).

Al momento del cambio a fase adulta, 10% de los pacientes con diabetes ya tiene microalbuminuria y otros factores de riesgo cardiovascular (102).

Problemas en el trabajo y productividad.

Se ha demostrado que la DMT1 genera dependencia de los servicios de salud para poder solventar los gastos. El inicio de la DMT1 antes de los 15 años, tiene un efecto negativo en el empleo y la percepción de ingresos en la vida adulta. La condición económica parece estar relacionada con el tiempo de duración de la DMT1, parece ser que no solo interfieren las condiciones relacionadas con el manejo de las complicaciones; sino con la dificultad de llevar un adecuado tratamiento durante las horas laborales. El ausentismo y reducción de la capacidad laboral es uno de los principales problemas y avanzan con las complicaciones de la diabetes (110). En nuestro país, no hay un registro acerca del impacto de la DMT1 en calidad de vida adulta, problemas laborales, etc.

Riesgo y costos de la discapacidad física en DM1.

La discapacidad se puede definir de varias maneras, incluida la dificultad en realizar actividades de la vida diaria (AVD), dificultades con actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD) y limitaciones en la movilidad. En 2004, se estimó que el costo directo a nivel mundial de todas las discapacidades era entre el 11% y el 69% de los ingresos totales y el costo de los gobiernos de los países de la Organización para la cooperación económica y el desarrollo representaron aproximadamente el 10% del gasto público. La carga económica anual asociada con el diagnóstico de diabetes en los Estados Unidos se estima que es de \$174 mil millones de dólares(111). Aproximadamente el 90%-95% de los casos diagnosticados son DMT2. La DMT1 comprende el restante 5%-10%, pero debido a que la aparición de DMT1 tiende a ocurrir en pacientes de menor edad, los pacientes con DMT1 tienen una mayor prevalencia de complicaciones que los pacientes con DMT2 de una edad similar. Aproximadamente \$ 14.9 billones de dólares se invierten en los pacientes diagnosticados como DMT1, incluidos los

costos médicos directos, los cuales corresponden a 10.5 mil millones en costos directos y los costos indirectos de \$ 4.4 mil millones. Los costos asociados con la DMT2 son de \$ 159.5 mil millones, incluidos los costos médicos de \$ 105.7 mil millones y costos indirectos de \$ 53.8 mil millones. La carga económica por caso de diabetes es mayor para DMT1 que para la DMT2, dadas las prevalencias de ambas enfermedades (112).

Un metaanálisis mostró que la diabetes aumentaba el riesgo de discapacidad motriz (15 estudios, OR 1.71, IC 95% 1.53-1.91; RR 1.51, IC 95% 1.38-1.64) y de discapacidad en las AVD (16 estudios; OR 1.82, 95% CI 1.63-2.04; RR 1.82, IC del 95% 1.40-2.36) (113). Ante estos datos podemos observar que se encuentra un aumento del 50 al 80% de riesgo de discapacidad en personas con diabetes en comparación con adultos sanos. Aunque, hay que tener en cuenta que dicha cifra puede variar dependiendo de la población en estudio. Lo interesante es que parece haber una interrelación entre la discapacidad en actividades de la vida diaria, actividades instrumentadas y la inmovilidad. Sin embargo, los estudios analizados en dicho metaanálisis incluyen pacientes de DMT1 y DMT2.

Los mecanismos más asociados son las citocinas inflamatorias a nivel sistémico, aunado a diversas multi patologías en esta población que finalmente resulta en discapacidad (114). La pérdida rápida de fuerza y músculo esquelético empeora con una mayor duración de la diabetes y el pobre control glucémico (115), sin embargo, los datos son contradictorios (113).

LA DOBLE DIABETES: RIESGOS METABÓLICOS AGREGADOS A LA DM1

La obesidad, particularmente la obesidad abdominal, se asocia con resistencia a la insulina sobre la utilización de glucosa periférica y la utilización de ácidos grasos, que a menudo conduce a la DMT2. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia e hiperglucemia asociadas, así como las adipocinas también pueden llevar a disfunción endotelial vascular, un perfil lipídico anormal, hipertensión e inflamación vascular, todo lo cual promueve el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (116). Se puede observar un perfil similar en individuos con obesidad abdominal que no tienen un exceso de peso corporal total.

La concurrencia de factores de riesgo metabólicos tanto para la DMT2 como para la ECV (obesidad abdominal, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión) sugirió la existencia de

un "síndrome metabólico" (SM) que se clasifica por el ATP III (adult panel treatment III) y su actualización de la AHA (American Heart Association) en (117):

1. Glucosa plasmática en ayuno ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o tratamiento farmacológico para hiperglucemia.
2. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura en hombres ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm.
3. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia.
4. Colesterol sérico de lipoproteína de alta densidad (HDL) < 40 mg/dL (1 mmol / L) en hombres y < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico hipercolesterolemia.
5. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico para hipertensión arterial.

El diagnóstico se establece con la presencia de 3 o más criterios. Los pacientes con DMT1 siempre cumplirían el de hiperglucemia. El SM tiene graves consecuencias cardiovasculares. Se han observado diversos componentes del SM en pacientes con DM1 por lo que en 1991 se introdujo termino doble diabetes (118). Algunos factores de riesgo son: los antecedentes heredofamiliares de DMT2, el aumento del IMC, la distribución central de la grasa corporal, el mayor requerimiento de insulina basal, un patrón de dislipidemia con hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, una edad mayor, el tiempo de diagnóstico y el tabaquismo (119). Existen diversos estudios que se han enfocado a conocer la prevalencia del SM en los pacientes con DMT1, la cual varía debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados. Hay evidencia de una mayor respuesta inflamatoria en este grupo de pacientes, con una mayor producción de citocinas proinflamatorias a diferencia de pacientes con DMT1 que no cursan con características de síndrome metabólico (120). En nuestro centro, existe un estudio representativo donde se observó que una población de 130 pacientes con DMT1 el 47% tenían dislipidemia, el 23% padecían hipoalfalipoproteinemia, el 11%, hipertrigliceridemia aislada y el 13%, ambas enfermedades. El 64% de los pacientes tuvieron colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) elevado y el 21% fueron hipertensos. De acuerdo con la clasificación de la AHA/NHLBI, el 37.5 y el 14% de los pacientes tuvieron SM utilizando tres o cuatro criterios respectivamente. En el caso de la NCEP:ATPIII, el 25 y el 11.5% tuvieron SM con tres o cuatro criterios diagnósticos (119).

Determinación de resistencia a la insulina, como componente del síndrome metabólico.

Si bien la resistencia a la insulina (RI) es una característica importante presente dentro del síndrome metabólico, su determinación resulta en ocasiones difícil de llevar a cabo ya que no se puede medir directamente la insulina en un paciente que usa insulina exógena. El clamp de hiperinsulinemia-euglucemia es el método aceptado para la medición de sensibilidad a la insulina; sin embargo, no es práctico para su uso en la práctica clínica. La tasa estimada de eliminación de glucosa (eGDR, por sus siglas en inglés) es una herramienta clínica validada para estimar la sensibilidad a la insulina en la DMT1. Se puede calcular usando medidas clínicas de rutina: HbA1c, presencia de hipertensión sistémica, y la circunferencia de cintura (121). El eGDR muestra una buena correlación de la resistencia a la insulina medida por el clamp euglucémico y ha sido validado para la estimación de la sensibilidad a la insulina en individuos con DMT1. Hasta la fecha, estudios que examinan el uso de eGDR como una medida de RI en la DMT1 han dejado de lado las diferencias que pueden existir entre las diferentes etnias (122, 123).

El cálculo del eGDR se realiza de la siguiente manera:

1. $eGDR = 21.158 + (-0.09 \times CC) + (-3.407 \times HAS) + (-.551 \times HbA1c)$
2. $eGDR = 24.31 - (12.22 \times RCC) - (3.29 \times HAS) + (-.57 \times HbA1c)$

En esta fórmula CC representa la circunferencia de cadera, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica (presente 1, negada 0), HbA1c: Valores de hemoglobina glucosilada medido en porcentaje, RCC: Relación Cintura-Cadera.

Un valor menor de eGDR se asocia con mayor resistencia a la insulina, por lo cual un mayor riesgo de presentar complicaciones de la diabetes (120, 123). Igualmente se ha demostrado que los niveles de eGDR, son menores en pacientes con SM.

En la población mexicana con DMT1 se ha visto que un nivel de eGDR debajo 7.32 mg/kg/min muestra un 80% de sensibilidad y 66% de especificidad para el diagnóstico de SM, con un área bajo la curva de 0.743 (IC 95% 0,648-0,839) ($p < 0,001$) (120).

En cuanto a la Relación cintura cadera, se ha visto reconocido como un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad coronaria, funcionando como un predictor de resistencia a la insulina (121).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica autoinmune que genera discapacidad en pacientes jóvenes. Sin tratamientos adecuados, genera un gran costo a las instituciones (44, 124, 125). Existen diversas alternativas para el paciente con DMT1, pero pocos estudios en pacientes adultos con enfermedad de larga evolución.

El esquema de inyecciones múltiples diarias (IMD) con insulina basal de acción prolongada más inyecciones de insulina de acción rápida para el control de la glucemia posprandial (56) se considera una buena alternativa comparada con el manejo tradicional, sin embargo puede generar menos apego, más hipoglucemias y aun así no lograr un control adecuado. No existen estudios que evalúen la superioridad de un esquema sobre otro en la población mexicana en la cual además existen limitantes de recursos y datos de síndrome metabólico.

JUSTIFICACIÓN

La clínica de diabetes del hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS atiende a pacientes cuya diabetes haya iniciado antes de los 30 años, la mayoría de los cuales son de DMT1. Al ser un hospital de referencia, se reciben casos de larga evolución con múltiples comorbilidades y mal control. Actualmente no existe evidencia sobre la mejor estrategia de manejo de esta población que presenta además datos de síndrome metabólico, una ascendencia mestiza y se encuentra en etapa laboral.

Pregunta de investigación

¿Cuáles serán los requerimientos de insulina por kilogramo de peso de los pacientes mexicanos adultos con DMT1 de larga evolución que utilizan un esquema basal bolo con insulina glargina + análogo de acción rápida en comparación con pacientes con insulina humana y premezcla para lograr las mismas concentraciones de hemoglobina glucosilada?

Hipótesis

Los pacientes mexicanos adultos con DMT1 de larga evolución que utilizan un esquema basal bolo con insulina glargina + análogo de acción rápida tendrán un 10% menos de requerimiento de insulina/día/kilogramo de peso, comparado con pacientes con insulina humana o insulina premezcla para lograr el mismo nivel de HbA1c (81, 88, 126).

OBJETIVOS

a) **Objetivo general**

- Evaluar la dosis requerida de insulina por día por kilogramo de peso al comparar el esquema basal bolo con insulina glargina + análogo de acción rápida contra el esquema de insulina humana y premezcla.

b) **Objetivos secundarios**

- Comparar si los pacientes que utilizan la misma dosis de insulina por kilogramo de peso por día en esquema diferente tienen con mayor frecuencia HbA1c en metas.
- Conocer la satisfacción de los pacientes de acuerdo al tipo de tratamiento utilizando el Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para la Diabetes Mellitus DTSQ-s.
- Determinar si hay características clínicas o bioquímicas que predigan una mejor respuesta a un tipo de esquema sobre otro.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, analítico, bidireccional

Población de estudio:

- **Universo de estudio:** pacientes con DMT1 pertenecientes a la clínica de “Diabetes tipo 1” del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- **Periodo de estudio:** de Marzo del 2012 a Marzo del 2018
- **Lugar de estudio:** México, Distrito Federal.

Procedimientos

- 1) Se identificó a aquellos pacientes con DMT1 que hayan ingresado a nuestra clínica durante el periodo Marzo del 2013 a Marzo del 2018.
- 2) Los pacientes que se invitaron a participar recibieron la carta de consentimiento informado y la firmaron si aceptaban participar (*Anexo 1*).
- 3) Los pacientes que ingresaron a la clínica durante el periodo de recolección de datos o que se les indicó un cambio de esquema por los médicos tratantes, contestaron en ese

momento la encuesta de satisfacción sobre el tratamiento que tuvieron hasta el momento. (Anexo 2).

- 4) Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DMT1, de la hoja de registro que se actualiza durante la consulta de la Clínica de DMT1 (Anexo 3).
- 5) Se registró la Hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno en la consulta inicial y a los 3 meses después del cambio de tratamiento. Los pacientes que realizaron este cambio de esquema durante el periodo de recolección de datos, contestaron el cuestionario de satisfacción a los 3 meses o antes si se suspendió el esquema antes de este tiempo.
- 6) Los laboratorios fueron procesados de manera rutinaria en el Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los estudios solicitados previamente y los que se realizaron durante el periodo de captura de datos no fueron solicitados por los investigadores. Se analizaron los resultados de los estudios solicitados de manera normal durante la atención habitual de estos pacientes a requerimiento de los médicos tratantes. No se solicitaron estudios, visitas ni intervenciones adicionales para los pacientes que decidieron participar.
- 7) Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS, los resultados que resultaron limítrofes para la significancia estadística, se revisaron con el programa STATA, antes de referirlos como verídicos.

Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años.
2. Con capacidad para otorgar consentimiento informado y para contestar cuestionario de satisfacción de tratamiento cuando aplique.
3. Diagnóstico de DMT1 por más de 5 años, utilizando como método diagnóstico glucosa en ayuno, curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gr en 2 horas o hemoglobina glucosilada y para clasificar como DMT1 una concentración baja de péptido C, con un corte de <0.95 ng/ml y/o la evidencia de otras enfermedades autoinmunes, ya que no se cuenta con anticuerpos anti GAD o IA2 en la institución.
4. Pacientes que cambiaron previamente de esquema de tratamiento:
 - a. Con seguimiento regular en la consulta externa (asistencia a sus tres últimas citas en el último año).
 - b. Con resultados de hemoglobina glucosilada antes del cambio de esquema y a los tres meses de tratamiento.

- c. En caso de que hayan suspendido el nuevo esquema, que exista registro del tiempo y causa de la suspensión
5. Pacientes de nuevo ingreso durante el periodo de recolección de datos
- a. Se incluyo solo a los pacientes que cambien de esquema durante el periodo de evaluación del protocolo.
 - b. Que cuenten con estudios de laboratorio completos antes del cambio de esquema.
 - c. Que acudan a evaluación con laboratorios de control completos a los 3 meses de realizado el cambio.
 - d. Que contesten cuestionario de satisfacción antes del cambio y a los 3 meses o antes si se suspendiera el nuevo esquema por cualquier causa.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de DMT2, diabetes gestacional, por medicamentos o por cirugía pancreática y otros tipos de diabetes confirmados.
2. Pacientes que no firmaron consentimiento informado o que no tengan la autonomía para hacerlo.
3. Pacientes que estuvieron siendo evaluados simultáneamente por otro endocrinólogo, internista o clínica de diabetes en donde el esquema pudiera ser modificado antes de recolectar los datos.
4. Pacientes en los que se ha comentado o demostrado falta de apego al tratamiento por causas propias del paciente.
5. Pacientes que estuvieran consumiendo medicamentos que modifiquen la sensibilidad a la insulina durante el periodo de cambio de esquema de tratamiento (como esteroides, inmunosupresores, etc).
6. Pacientes embarazadas al momento del cambio de esquema.
7. Pacientes hospitalizados o con infecciones o procesos inflamatorios sistémicos activos al momento del cambio de esquema de insulina.
8. Pacientes con enfermedades concomitantes no controladas que puedan modificar la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina glucosilada en los últimos 3 meses previos al cambio de esquema (como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, VIH o hepatitis activa sin tratamiento o con inicio de tratamiento, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de

medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, insuficiencia hepática o cardíaca o renal sin tratamiento estable, cirugía reciente no ambulatoria, evento isquémico a cualquier nivel).

Criterios de eliminación

1. Pacientes que perdieron el seguimiento en la clínica de diabetes durante el periodo de recolección de datos.
2. Pacientes que retiraron consentimiento informado.
3. Pacientes con enfermedades concomitantes no controladas que puedan modificar la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina durante los primeros tres meses del mismo (como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, VIH o hepatitis activa sin tratamiento o con inicio de tratamiento, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, insuficiencia hepática o cardíaca o renal sin tratamiento estable, cirugía reciente no ambulatoria, evento isquémico a cualquier nivel).
4. Pacientes que fallecieron por causas distintas a la diabetes o sus complicaciones durante los primeros tres meses después del cambio de esquema.
5. Pacientes de nuevo ingreso que resultaron embarazadas durante el periodo de los primeros tres meses dentro del cambio de esquema de insulina.

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra necesario para que el estudio alcance un poder del 80% con un nivel de confianza del 95%. Considerando que se busca una disminución de por lo menos el 10% de los requerimientos de insulina una vez que se haya realizado el cambio de esquema; se utilizó la fórmula:

$$N = \frac{z^2 pq}{e^2}$$

Dado que hay una población límite de pacientes en seguimiento de 250 y utilizando los siguientes parámetros:

$z = 1.96$ (nivel de confianza del 95%)

$p = 0.05$

$q = 0.90$ ($1 - p$)

$e =$ error aceptado del 5%

El tamaño de la muestra (N) fue de 90 pacientes. El estudio final resultó en 58 expedientes completos, con una mediana de 0.71 U/kg para los esquemas de glargina con $n=39$ y DE 0.21 vs 0.97 U/kg para los esquemas de NPH con $n= 11$, DE 0.34 y un IC 95% el poder de la muestra fue de 68.7%

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presentaron criterios de elegibilidad.

Variable dependiente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Dosis de insulina requerida por kilo por día	Continua Cuantitativa	Unidades de insulina por kilo por día a los 3 meses del tratamiento	Unidades de insulina por kilo por día a los 3 meses del tratamiento	U/kg/día	Reportada en el expediente o identificación oficial

Variables independientes

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Tipo de esquema de insulina	Categorica Cualitativa	Tipo de esquema de insulina indicado	Tipo de insulina con el que el paciente inicia o acude por primera vez a la clínica	Tradicional (insulina basal con o sin insulina rápida máximo 2 aplicaciones al día) Esquema basal bolo (insulina basal con 3 o más aplicaciones al día)	Reportada en el expediente o identificación oficial

Otras variables de interés.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Antecedentes familiares de enfermedades metabólicas	Cualitativa. Nominal.	Familiares con alguna enfermedad metabólica.	Familiares con alguna enfermedad metabólica.	DM/HAS/Dislipidemia/obesidad-/ cáncer/ cardiopatía	Expediente clínico
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	Cualitativa. Nominal.	Familiares con alguna enfermedad metabólica.	Familiares con alguna enfermedad metabólica.	Nombre de la enfermedad autoinmune	Expediente clínico
Enfermedades concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio, en este caso Diabetes Mellitus tipo1.	Nombre de la enfermedad presente	Expediente clínico
Complicaciones por diabetes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, oftálmica.	Expediente clínico.
Edad	Continua Categorica Independiente Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente o identificación oficial
Género	Categorica Independiente Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente o identificación oficial
Tiempo de	Cuantitativa.	Es el tiempo de	Número de años	Años	Hoja de

diagnóstico de diabetes	Discreto. Independiente	conocerse con dicha patología	referido por el paciente		recolección de datos.
Tiempo que estuvo en metas	Cuantitativa. Discreto Independiente.	Tiempo en el cual se mantuvo dentro de parámetros definidos como control.	Tiempo en años, de encontrarse en control	años	Expediente clínico.
Dieta por nutriólogo	Cuantitativa. Continua.	Numero de Kilocalorías/día	Numero de Kilocalorías/día asignadas por el nutriólogo (a).	Numero de Kilocalorías/día.	Expediente clínico.
Actividad física	Cuantitativa. Continua.	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto energético.	Tipo de ejercicio realizado y tiempo que en horas que se realiza al día.	Tipo de ejercicio y número de horas realizadas al día.	Expediente clínico.
Toxicomanías	Cualitativa. Nominal.	Proceso en el que se origina dependencia física y psicológica de una sustancia.	Tipo de sustancia a la que se es adicto.	Nombre de la sustancia a la que se es adicto.	Expediente clínico.
IMC basal	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² en el momento previo al tratamiento	kg/m ²	Expediente clínico
IMC seguimiento	Cuantitativa Discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² a los 3 meses de seguimiento	kg/m ²	Expediente clínico
Péptido C	Cuantitativa Continua	Cadena de aminoácidos, que conecta las cadenas A y B de la proinsulina,	Concentración del péptido C medida durante el seguimiento	ng/mL	Reporte de laboratorio en expediente

		liberándose en cantidades equimolares con la insulina	de los pacientes.		clínico
Deficiencia de Vitamina D	Cuantitativa Continua	Determinación de Vitamina D en punción venosa.	Determinación de Vitamina D en punción venosa.	Concentraciones de 25-OH vitamina D < 30 ng/dL en ayuno	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
Deficiencia de Vitamina B12	Cuantitativa Continua	Determinación de Vitamina B12 en punción venosa.	Determinación de Vitamina B12 en punción venosa.	Concentraciones de vitamina B12 <150 pg/mL en ayuno sin toma de suplementos	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
Hipertensión	Cualitativa. Categorica. Dicotomica.	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la JNC	Si/No.	Expediente clínico
Mediana de Glucosa en ayuno basal	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de Glucosa en ayuno seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa a los 3 meses de tratamiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de glucosas postprandiales al inicio	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosas por punción venosa posterior a las comidas principales	Determinación de glucosas por punción venosa posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales. Se realiza al inicio del estudio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Mediana de glucosas postprandiales a	Cuantitativa	Determinación de glucosa en ayuno por	Determinación de glucosas por punción venosa	mg/dL	Reporte de laboratorio en

los 3 meses	Continua	punción venosa	posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales. Se realiza posterior a 3 meses del estudio		expediente clínico
Requerimientos basales de Insulina / kg de peso	Cuantitativa Continua	Cantidad de insulina requerida por Kg de peso del paciente para mantener determinadas concentraciones de glucemia.	Número de Unidades de insulina requeridas en relación al peso del paciente.	U/kg	Expediente clínico
Requerimientos de insulina /kg a los 3 meses de tratamiento	Cuantitativa Continua	Cantidad de insulina requerida por Kg de peso del paciente para mantener determinadas concentraciones de glucemia a los 3 meses del seguimiento.	Número de Unidades de insulina requeridas en relación al peso del paciente, a los 3 meses de seguimiento.	U/kg	Expediente clínico
HbA1c a los 3 meses	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c medida a los 3 meses de cambio de esquema de insulina	Concentración de HbA1c medida a los 3 meses de cambio de esquema de insulina	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
HbA1c al inicio	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c medida previo al cambio del tratamiento de insulina	Concentración de HbA1c medida previo al cambio del tratamiento de insulina	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
TA al inicio	Continua Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos	mmHg	Expediente clínico

		sanguíneos.	sanguíneos, al inicio del protocolo de estudio.		
TA al final	Continua Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, posterior a los 3 meses del cambio de esquema de insulina.	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, posterior a los 3 meses del cambio de esquema de insulina.	mmHg	Expediente clínico
Colesterol total basal	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol total central en ayuno	Determinación de colesterol total central en ayuno por muestra venosa en laboratorio al momento del ingreso a la clínica	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol total seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol total central en ayuno	Determinación de colesterol total central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de tratamiento con metformina	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol HDL basal	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol HDL central en ayuno	Determinación de colesterol HDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a tratamiento
Colesterol HDL seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol HDL central en ayuno	Determinación de colesterol HDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico posterior a

			los 3 meses de seguimiento		tratamiento
Colesterol LDL	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol LDL central en ayuno	Determinación de colesterol LDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a tratamiento
Colesterol LDL seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol LDL central en ayuno	Determinación de colesterol LDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de seguimiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico posterior a tratamiento
Triglicéridos basal	Cuantitativa Continua	Determinación de triglicéridos en ayuno	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico posterior a tratamiento
Triglicéridos seguimiento	Cuantitativa Continua	Determinación de triglicéridos en ayuno	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de seguimiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico posterior a tratamiento
Tipo de insulina basal al inicio	Cualitativa Nominal	Nombre del tipo de insulina utilizada.	Nombre del tipo de insulina utilizada previo al cambio de medicamento.	Nombre de la insulina	Expediente clínico
Tipo de insulina basal al seguimiento	Cualitativa Nominal	Nombre del tipo de insulina utilizada.	Nombre del tipo de insulina utilizada previo al cambio de medicamento.	Nombre de la insulina	Expediente Clínico
Tipo de insulina rápida al inicio	Cualitativa	Nombre del tipo de insulina	Nombre del tipo de insulina utilizada previo	Nombre de la insulina	Expediente Clínico

	Nominal	utilizada.	al cambio de medicamento.		
Tipo de insulina rápida al seguimiento	Cualitativa. Nominal.	Nombre del tipo de insulina utilizada.	Nombre del tipo de insulina utilizada, posterior a 3 meses de seguimiento.	Nombre de la insulina.	Expediente Clínico
Motivo de cambio de esquema	Cualitativa.	Razón por la que se decide un cambio en el esquema de tratamiento	Razón por la que se decide un cambio en el esquema de tratamiento	Falta de control con esquema previo/ preferencia del paciente / efectos adversos con esquema previo	Expediente Clínico
Continuo con esquema por lo menos 3 meses	Cualitativa. Categorica. Dicotomica	Mantener un determinado esquema de tratamiento.	Mantener un determinado esquema de tratamiento por lo menos 3 meses.	Si/no	Expediente Clínico
Motivo de suspensión de esquema	Cualitativa.	Razón por la que se decide suspender un esquema de tratamiento	Razón por la que se decide suspender un esquema de tratamiento	Falta de control con esquema/ preferencia del paciente / efectos adversos con esquema	Expediente Clínico
Depuración de creatinina	Cuantitativa Continua	Determinación de Depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs.	Determinación de Depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs		Reporte de laboratorio en expediente clínico.
Hipotiroidismo	Cualitativa. Categorica. Dicotomica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.	Antecedente de enfermedad tiroidea diagnosticada por médico, mediante un perfil tiroideo.	Si/No	Expediente Clínico

Medicamentos concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Medicamentos asociados al tratamiento de la diabetes, los cuales son para patologías diferentes a la misma.	Presencia de medicamento para las comorbilidades que presenta el paciente.	Nombre y dosis del medicamento utilizado.	Expediente clínico.
Presencia de infecciones o procesos inflamatorios importantes	Cualitativa. Nominal	Antecedente de infección o proceso inflamatorio,	Antecedente de infección o proceso inflamatorio al momento de la evaluación.	Nombre de la infección o proceso inflamatorio	Expediente Clínico

ASPECTOS ÉTICOS

- Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud, el presente estudio no confiere ningún tipo de riesgo a los participantes.
- Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: los pacientes no se beneficiaron de forma directa del estudio. Su utilidad radicó en demostrar que los pacientes que fueron seleccionados con los criterios anteriores tienen diferencias significativas al cambiar de esquema de insulina.
- Confidencialidad: los pacientes tienen asegurada la confidencialidad de los datos ya que la hoja de datos se mantendrá de manera segura por los investigadores sin acceso a personas ajenas a la investigación. Los registros y bases de datos se realizaron solo con un número identificador.
- Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado: los pacientes recibieron el consentimiento en la sala de espera de la consulta habitual de la clínica de endocrinología. Se les dió tiempo para lectura y preguntas antes de firmarlo y se solicitó a testigos firmar el consentimiento.
- Financiamiento: no se solicitó financiamiento para este estudio.
- Ya que los investigadores no movilizaran tejidos ni muestras biológicas no se requirió un procedimiento de bioseguridad.

RESULTADOS.

Se obtuvieron registros de 58 pacientes, de los cuales el 69% eran mujeres con una mediana de edad de 36 años (RIC 28-43 años).

Dentro de los antecedentes familiares obtenidos el 30.8% tenían autoinmunidad familiar, el 73.2% reportaron por lo menos un familiar con diabetes. Se registró la edad de inicio de diabetes en 5 de las madres de los pacientes y en 7 de los padres. La mediana de edad en la que se presentó la diabetes en las madres de los pacientes fue de 55 años (51-64), en los padres fue de 60 años (55-64). Solo en un caso se registró inicio de diabetes en un padre a los 35 años de edad. Se registró diabetes en otros familiares directos en el 45.1% de los casos. El 79.6% de los pacientes tenían familiares con hipertensión, 19.6% con dislipidemia y 34.7% con obesidad. Un 14% tenían familiares con cardiopatía y el 52.9% con cáncer.

En cuanto a los antecedentes personales, el 56.1% de los pacientes tenían evidencia de autoinmunidad. El 87.5% de los pacientes con autoinmunidad tenían hipotiroidismo; se encontró hipotiroidismo asociado a enfermedad de Addison en 2 casos y a síndrome de sobreposición y hepatitis en otro caso. De los pacientes sin enfermedad tiroidea, un paciente tenía vitiligo, otra enfermedad de Graves y otra más artritis reumatoide. El 26.3% de los pacientes padecía hipertensión arterial sistémica esencial y el 45.6% dislipidemia. Tres pacientes tuvieron cardiopatía, uno registrado como isquémica, otro como cardiopatía diabética y otro más sin datos adicionales. Solo un paciente tuvo diagnóstico de neoplasia (Linfoma No Hodgkin). Solamente el 56.9% de los pacientes tuvo un peso normal, mientras que el 32.8% tenían sobrepeso y el 10.3% obesidad.

Historial de evolución y manejo de diabetes en los pacientes evaluados

Respecto al historial de la diabetes, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 13 años (RIC 9.5-17.3) y el tiempo de evolución con diabetes fue de 23 años (15-31). Al diagnóstico, la mediana de glucosa fue de 500 mg/dL (400- 678), todos los pacientes fueron detectados en una crisis hiperglucémica, ninguno de manera pre-clínica.

Solamente el 66.7% de los pacientes logró llegar a metas de control en algún momento de su historia. Tardaron en llegar a las metas alrededor de 3 meses (0- 18 meses) y se mantuvieron en metas de control por poco tiempo, con mediana de 2.5 años (0-7.8 años).

Solamente en 31% de los pacientes hubo registros nutricionales antes de ingresar a la clínica de diabetes y de estos pacientes el 77.8% fue evaluado en algún momento por una nutrióloga en otra unidad. El apego a la dieta en los pacientes evaluados es alto y se reportó en aproximadamente el 80% (79-90%). Los pacientes que no tuvieron buen apego reportaron que les era difícil cumplir con horarios, la dificultad para cumplir con los alimentos requeridos, la monotonía o hiporexia.

De manera similar, solo hubo datos de apoyo con dieta dirigida por nutriólogo en el 41% de los pacientes. De los cuales, el 78.1% fue valorado por el equipo de nutrición previamente. Los pacientes evaluados tienen un apego de 80% (70-85%). Los pacientes que no se apegan a la dieta refieren motivos similares: horarios, dificultad para seguir la dieta e hiporexia.

Se obtuvieron datos sobre actividad física en el 50% de los pacientes, de ellos, el 86.2% hicieron ejercicio alguna vez en su vida. Estos pacientes registraron actividad promedio de 45 minutos los 7 días de la semana (Rangos de 30- 70 minutos). La mayoría con ejercicio aeróbico de manera exclusiva (84%) y combinado aeróbico con resistencia en 16%. Al momento del estudio, solo el 40.7% de los pacientes estaba haciendo ejercicio de manera regular.

El tipo de tratamiento se describe en la Tabla 2. Se aprecia que el esquema más frecuente antes del cambio era el esquema intensivo y que un 12.1% de los pacientes no tenía insulina.

Tabla 2. Tipo de esquema de tratamiento inicial.

	Frecuencia (n)	Porcentaje
Intensivo (3 inyecciones)	13	46.4
Convencional (2 inyecciones)	5	17.9
Insulina basal e hipoglucemiante	3	10.7
Hipoglucemiantes orales solos	7	25.0
Total	28	100.0

Estudios de laboratorio y antropometría al momento de la evaluación inicial.

Al calcular las medianas de los parámetros bioquímicos y clínicos de la población completa se aprecia que la mayoría de los pacientes tenían una presión arterial normal, con tensión arterial sistólica de 110 mmHg (100 – 110 mmHg), tensión arterial diastólica de 70

mmHg (70 – 80 mmHg), colesterol total en rangos normales en 185 mg/dl (con rangos entre 158 y 214 mg/dl), con c-LDL en metas de 88 mg/dL (79-129 mg/dL), c-HDL de 55 mg/dl (47-71 mg/dL) y triglicéridos de 100 mg/dL (74 – 129 mg/dL); sin embargo la hemoglobina glucosilada fue de 8.9% (7.9-10.3%). La mediana del IMC fue de 24.5 kg/m² (22.2 – 27.1 kg/m²).

Al desglosar los datos, el 93.1% tenía presión arterial sistólica en 130/80 mmHg o menos, el 66.7% tenía colesterol total < 200 mg/dL, el 57.1% tenían LDL < 100 mg/dL, el 76.7% tenía triglicéridos < 150 mg/dL y solamente el 8.6% de los pacientes tenía Hemoglobina glucosilada menor a 7%, el 22.4% menor a 7.5% y el 34.5% menor a 8%. El 92.3% de los hombres tenía HDL arriba de 40 mg/dL y solo el 68% tenían HDL > 50 mg/dL. Si consideramos estos 8 factores para determinar que un paciente está cumpliendo metas de control ninguno de los pacientes está en metas. Los pacientes cumplen máximo 6 de los requisitos de control de diabetes (Figura 2).

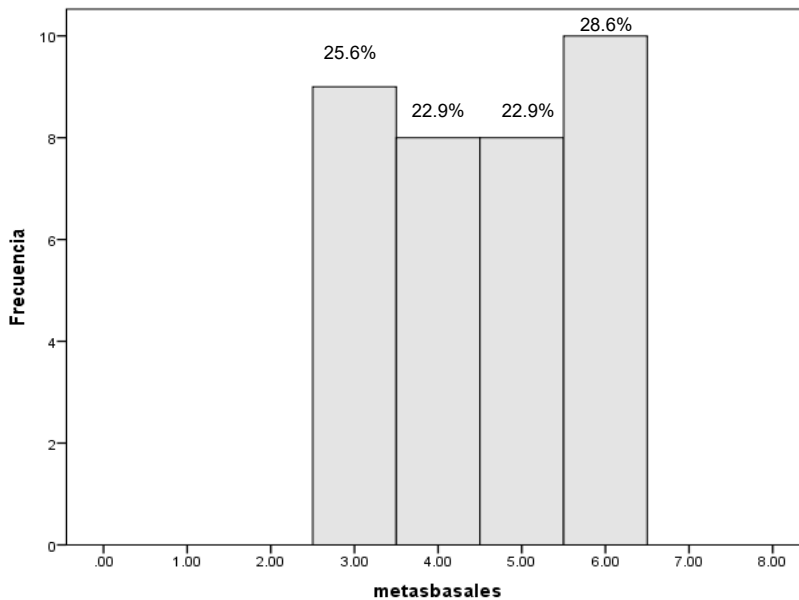


Figura 2. Criterios de buen control metabólico. En la figura se observa que los pacientes con DMT1 solo cumplen con 3 – 6 metas de control, los cuales corresponden a solo 35 pacientes.

La hemoglobina total fue de 14.4 g/dL (12.5-15.7 g/dL), hematócrito 43% (37-46 %), la glucosa en ayuno fue de 113 mg/dL (83-201 mg/dL, 58% en metas), ácido úrico 4.3 mg/dL (3.6-5.3 mg/dL), Vitamina D 18.4 ng/mL (13.4-24.6 ng/mL, solo el 6% en rangos normales), el péptido C fue de 0.4 ng/mL (0.01-0.2 ng/mL, solo uno normal), vitamina B12 446 pg/mL (301-

660 pg/mL, 11.1% con niveles bajos), calcio 9.1 mg/dL (8.8-9.4 mg/dL). El 29.3% tenía algún grado de anemia.

El 33.3% tenía algún grado de insuficiencia renal, pero solo dos pacientes estaban en diálisis y 4 eran post transplantados renales. El 37.7% fumaba, el 30.4% tenía neuropatía diabética, el 40% retinopatía, y el 5.3% había tenido algún evento cardiovascular previo. El 5.2% tenía alguna amputación.

La mediana de dosis total de insulina era de 46 unidades (35-58 unidades) con una mediana 0.77 U/kg (0.56-0.97 U/kg). El 22.8% de los pacientes usaba más de una unidad por kilo de peso. Los tipos de insulinas utilizadas en la primera evaluación tanto de insulina basal como de rápida y al momento del cambio se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Tipos de insulina al inicio del estudio

Tipo de insulina	Frecuencia	Porcentaje
Basales		
Glargina	23	39.7
NPH	30	51.7
Degludec	2	3.4
Lispro protamina	1	1.7
Lispro infusora	2	3.4
Prandiales		
Rápida	17	29.3
Lispro	28	48.3
Aspart	1	1.7
No tenía	12	20.7

El 12.1% estaba usando metformina, un paciente tenía saxagliptina, ninguno usaba pioglitazona ni glibenclamida.

Las variables registradas antes y después del cambio de esquema de insulina, de registran en la tabla 4, remarcando las de significancia estadística entre previo y posterior al cambio de esquema.

Tabla 4. Variables registradas antes y después del cambio de esquema de insulina.

	Basal	3 meses*	p
IMC, kg/m²	24.5	24.6 (22-27.2)	0.332
TAS, mmHg	110	110 (100-120)	0.856
TAD, mmHg	70	70 (70-80)	0.965
CT, mg/dL	185	171 (150-198)	0.001
c-LDL, mg/dL	88	87 (74-107)	0.023
c-HDL, mg/dL	54.5	54.5 (43-66)	0.307
Triglicéridos, mg/dL	100	106 (75-155)	0.212
HbA1c, %	8.9	8.4 (7.7-9.5)	0.024
Porcentaje con HbA1c < 7%	8.6	10.3	0.006
Insulina, U/kg	0.77	0.73 (0.56-0.87)	0.713
Hipoglucemias por mes, #	2.5 (0-12)	3 (1-6)	0.551
Uso de insulina glargina, %	39.7	70.2	0.207
Uso de insulina lispro, %	48.3	85.7	0.036

* Las variables se presentan como medias (rangos intercuartílicos) o porcentajes. En sombreado se muestran las variables que presentaron significancia estadística, con respecto al cambio de esquema de insulina en el grupo total.

Los pacientes que lograron llegar a HbA1c < 7% a los 3 meses tenían una menor HbA1c basal (6.75% vs 9.05%, p= 0.007), tenían menor cantidad de unidades por kilo de peso (0.48 vs 0.79 U/kg, p=0.004) y concluyeron también con una dosis menor de unidades por kilo de peso (0.54 U/kg en los que si llegaron a meta vs 0.76 U/kg de los que no, p=0.004).

Al considerar las combinaciones de insulinas empleadas en cada grupo se aprecia que la mayoría se encontraba con una sola insulina o combinaciones con NPH, lo cual no corresponde con los lineamientos internacionales para estos pacientes. (Ver tabla 5).

En cuanto a las cifras de Hemoglobina glucosilada, en la figura 2 y 3 se aprecia la distribución de las mismas previas y posterior al cambio de esquema de insulina, de acuerdo al tipo de esquema utilizado por los pacientes.

Tabla 5. Esquema de insulina inicial y al cambio a los 3 meses

Tipo de Esquema	Inicial		Cambio a los 3 meses	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Solo una insulina	11	19.0	9	15.8
Glargina + lispro	7	12.1	33	57.9
Glargina + otras rápidas	8	13.8	4	7.0
NPH + lispro	18	31.0	7	12.3
NPH + otras rápidas	9	15.5	2	3.5
Otras combinaciones	5	8.6	2	3.5

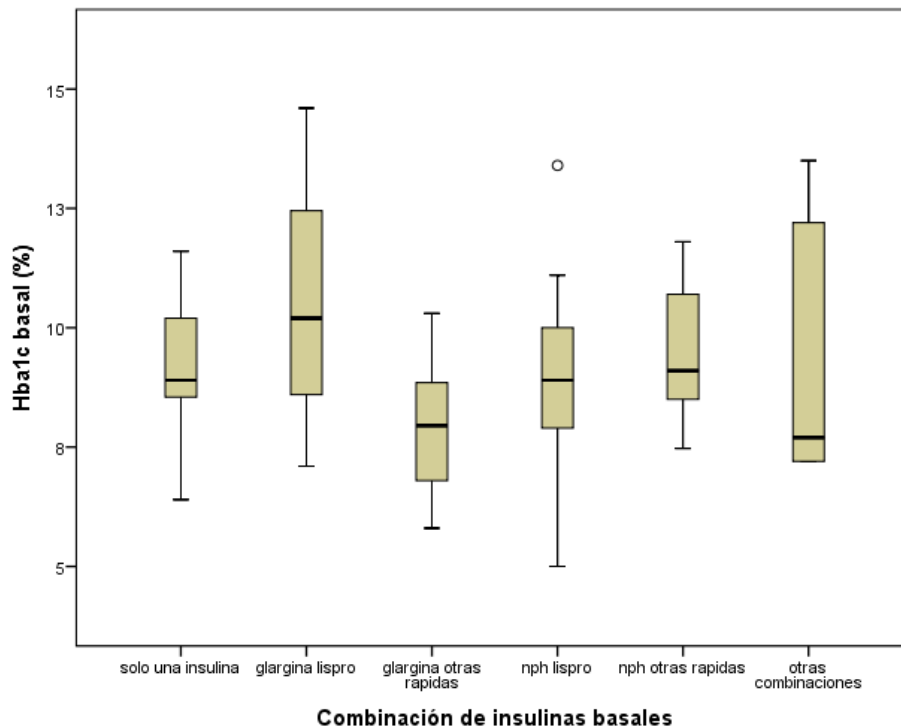


Figura 2.- Porcentaje de hemoglobina glucosilada de acuerdo al tipo de esquema de tratamiento inicial. En la figura se muestra la mediana y los rangos intercuartílicos de la HbA1c dependiendo del tipo de insulina basales.

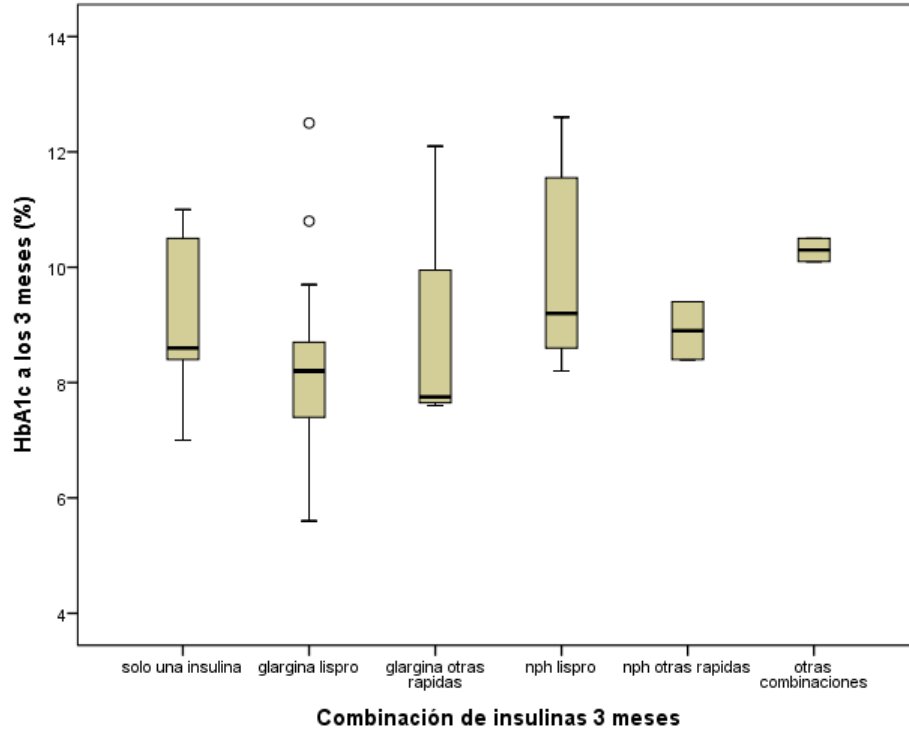


Figura 3.- Porcentaje de hemoglobina glucosilada de acuerdo al tipo de esquema después del cambio (3 meses). En la figura se muestra la mediana y los rangos intercuartílicos de la HbA1c dependiendo del tipo de insulina después del cambio.

Los pacientes que quedaron en el grupo de NPH lispro son los que tuvieron la mayor reducción de HbA1c, colesterol y LDL. La NPH con otras insulinas rápidas tuvieron también mayor reducción de triglicéridos e IMC (Figura 4, 5 y 6). La combinación con glargina y lispro tuvo mejor efecto en HDL. Los pacientes que tuvieron insulina NPH también reportaron una reducción en el número de hipoglucemias, mientras que los de glargina reportaron una tendencia a la alta (Figura 7), sin embargo ninguno de los parámetros tuvo una p significativa excepto en la hemoglobina glucosilada (Tabla 6).

Tabla 6. Cambios en los parámetros principales de acuerdo a la combinación de insulina posterior al cambio de esquema (3 meses).

Combinación de insulinas 3 meses		Cambio HbA1c	Cambio colesterol	Cambio LDL	Cambio HDL	Cambio Triglicéridos	Cambio IMC	Hipoglucemia
Una insulina (n=9)	25	-1.75	-76.75	-19.00	-5.00	-68.50	-.45	2
	50	-.80	-10.00	-12.00	-4.00	17.50	.00	2
	75	.60	-9.25	.	.	88.50	.95	2
Glargina con lispro (n=33)	25	-1.30	-35.00	-17.42	-13.25	-31.25	-.50	-10
	50	-.20	-12.00	-1.00	-5.50	3.50	.00	0
	75	.50	5.00	11.00	1.77	32.25	.85	2
Glargina con otras rápidas (n=4)	25	-2.37	12.00	-29.00	19.00	-10.00	-.30	2
	50	-.60	31.00	-29.00	19.00	13.00	.75	2
	75	2.15	.	-29.00	19.00	.	.97	2
NPH con lispro (n=7)	25	-1.70	-46.75	-74.00	-13.00	-3.50	.10	-8
	50	-1.00	-38.00	-45.00	-.50	21.00	.20	-4
	75	.20	-10.75	-37.75	27.50	64.50	.60	.
NPH con otras rápidas (n=2)	25	-1.10	-30.00		5.00	-484.0	-2.70	-4
	50	-.35	-30.00		5.00	-484.00	-1.35	-4
	75	.	-30.00		5.00	-484.00	.	-4
Otras combinaciones (n=2)	25	-3.50	-28.00	-5.00	6.00	29.00	-1.20	-2
	50	-1.55	-7.50	-5.00	6.00	44.50	-.25	-2
	75	.	.	-5.00	6.00	.	.	-2
p		0.046*	0.784	0.100	0.419	0.495	0.508	0.121

* Los resultados se presentan como percentilas 25, 50 y 75%. Los datos que resultaron con significancia estadística mostrados en color amarillo fueron obtenidos con SPSS, siendo verificados con STATA, no encontrando diferencias significativas entre las combinaciones de insulina.

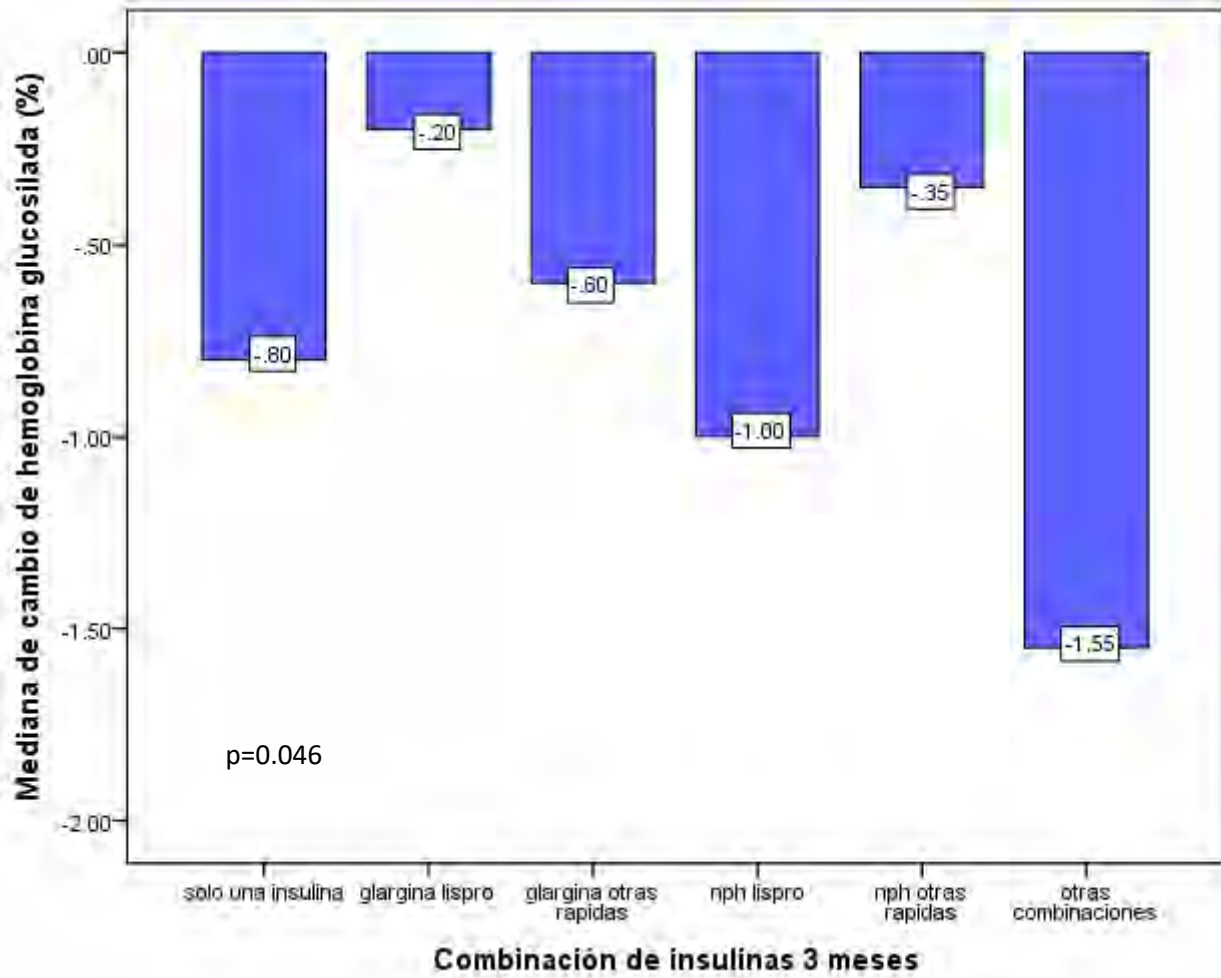


Figura 4.- Medianas de cambio de hemoglobina glucosilada a los 3 meses de la evaluación.

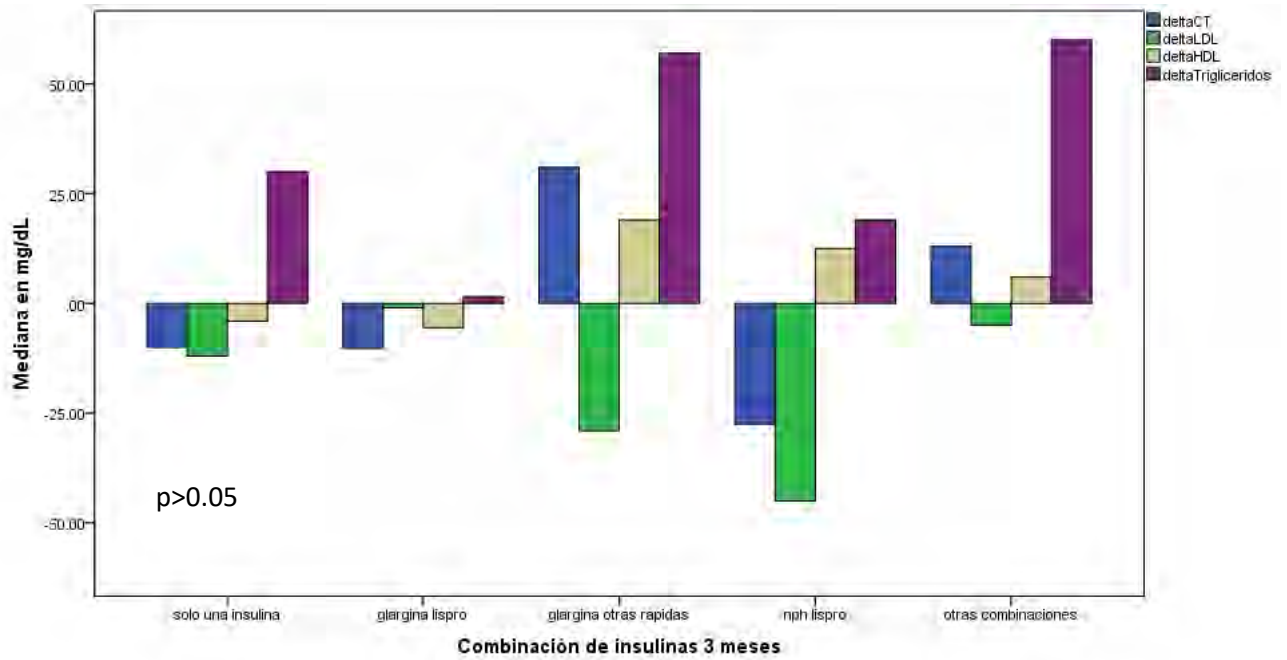


Figura 5.-Mediana del cambio de parámetros en el perfil de lípidos según cada esquema de insulina a los 3 meses después del cambio de insulina. Se aprecia que en la mayoría de los esquemas hubo un incremento en los triglicéridos y una reducción en c-LDL. El colesterol total y c-HDL tuvo cambios discordantes entre cada esquema.

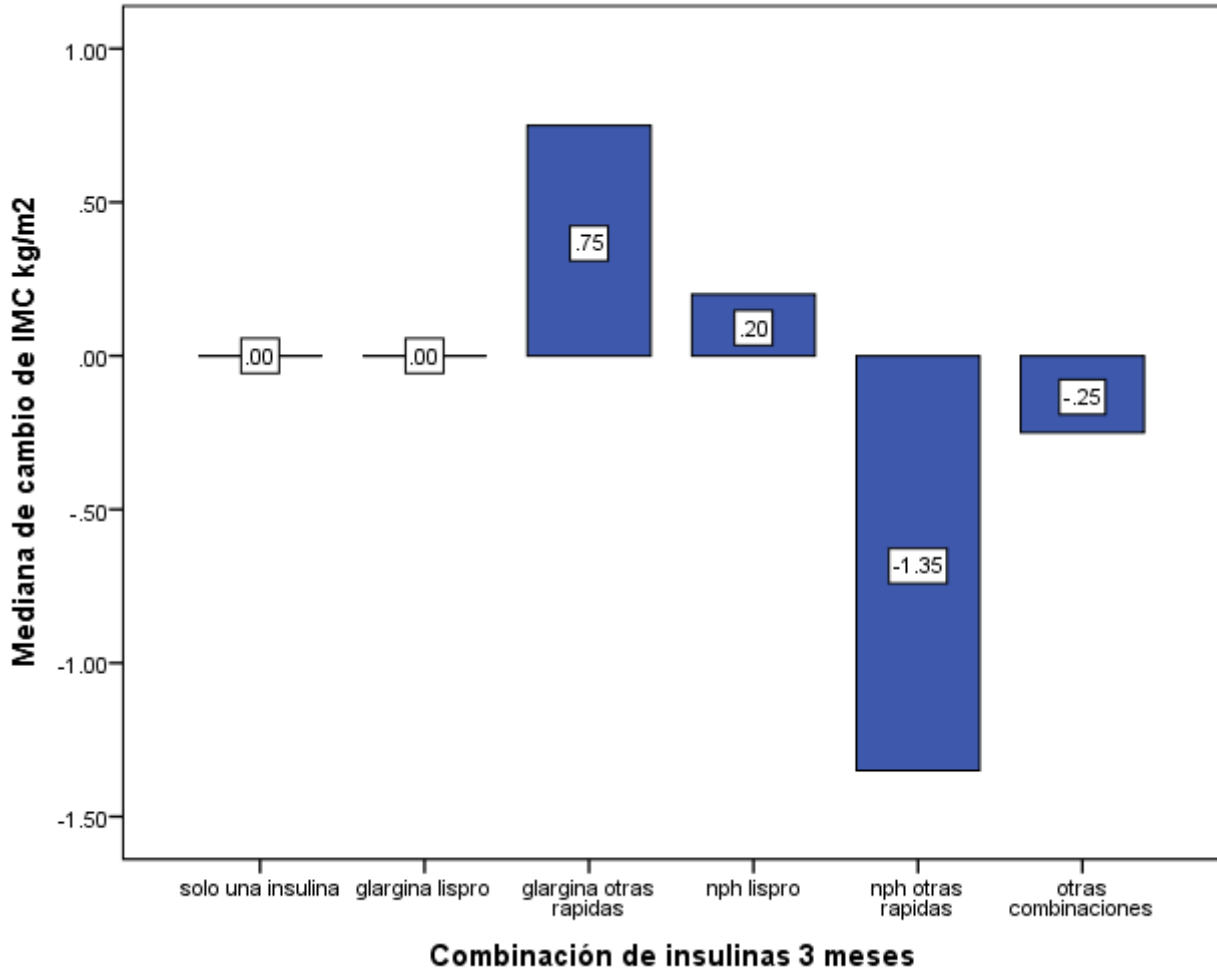


Figura 6.- Mediana de cambio de IMC después del cambio de esquema de insulina, dividido de acuerdo a la combinación de insulinas que tenían a los 3 meses. Se aprecia que la NPH con insulina rápida u otras insulinas tuvo una mayor reducción; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.

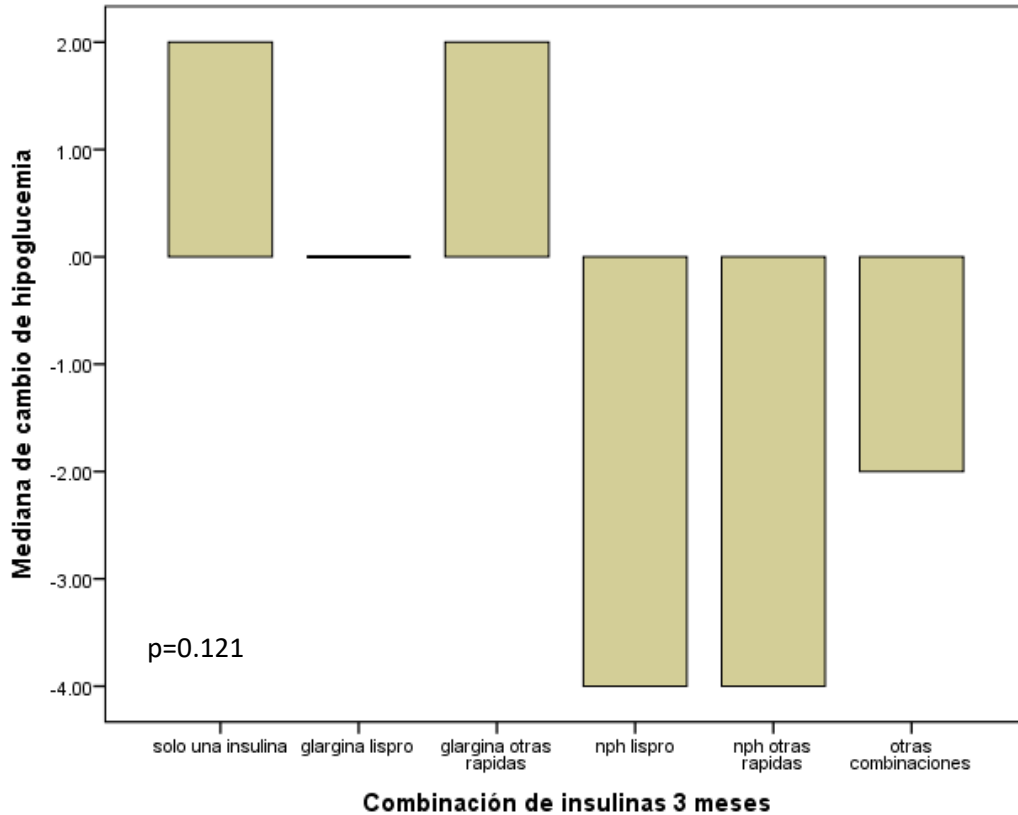


Figura 7.- Mediana de hipoglucemia al cambio de insulina.

Valoración de requerimientos de insulina.

En la siguiente tabla se encuentran los cambios que se hicieron de esquemas individuales. Se aprecia que en la mayor parte de los casos se intensificó el esquema, sin embargo, en algunos casos si se pasó de una combinación de insulinas a una sola, estos son pacientes que se encontraban sobreinsulinizados.

En gris se marca el cambio que se realizó con mayor frecuencia en cada grupo. En la mayor parte de los casos se cambió hacia un esquema intensivo de glargina con bolos de lispro. En los pacientes que ya tenían este esquema, el cambio más frecuente fue hacia NPH con lispro.

Tabla 7.- Comparación de los esquemas de insulina, previo al cambio y posterior a los 3 meses, de acuerdo a unidades/kg/día y tipo de cambio más prevalente.

Combinación de insulina basal (mediana de UI/Kg)	Combinación a los 3 meses	n	Porcentaje	U/kg (mediana)
Solo una insulina 0.62 UI/kg	Solo una insulina	3	27.3	0.75
	Glargina con lispro	7	63.6	0.70
	NPH con lispro	1	9.1	0.73
Glargina con Lispro 0.72 UI/kg	Solo una insulina	1	14.3	0.33
	Glargina U 300 con lispro	1	14.3	0.56
	Glargina con otras rápidas	1	14.3	0.56
	NPH con lispro	3	42.9	0.94
	Otras combinaciones	1	14.3	0.87
Glargina con otras rápidas 0.89 UI/kg	Solo una insulina	2	25.0	0.53
	Glargina con lispro	5	62.5	0.74
	NPH con otras rápidas	1	12.5	1.32
NPH con lispro 0.97 UI/kg	Solo una insulina	1	5.9	0.57
	Glargina con lispro	14	82.4	0.71
	NPH con otras rápidas	1	5.9	0.94
	Otras combinaciones	1	5.9	0.86
NPH con otras rápidas 1.11 UI/kg	Solo una insulina	2	22.2	0.65
	Glargina lispro	2	22.2	0.77
	Glargina con otras rápidas	3	33.3	0.73
	NPH con lispro	2	22.2	1.33
Otras combinaciones 0.75 UI/kg	Glargina con lispro	4	80.0	0.56
	NPH con lispro	1	20.0	1.15

Los resultados de los cambios de insulina muestran que:

- 1) Los casos en los que se optó por una sola insulina disminuyeron importantemente la cantidad de unidades por kilo de peso requeridas. Estos pacientes estaban sobreinsulinizados.
- 2) Los esquemas de glargina que mantienen glargina no tienen cambios significativos en requerimientos por kilo de peso.
- 3) Los esquemas de glargina que cambian a NPH incrementan el requerimiento de insulina por kilo de peso, llegando a más de 1 UI/kg que se consideraría ya un requerimiento alto.

- 4) Los esquemas de NPH que cambian por glargina disminuyen los requerimientos de unidades de insulina por kilo de peso.

Al comparar las unidades que utilizaban los pacientes entre los esquemas con glargina versus NPH encontramos que hay una diferencia significativa entre el número de unidades que utilizaban tanto antes como después del ajuste. Al inicio del estudio los esquemas de insulina glargina utilizaban menos unidades por kilogramo de peso con 0.77 UI/kg (0.54-0.93) vs los esquemas con NPH 0.97 U/kg (0.72-1.25) con una $p=0.040$. A los 3 meses el comportamiento fue igual con 0.71 (0.54-0.79) de glargina vs 0.94 (0.78-1.32) de NPH, $p=0.002$ (Tabla 8).

Tabla 8.- Comparación de los esquemas de insulina, previo al cambio y posterior a los 3 meses, de acuerdo a unidades/kg/día.

Tipo de esquema a los 3 meses	Unidades por kilo que usaba al inicio	Unidades por kilo que usaba al final	P
Solo una insulina	0.62 (0.49-0.78)	0.60 (0.43-0.71)	0.213
Glargina + lispro	0.72 (0.53-0.92)	0.71 (0.53-0.81)	0.829
Glargina + otras rápidas	0.89 (0.69-1.02)	0.73 (0.60-0.77)	0.465
NPH + lispro	0.97 (0.67-1.37)	0.96 (0.78-1.4)	0.128
NPH+ otras rápidas	1.11 (0.97-1.11)	1.13 (0.94-1.13)	0.655
Otras combinaciones	0.75 (0.57-0.75)	0.87 (0.86-0.87)	0.655
Esquemas con glargina	0.77 (0.54-0.93)	0.71 (0.54-0.79)	0.301
Esquemas con NPH	0.97 (0.72-1.25)	0.94 (0.78-1.32)	0.247

Resultados de calidad de vida.

Se recolectaron datos de 110 pacientes que asistieron a la clínica de diabetes entre junio de 2017 y junio 2018, de los cuales el 34% eran hombres y 66% mujeres, la mediana de edad fue de 36 años (rangos intercuartiles [RIC] 27-48). La mediana de escolaridad fue de 13 años (12-17) y tenían 18 años con diagnóstico de diabetes (10-26). El 76.9% eran pacientes con diabetes tipo 1, el resto tenían otro tipo de diabetes (incluyendo MODY o LADA).

La mediana de unidades de insulina basal fue de 36 por día, y 9 unidades de insulina rápida, con una mediana de 45.5 unidades totales por día (34-60). La mediana de inyecciones por día fue de 3 (2-4). El 63.3% de los pacientes estaba usando insulina glargina al momento del cuestionario, el 24.8% insulina intermedia o NPH, 6.4% microinfusora y un 2.7% estaban usando insulinas premezcladas rápida y basal con protamina.

Adicionalmente los pacientes tienen indicados fármacos orales por diabetes y otras patologías, la mediana de píldoras por día fue de 3 (1-6).

Procedimiento de uso del cuestionario.

Se realizó una primera etapa de pilotaje en la que se preguntó a 10 endocrinólogos si consideraban que el cuestionario preguntaba elementos importantes de calidad de vida en diabetes y se podía comprender, los cuales dieron respuesta afirmativa en todos los casos. Se aplicó el cuestionario a 10 pacientes con diabetes en los cuales el cuestionario se descargó del artículo original y se contestó sin agregar instrucciones adicionales. Se detectó que los pacientes daban resultados más altos al tener que escribir su nombre completo y que debido a la estructura del texto había pacientes contestando de manera equivocada. Un paciente contestó todas las preguntas solamente subrayando las palabras "muy satisfecho" o "nada satisfecho" en lugar de marcar una calificación del cero al 6, en otro caso un paciente cometió el error con una pregunta, por lo que se decidió modificar el cuestionario, agregando solamente iniciales sin nombre completo y delimitando el espacio para contestar las preguntas con números del 0 al 6. Se solicitó en el mismo cuestionario indicar la información basal faltante. Con estas modificaciones se logró que los pacientes contestaran la mayor parte de las preguntas de manera adecuada. Ver Figura 8 y 9.

Se analizaron resultados de todos los cuestionarios para evaluar las preguntas que tuvieron mayor problema para contestarse y los resultados incompletos o mal contestados fueron eliminados de los resultados finales.

CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES MELLITUS. DTSQ-S

Las siguientes preguntas están relacionadas con el **TRATAMIENTO** de su Diabetes Mellitus (comprimidos) y su experiencia en estas últimas semanas. Por favor, conteste a cada pregunta, haciendo un círculo en el número según lo considere. Siendo el número 6 el máximo valor y el número 0 el de menor valor según cada escala.

1. ¿En qué medida está usted satisfecho/a con su tratamiento actual?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?

La mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 Nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?

La mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 Nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento resulta práctico/cómodo?

Muy cómodo/práctico 6 5 4 3 2 1 0 Muy incómodo /impráctico

5. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento es flexible?

Muy flexible 6 5 4 3 2 1 0 Muy inflexible

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su Diabetes?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una Diabetes similar a la suya?

Sí recomendaría el tratamiento 6 5 4 3 2 1 0 No recomendaría el tratamiento sin duda alguna en absoluto

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Muy insatisfecho

Figura 8. Formato original del cuestionario de calidad de vida en donde se encontraron dificultades para la lectura del formato por parte de los pacientes.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE SIGLO XXI IMSS
CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES MELLITUS. DTSQ-5

Las siguientes preguntas están relacionadas con el TRATAMIENTO de su Diabetes Mellitus y su experiencia en estas últimas semanas. Por favor, conteste a cada pregunta, haciendo un círculo en el número según lo considere. Siendo el número 6 el máximo valor y el número 0 el de menor valor según cada escala. Los Datos son confidenciales y no afectarán su atención en el centro, por lo que le pedimos conteste con la mayor honestidad.

Iniciales de su nombre: _____ Sexo: masculino o femenino Edad: _____
Último año de la escuela que cursó: _____ Años con diabetes: _____
¿Cuántas pastillas toma en el día para todas sus enfermedades?: _____

1. ¿En qué medida está usted satisfecho/a con su tratamiento actual?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?

La mayoría del tiempo

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?

La mayoría del tiempo

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento resulta práctico/cómodo?

Muy cómodo/práctico

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy incómodo /impráctico

5. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento es flexible?

Muy flexible

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy inflexible

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su Diabetes?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una Diabetes similar a la suya?

Sí recomendaría el tratamiento

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 No recomendaría el tratamiento sin duda alguna en absoluto

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

Para llenar por el médico

Insulina basal (tipo y dosis):

Insulina rápida (tipo y dosis):

Número de inyecciones por día:

Figura 9. Formato modificado en donde se dieron espacios y recuadros especiales para contestar, así como la posibilidad de indicar otros datos relevantes del paciente.

El cuestionario ha sido criticado por la forma en la que se aplican las preguntas 2 y 3 respecto al resto de las preguntas. En la mayoría de las preguntas una calificación de 6 puntos refleja una alta calificación y por lo tanto una mejor calidad de vida y el 0 es una baja calidad de vida. Sin embargo la disposición de las preguntas 2 y 3 daría una alta calificación a los eventos adversos “inaceptables” de hiper e hipoglucemia frecuente, es decir, estarían calificados al revés. Por esta razón muchos autores eliminan estas dos preguntas del análisis general dejando un punto de corte de 30 de 36 puntos calificando las preguntas 1,4,5,6,7 y 8. Calificando las preguntas 2 y 3 por separado. Los investigadores consideraron la posibilidad de que estas preguntas se calificaran del 0 al 6 en vez del 6 al 0 y considerarlas dentro de la evaluación completa.

Resultados del cuestionario

Al final se obtuvieron respuestas en todas las preguntas en 105 pacientes. Eliminando los casos que se llegaron a captar de manera repetida (n= 5).

La primera pregunta “¿En qué medida está usted satisfecho/a con su tratamiento actual?”, en la cual hubo 2 personas que no lo contestaron. Los 103 pacientes que si contestaron tuvieron una mediana de 5 puntos (5-6).

La segunda pregunta “¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?” fue respondida por 104 pacientes con una mediana de 3 puntos (2-4) En la tercera pregunta “Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?”, hubo 103 respuestas las cuales tuvieron una mediana de 3 puntos (1-4).

La cuarta pregunta “Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento resulta práctico/cómodo?” tuvo 103 respuestas con una mediana de 5 puntos (4-5).

La pregunta 5 “Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento es flexible?” tuvo 103 respuestas con mediana de 5 puntos (4-6).

En la sexta pregunta “¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su Diabetes?” la mediana de las 103 respuestas obtenidas fue de 5 puntos (4-6).

La pregunta 7 “¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una Diabetes similar a la suya?” tuvo 103 respuestas con mediana de 6 puntos (5-6).

Por último, la pregunta 8 “¿Hasta qué punto estaría satisfecho de continuar con su tratamiento actual?” fue respondida por 102 pacientes con mediana de 6 puntos (5-6).

Al final, se evaluaron 100 cuestionarios una vez eliminados los casos repetidos y los cuestionarios en donde había por lo menos una calificación faltante. En la figura 10, se aprecian las calificaciones obtenidas en el cuestionario.

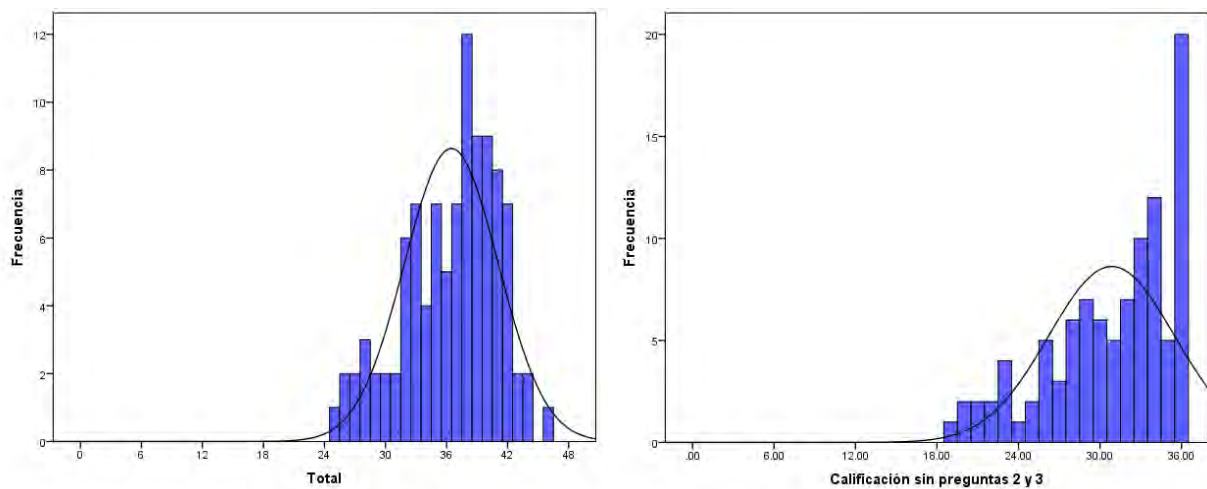


Figura 10. Histograma de las calificaciones del cuestionario. Del lado izquierdo se encuentran las calificaciones usando todas las preguntas calificadas como indica el cuestionario original. A la derecha eliminando las preguntas 2 y 3 que se consideran confusas en la calificación. Las escalas del eje de las x van del 0 a la calificación máxima posible con las preguntas incluidas. Se aprecia un cambio importante en la distribución de las calificaciones.

Los pacientes evaluados, no presentaban características de significancia estadística en cuanto a años de escolaridad, edad o sexo, mas si en la cantidad de años con diabetes, sin tomar en cuenta significancia en cuanto al número de inyecciones o eventos de hipoglucemia (Tabla 9).

Tabla 9.- Características de los pacientes evaluados por baja o alta calidad de vida. En los resultados observados no se incluyeron las preguntas 2 y 3.

Variable	Baja Calidad de vida <30 puntos (n=35)	Alta Calidad de vida ≥ 30 puntos (n=65)	p
Género femenino	64.7%	65.6%	0.982
Edad	34 (23-44)	37 (31-50)	0.093
Años de escolaridad	13 (12-17)	13 (12-17)	0.955
Años con diabetes	14 (9-21)	21 (12-26)	0.032
Más de 10 años con diabetes	70%	87.5%	0.340
Mas de 20 años con diabetes	25.7%	50.8%	0.020
Pregunta 1: satisfecho con tratamiento actual	4 (3-5)	6 (5-6)	<0.001
Pregunta 2: hiperglucemia	4 (3-5)	3 (2-4)	0.008
Pregunta 3: hipoglucemia	2 (1-3)	3 (1-4)	0.668
Pregunta 4: tratamiento práctico o cómodo	4 (3-5)	6 (5-6)	<0.001
Pregunta 5: tratamiento flexible	4 (2-5)	6 (5-6)	<0.001
Pregunta 6: conocimiento de enfermedad	5 (4-5)	6 (5-6)	<0.001
Pregunta7: recomendaría tratamiento	5 (4-5)	6 (6-6)	<0.001
Pregunta 8: continuaría tratamiento	5 (4-5)	6 (6-6)	<0.001
Calificación con todas las preguntas	32 (29-34)	39 (38-41)	<0.001
Calificación con 6 preguntas	26 (23-28)	34 (32-36)	<0.001
Unidades basales	36 (30-56)	34 (27-48)	0.232
Unidades rápidas	9 (5-19)	8 (4-15)	0.394
Unidades total	51 (33-65)	45 (34-60)	0.384
Numero de inyecciones	3 (2-4)	3 (2-4)	0.176
Numero de pastillas	3 (2-7)	3 (1-7)	0.673
Glargina como basal vs otras	70%	81.3%	0.644
Lispro en bolos vs otros	100%	77%	0.521

*En gris se marcan las variables que tuvieron diferencia significativa.

Considerando calificar las preguntas dos y tres de manera inversa, con el 0 como el peor valor posible y el 6 como el mejor, se obtiene una mediana de 38 puntos (34 – 41 puntos), similar al valor total con las preguntas como en el cuestionario original 37.5 puntos (33 – 40 puntos).

Las gráficas de caja y bigote muestran que la distribución de puntos por cada pregunta es bastante parecida con ambas maneras de calificar (Figura 11).

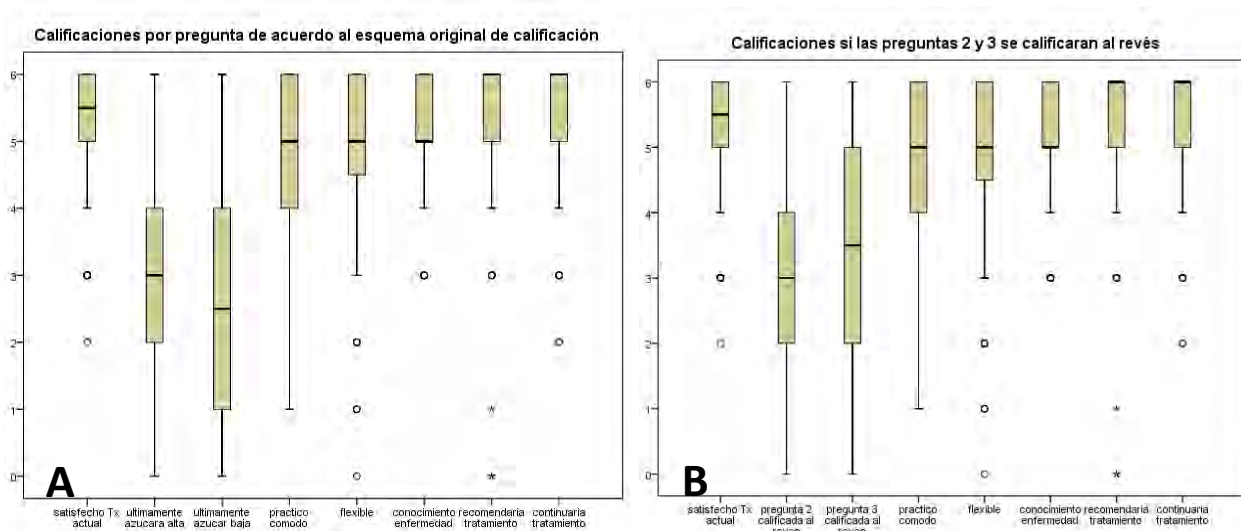


Figura 11.- Panel A) Calificaciones por pregunta de acuerdo al esquema original de evaluación, tomando en cuenta la suma de cada uno de los puntajes. Panel B) Calificaciones por pregunta de acuerdo al esquema original de evaluación, calificando a la inversa las preguntas 2 y 3.

Si separamos a los grupos en baja y alta calidad de vida tomando en cuenta solo estas 6 preguntas vemos que el comportamiento es distinto frente al resto de las preguntas. Las hipo e hiperglucemias siguen siendo calificadas como los puntos más problemáticos en ambos grupos y de hecho en el grupo con más alta calidad de vida, ambas son calificadas como motivo de baja calidad de vida, pero las otras preguntas tienen una calificación mucho mayor, mientras que en los pacientes con baja calidad de vida la peor calificada es la hipoglucemia solamente (Figura 12 y 13).

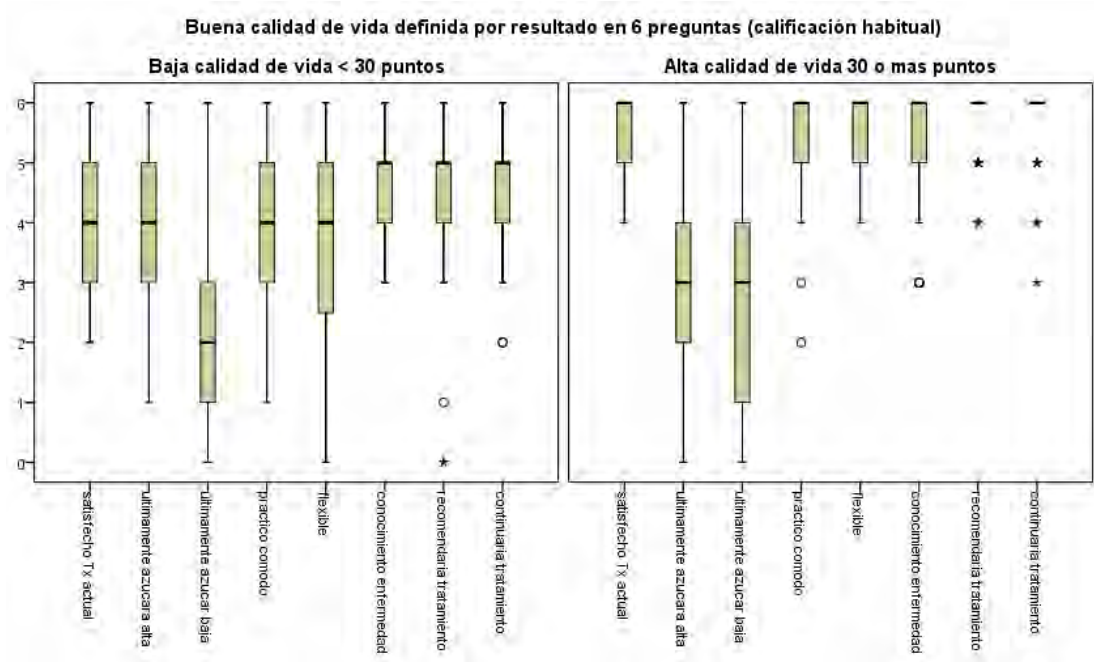


Figura 12.- Comparación de las medianas de puntaje por pregunta en los pacientes con alta y baja calidad de vida. A la izquierda se muestra con una calidad de vida baja, considerando las 8 preguntas como iguales. A la derecha se muestra la calidad de vida alta con las 6 preguntas utilizadas para evaluación.

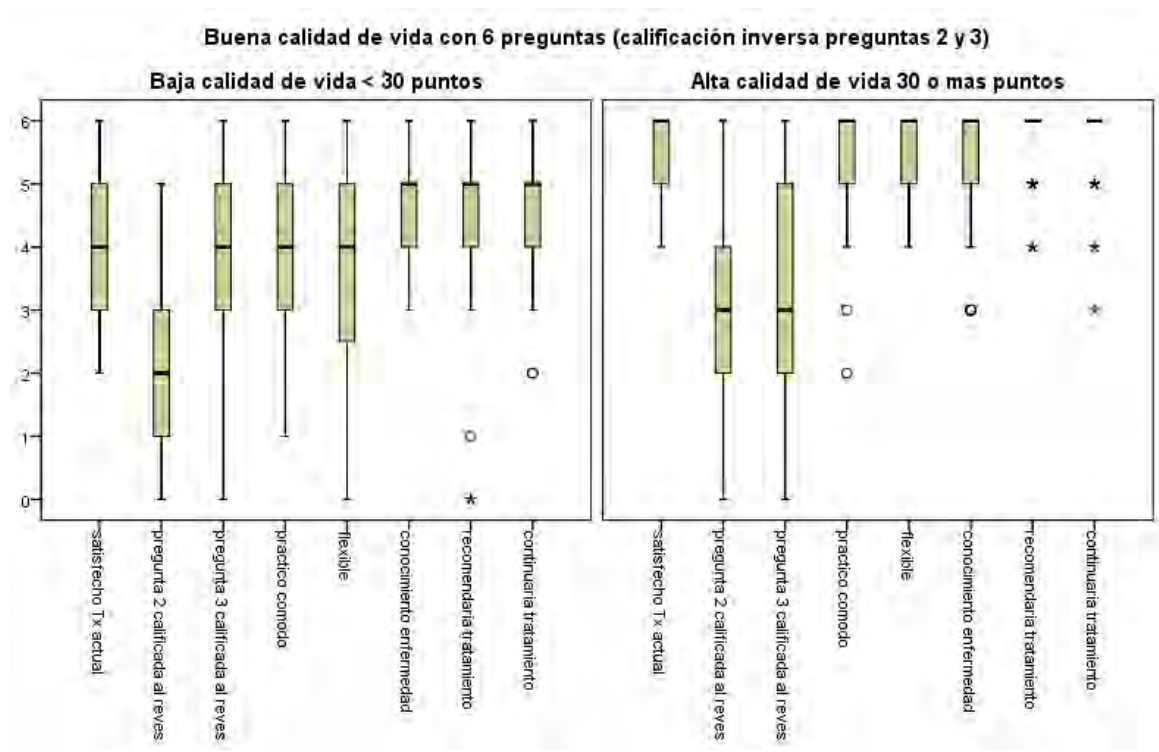


Figura 13.- Comparación de las medianas de puntaje por pregunta en los pacientes con alta y baja calidad de vida, con calificación inversa de las preguntas 2 y 3.

Debido a que se encontró que la calidad de vida presentaba una diferencia en cuanto el tiempo de evolución de la diabetes se separó a los pacientes por décadas, encontrándose que existe un incremento paulatino de la calidad de vida conforme se avanza en las décadas con la enfermedad (Figura 14).

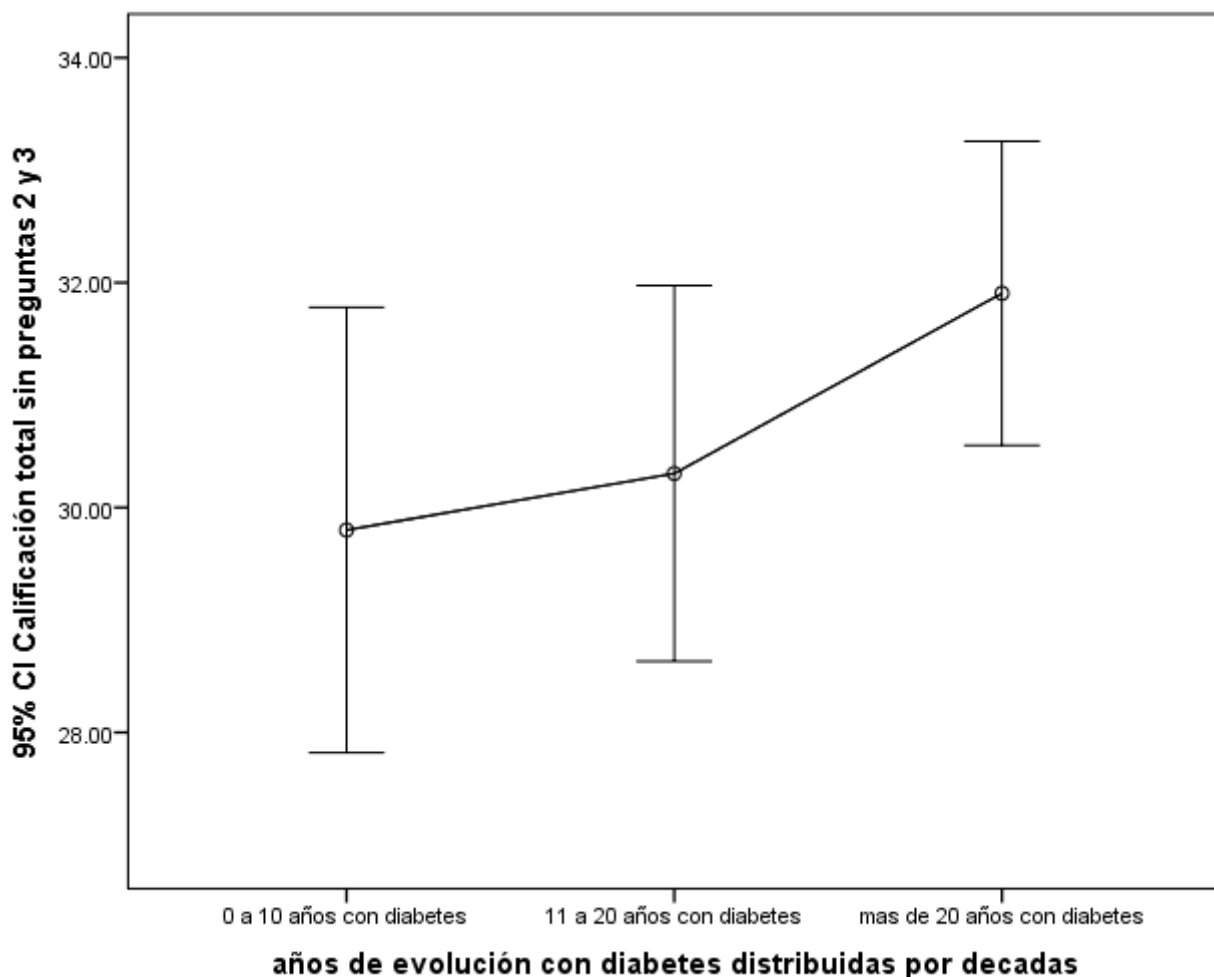


Figura 14.- Calidad de vida, definida por calificación a partir de 30 puntos, dependiendo del número de años con diabetes.

Aunque la correlación entre el tiempo de evolución y la calificación no fue estadísticamente significativa $R= 0.189$, $p= 0.59$, es notorio que los pacientes con más de 20 años de evolución de la enfermedad son los que reportan mayor calificación en la calidad de vida. Se consideró que dividirlos entre menos y más de 10 años con diabetes sería de utilidad considerando que en la DM1, la mayoría de las complicaciones se presentan después de ese

tiempo, lo cual podría disminuir la calidad de vida; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en este punto de corte. Por el contrario, pasando los 20 años si hay una diferencia en la proporción de pacientes que reportan una buena calidad de vida (50.8%) contra los que tienen buena calidad de vida y menos de 20 años de la enfermedad (25.7%), con una $p=0.020$. Un factor que los investigadores consideraron importante en este aspecto fue que los pacientes refieren mayor conocimiento sobre su enfermedad conforme pasa el tiempo. La correlación entre años con diabetes y calificación en la pregunta de conocimiento de la enfermedad fue de $R= 0.221$, $p=0.027$, mientras que la correlación entre el conocimiento de la enfermedad y la calificación total tuvo una $R = 0.560$, $p<0.001$.

DISCUSIÓN

La diabetes se considera actualmente una pandemia. La prevalencia de diabetes estimada en adultos es de 422 millones (por encima de los 18 años de edad) para el 2014 (127), y se encuentra en aumento en los últimos años, estimándose que para el año 2035, la prevalencia de diabetes será alrededor de 592 millones de personas (128). Como se comentó anteriormente la diabetes tipo 1 según la FID corresponde aproximadamente al 10-15% de los pacientes con diabetes. En México la prevalencia de diabetes según la ENSANUT de medio camino 2016 es de 9.4%(129) de los cuales se desconoce la prevalencia de los pacientes que padecen DMT1, al no contar con dicho registro en nuestro país, conociéndose por algunos estudios solamente un poco de su incidencia llegando a ser de 6.2 por cada 100,000 habitantes menores de 19 años de edad (99). En nuestro estudio, el 73.2% de los pacientes con DMT1 reportaron por lo menos un familiar con DM, siendo la mayoría DMT2, con mediana de edad entre 55 y 60 años al diagnóstico.

En México se estima que las complicaciones relacionadas a diabetes son altas, llegando a reportarse disminución en la visión en 54.5%, daño en la retina en 11.2%, ceguera en 9.9% y úlceras en extremidades en 9.1%. Las amputaciones se observaron en 5.5%, la neuropatía se presentaba en aproximadamente en el 41.2%, por lo que el hecho de crear programas para mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes con diabetes e igualmente estrategias que ayuden a su prevención es un hecho imperante. Igualmente, también se ha reportado que el 46.4% de los adultos con diabetes no realiza alguna medida preventiva para retrasar o evitar complicaciones (129). Dentro de los resultados observados en nuestro estudio el 33.3% tenía algún grado de insuficiencia renal, pero solo dos pacientes estaban en diálisis y 4 eran post trasplantados renales. El 37.7% fumaba, el 30.4% tenía neuropatía diabética, el 40% retinopatía, y el 5.3% había tenido algún evento cardiovascular previo. El 5.2% tenía alguna amputación. Los porcentajes de complicaciones en nuestros pacientes con DMT1 no distan mucho de los reportados en general para la población con DM.

Los factores de riesgo para desarrollar DM son la baja actividad física, los niveles de glucemia, la obesidad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, resistencia a la insulina entre otros (124, 130, 131), existiendo importantes diferencias entre la DMT1 y DMT2 (44). El impacto de la obesidad en la DMT1, no ha sido ampliamente establecido y al parecer la prevalencia de obesidad varía considerablemente entre los diversos estudios, siendo cada vez

más prevalente conforme se aumenta la esperanza de vida. Del total de nuestros pacientes estudiados, solamente el 50% realizaba actividad física con un promedio de 45 minutos y solo el 66.7% logró llegar a metas de control en algún momento de su evolución clínica. Al evaluar si los pacientes llegaban a metas de control considerando 8 requisitos (control de dislipidemia, tensión arterial, IMC y hemoglobina glucosilada), observamos que la mayoría cumplían con el control de entre 3 y 6 factores, ninguno logró un control de los 8 factores de riesgo. Llama la atención la hemoglobina glucosilada, ya que solamente el 8.6% de los pacientes tenía HbA1c menor de 7%, lo cual nos refleja la necesidad de buscar estrategias adecuadas tanto de integración a planes de alimentación, actividad física, así como estrategias terapéuticas.

Se analizaron diversos esquemas de insulina con el objetivo de evaluar si existía un mayor control en hemoglobina glucosilada y el resto de factores. Encontramos que la mayoría de los pacientes utilizaban como basal NPH (n=30), mientras que el menor número de ellos utilizaba lispro/ lispro-protamina; con respecto al control prandial con bolos de insulina, la mayoría tenía lispro (48.3%), el resto rápida y aspart, mientras que 12 pacientes no tenían insulina prandial (20.7%), entre los motivos por el cual no se utilizaba la insulina en bolos se encuentra la insuficiencia renal, pero en su mayoría se desconoce. El 12.1% estaba usando metformina, uno tenía saxagliptina. Como se observó en los resultados las combinaciones de insulinas fueron diversas, se demostró que los niveles más bajos de HbA1c se encontraban al inicio en los pacientes que tenían glargina y otras rápidas (no lispro), la mayoría de las insulinas se ajustaron a glargina con lispro, convirtiéndose éste en el esquema que alcanzó promedio más bajo de HbA1c. Los pacientes que lograron llegar a HbA1c < 7% a los 3 meses tenían una menor HbA1c basal (6.75% vs 9.05%, p=0.007), tenían menor cantidad de unidades por kilo de peso (0.48 vs 0.79, p=0.004) y concluyeron también con una dosis menor de unidades por kilo de peso (0.54 en los que si llegaron a meta vs 0.76 de los que no, p=0.004).

Al parecer la reducción de los niveles de HbA1c de los pacientes con diabetes mellitus, parece estar más relacionado con la utilización de análogos de insulina de acción rápida con respecto a la insulina regular; sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de nuestros pacientes tenían insulina lispro y no otros análogos. Parece ser que las principales diferencias de lispro versus insulina regular es el control de la glucemia postprandial y en parámetros de variabilidad glucémica (parámetros que no fueron medidos en nuestro estudio), con mínima diferencia en los niveles generales de HbA1c (73), (132). En cuanto a las insulinas basales, parece ser que el utilizar NPH, con respecto a análogos no resulta en mayor beneficio con

respecto al control de la HbA1c, como ya se ha mencionado en diversos ensayos clínicos (132).

En cuanto al objetivo primario de nuestra investigación, que era valorar el requerimiento total de unidades de insulina en pacientes que cambian de un esquema de insulina a otro, se demostró que los pacientes que cambiaban de esquema de glargina a NPH aumentaban sus requerimientos de insulina, de la misma forma que disminuían al cambiar de NPH a glargina, llegando en ambos casos a los mismos niveles de HbA1c a los 3 meses. Al inicio del estudio los esquemas de insulina glargina utilizaban menos unidades por kilogramo de peso con 0.77 U/kg (0.54-0.93 U/kg) vs los esquemas con NPH 0.97 U/kg (0.72-1.25 U/kg). A los 3 meses el comportamiento fue igual con 0.71 U/kg (0.54-0.79 U/kg) de glargina vs 0.94 U/kg (0.78-1.32 U/kg) de NPH, $p=0.002$. Estos hallazgos son comparables a los reportados previamente para glargina (81, 126); sin embargo no contamos con datos respecto a si se utilizó insulina original o biosimilar. Es importante destacar que, aunque la cantidad de insulina resultó ser menor con la combinación de glargina, no se encontró diferencia en el peso de los pacientes a los 3 meses. Consideramos que es adecuado extender el estudio a los pacientes que permanecieron con el esquema de insulina con menor reducción de unidades de insulina y valorar el impacto que pudiese tener en los componentes del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina y por ende, recomendar un esquema que mantenga mismos niveles de hemoglobina glucosilada e impacte en el resto de los parámetros de laboratorio con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular.

Dentro de los objetivos primarios de nuestro estudio teníamos como variable la determinación de cintura/cadera, y el eGDR; sin embargo, no pudimos completar un análisis de los mismos, dado que no contábamos con todos los datos en el expediente clínico.

En cuanto a los niveles de lípidos, parece existir una relación entre la intensificación del tratamiento de insulina y la disminución del colesterol total y los niveles de c-LDL, lo cual puede repercutir en las complicaciones mostradas en nuestros pacientes en forma favorable (133), sin embargo el incremento en triglicéridos deberá evaluarse también a largo plazo.

La decisión de mantener o cambiar el tipo de insulina en nuestros pacientes se debía sobre todo al número de hipoglucemias existentes con un determinado tipo de insulina, falla para lograr metas de tratamiento y en muchos casos no se documentó el motivo del cambio en

la terapéutica de la insulina. No se identificó un patrón de superioridad con respecto de una insulina sobre otra en nuestra población de estudio, como se ha reportado en la literatura; sin embargo, no se logró determinar con exactitud el número de hipoglucemias en cada uno de los pacientes, igualmente no se logró realizar la medición de variabilidad glucémica ya que esto requiere monitores continuos de glucosa que no se encuentran disponibles en los sistemas de salud públicos. No encontramos alguna característica clínica relevante sobre la efectividad de algún esquema sobre otro.

Ciertamente el control de los diversos factores de riesgo, llevara a una menor tasa de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus, por lo cual el desarrollar estrategias adecuadas para su cumplimiento dependiendo de las preferencias, disponibilidad de recursos y desarrollo de planes de prevención para los diversos grupos de pacientes resulta de vital importancia.

Con el objetivo de evaluar las diferencias existentes en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus y con ello tratar de diseñar esquemas que logren mejor apego a su plan farmacológico se evaluó la calidad de vida mediante un cuestionario específico. La calidad de vida es una percepción subjetiva de varios aspectos que influyen en el bienestar de una persona. Evaluar estos aspectos en medicina puede ser complicado debido a la misma naturaleza subjetiva, pero también a la variabilidad que presentan diversas enfermedades en cuanto a las limitaciones físicas o alteraciones psicológicas y también por la diferente percepción de lo que significa la calidad de vida en diferentes poblaciones. La sugerencia actual para reducir estas limitantes es emplear cuestionarios validados en los que se asigne un valor numérico a las respuestas de los pacientes en aspectos que los médicos consideran relevantes para su bienestar y que podrían estar limitados por la enfermedad. El trabajo detrás de estas validaciones requiere un amplio conocimiento de la fisiopatología y evolución de la enfermedad, pero también de la población que se atiende en un momento específico y con recursos definidos. Es por estas cuestiones que el evaluar la utilidad de un cuestionario específico en poblaciones diferentes, locales o bajo condiciones específicas, es de especial importancia para poder hacer uso de la información en la mejora de la atención de los pacientes. Permite además generar mayor información científica que lleve a crear nuevos instrumentos mucho más útiles a las nuevas condiciones que se vayan presentando. Evaluar la calidad de vida es de utilidad para los pacientes cuando se diseñan estrategias de tratamiento,

pero también representan una herramienta más en la utilización razonada de recursos y la planeación de los mismos.

Los cuestionarios que más se emplean son aquellos que son rápidos de realizar, no requieren un alto nivel de escolaridad por parte del paciente o el aplicador y los que son auto aplicables usualmente se prefieren a los demás. Estas características permiten que se incluya a una gran cantidad de pacientes en el análisis y que los resultados se puedan obtener aun cuando no se cuente con mucho tiempo para investigación en la práctica cotidiana o los recursos sean limitados.

Presentamos un análisis de calidad de vida empleando un cuestionario empleado previamente para tratar de evaluar este resultado en los pacientes que cubren estas características. (97, 98). Sin embargo, los estudios reportados no incluyen muchos pacientes adultos con diabetes tipo 1 de larga evolución, que son cada vez más comunes y que deben recibir una atención especial, multidisciplinaria y de alta especialidad. Estos pacientes representan un grupo importante de estudio debido a que la mayoría de los pacientes son jóvenes, en etapas productivas, que se encuentran muchas veces con complicaciones crónicas a edades muy tempranas y que tienen limitación temprana en su funcionalidad e incluso incapacidad. A pesar de ser pocos pacientes, el costo de atención puede ser muy elevado a largo plazo y es posible que, sin la atención adecuada, la calidad de vida esté influyendo de manera importante en los resultados obtenidos con el tratamiento, el apego y las secuelas a largo plazo.

En este estudio encontramos que el cuestionario arroja una calificación elevada en este grupo de pacientes atendidos en una clínica especializada en un hospital de referencia, en donde se cuenta con atención por especialistas en endocrinología, nutrición y psicología y se tiene acceso a otros especialistas en casos necesarios. La presencia de este equipo multidisciplinario ha hecho posible también la posibilidad de contar con fármacos que no siempre se encuentran disponibles en otros niveles de atención e incluso laboratorios y estudios de gabinete que no son accesibles en otros centros, lo cual se refleja en que casi dos terceras partes de los pacientes (65%) refieran una alta calidad de vida.

Llama la atención que esta calidad de vida es elevada e incluso en mayor proporción, en los pacientes con más larga evolución de la enfermedad, contrario a lo esperado por la

naturaleza degenerativa de la diabetes. El análisis indica que esta calidad de vida puede estar en relación con la información que el paciente tiene respecto a su enfermedad, lo cual le da mayor capacidad de acción, flexibilidad, capacidad de corregir alteraciones o detectar problemas y sentirse más cómodo con su tratamiento a pesar de tener complicaciones. Los pacientes en general consideran que su tratamiento les satisface en muchos aspectos, sin embargo, la elevación y disminución “inaceptable” de glucosa parece ser un factor común a todos los pacientes, con buena o mala calidad de vida. Debemos considerar que la diabetes tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina y una disregulación de la célula alfa con hipersecreción de glucagón, lo cual favorece la variabilidad glucémica y el descontrol de la enfermedad si se trasgreden horarios, dieta o actividad física, aun por unos cuantos minutos, a diferencia de lo que sucede con otro tipo de diabetes. Esta variabilidad se ha visto reducida con el uso de nuevos análogos de insulina, con perfiles más planos de acción y menor frecuencia de efectos adversos, sin embargo, por su costo, aun no se encuentran disponibles en los sistemas de salud públicos nacionales, e incluso en algunos países desarrollados, los pacientes pueden tener problemas para lograr que los seguros médicos cubran el costo de estos fármacos por la relativa novedad y menor disponibilidad de estos tratamientos. Sin embargo, al igual que la insulina intermedia fue sustituida como estándar de manejo por la insulina glargina hace unos años, se espera que los nuevos análogos sustituyan al estándar actual. En nuestra institución se cuenta con insulina glargina, el primer análogo de insulina designado como estándar en el manejo de la diabetes tipo 1 y el ideal en los esquemas basal-bolo. Existen actualmente diversas presentaciones genéricas que pueden presentar variabilidad en la biodisponibilidad y que por lo tanto deben ajustarse de manera individualizada, pero que sin embargo presentan un perfil de seguridad y eficacia más aceptable comparado con otras insulinas basales. Su limitante es que no puede ser mezclada con otras insulinas en la misma jeringa, por lo que usar bolos de insulina requiere una nueva inyección. Aun así los pacientes no refieren una diferencia en calificación si usan una u otra insulina. La mayor parte de los pacientes usan insulina lispro en bolos de corrección para glucosa postprandial. Esta insulina se recomienda también como estándar de manejo en esquemas intensivos de insulina ya que su perfil de acción permite tener mayor control inmediato de glucosa postprandial y menor riesgo de hipoglucemia unas horas después del alimento(67, 91).

En nuestro estudio, la cantidad de insulina, el número de inyecciones o el tipo de insulina no tuvieron diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida, lo que implica que esa percepción depende más de otros factores, como podría ser el entendimiento del paciente

sobre su tratamiento o el control que ha presentado de otros parámetros importantes en su enfermedad. Los investigadores consideran que los efectos sobre el peso, la hemoglobina glucosilada o perfil de lípidos, la severidad de las hiper o hipoglucemias, la limitación de enfermedades crónicas o algunos otros factores podrían ser de importancia en estos casos. Una evaluación integral incluiría la evaluación de la calidad de vida al momento del ingreso en la clínica y durante su seguimiento, para determinar si la atención que recibe en el centro es un factor que los pacientes consideran como relevantes para su bienestar. Esta información adicional será de importancia también para determinar la necesidad de recursos y la inversión que se requiere a largo plazo para lograr los mejores resultados con un buen balance costo beneficio.

También es importante resaltar que actualmente no existe una indicación en las guías de práctica clínica nacionales en las que se considere que la DM1 requiera una referencia a un tercer nivel en el paciente adulto, únicamente considerándose su atención en el paciente pediátrico (134), lo cual deja de lado las posibles complicaciones que pudieran presentarse, dado la mayor esperanza de vida de estos pacientes. Se considera necesario enviarlos a evaluar por endocrinología en algún momento de la evolución, pero en muchos casos se considera al paciente adulto como indistinto del paciente con DM2, lo cual limita la llegada de estos pacientes a las clínicas hasta que ya presentan complicaciones crónicas en etapas muy tempranas. La poca cantidad de especialistas en endocrinología en muchas áreas del país limita también el acceso a esta especialidad aun en la práctica privada. Por eso es que el tener disponibles recursos en otros niveles, planes de trabajo diferentes y evidencia de eficacia en estos pacientes puede beneficiarlos aun cuando no tuvieran la estructura de una clínica de tercer nivel.

Estos resultados están limitados por la evaluación transversal que se realiza, por lo cual estudios prospectivos con mayor número de pacientes sería de utilidad y eventualmente compararlos contra poblaciones de primer y segundo nivel también daría información relevante y que se pueda aplicar a un grupo mayor de personas.

Lamentablemente una de las debilidades de nuestro estudio en cuanto a la comparación de los esquemas de insulina, es la dificultad para recolectar el número de muestra necesario para lograr los objetivos primarios; sin embargo, la cantidad de pacientes estudiada parece ser suficiente como para emitir ciertas observaciones que pueden repercutir en nuestras decisiones

a futuro sobre el tipo de esquema e igualmente reflejan la necesidad de continuar con el reclutamiento de pacientes para poder determinar más variables que ayuden a brindar un mejor tratamiento a nuestros pacientes.

Conclusiones:

- La frecuencia de complicaciones por diabetes es alta en esta población, lo que implica mayor consumo de recursos en su atención.
- El esquema intensivo de insulina con glargina y lispro parece repercutir positivamente en algunos parámetros metabólicos a corto plazo, pero se requieren evaluaciones más prolongadas para determinar su eficacia en el resto de ellos.
- Cambiar de insulina NPH a glargina, disminuye los requerimientos de insulina, lo cual puede contribuir a otros efectos a largo plazo en el peso.
- Las decisiones que llevan al médico a cambiar entre un esquema de insulina por otro pueden ser muy variadas, lo cual nos reflejan la necesidad de la educación médica continua en la diabetes con el objetivo de unificar criterios para los mismos.
- La creación de unidades de alta especialidad como nuestro centro, permitirá a los pacientes con diabetes acceder a tratamientos especializados y posiblemente impacte en su calidad de vida, estos estudios deben compararse con resultados en otros niveles de atención.
- La calidad de vida no depende del tipo de insulina usado, sino de la duración de la diabetes, el conocimiento de su enfermedad y a la intervención de múltiples especialistas en unidades de referencia.

ANEXOS.

Anexo 1 Carta de consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NOMBRE DEL ESTUDIO: “Comparación de los requerimientos de insulina en pacientes adultos con Diabetes Mellitus Tipo 1 que cambian de esquema de Insulina Basal a Basal-Bolo: Evaluación inicial y a los 3 meses del cambio de esquema”

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADORES INVOLUCRADOS): Dr. Luis Enrique Vega Carrillo, Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dra. Claudia Ramírez Rentería.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad en la que las células de defensa se alteran y destruyen las células β en el páncreas, responsables de la secreción de insulina. La insulina es una hormona (mensajero químico) encargada del control adecuado de la glucosa en la sangre. Las complicaciones derivadas del descontrol de la glucosa son el daño a riñones (nefropatía diabética), el daño al sistema nervioso (neuropatía diabética) y el daño a los ojos (retinopatía diabética). Estas complicaciones, conocidas en conjunto como complicaciones microvasculares (porque derivan del daño a los pequeños vasos sanguíneos que proveen de sangre a los órganos antes mencionados), constituyen con anterioridad el principal factor de riesgo para morbilidad (la posibilidad de enfermar o morir).

El tratamiento oportuno y adecuado de la diabetes, puede reducir la aparición de dichas complicaciones, lo cual disminuirá la morbilidad de la enfermedad. El éxito del tratamiento depende de la disponibilidad de los fármacos, del apego del paciente a su tratamiento y la asesoría de su médico. La satisfacción en cuanto al tratamiento con el que cuentan los pacientes es un factor determinante para la adherencia al mismo y para lograr un mejor control de la glucosa sanguínea. Existen múltiples esquemas de tratamiento que han mostrado ser mejores que otros en determinadas poblaciones, lo cual puede depender de la preferencia del paciente y de sus características físicas o comorbilidades (resto de enfermedades).

El objetivo del estudio al que usted está invitado, es determinar que tratamiento logra un mejor control de la glucosa en sangre, con el objetivo de disminuir las complicaciones

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione (tanto verbalmente o mediante el uso de su expediente clínico), se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Luis Enrique Vega Carrillo Tel. **56276900 Ext 21553**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizaran sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico de revisar su historial, laboratorios, datos clínicos y personales contenidos en su expediente medico.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

Anexo 2. Encuesta de satisfacción con tratamiento DTSQ-s



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE SIGLO XXI IMSS
CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES MELLITUS. DTSQ-S**

Las siguientes preguntas están relacionadas con el **TRATAMIENTO** de su Diabetes Mellitus y su experiencia en estas últimas semanas. Por favor, conteste a cada pregunta, **haciendo un círculo en el número** según lo considere. Siendo el número 6 el máximo valor y el número 0 el de menor valor según cada escala. Los Datos son confidenciales y no afectarán su atención en el centro, por lo que le pedimos conteste con la mayor honestidad.

Iniciales de su nombre: _____ **Sexo:** masculino o femenino **Edad:** _____
Último año de la escuela que cursó: _____ **Años con diabetes:** _____
¿Cuántas pastillas toma en el día para todas sus enfermedades?: _____

1. ¿En qué medida está usted satisfecho/a con su tratamiento actual?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente alto?

La mayoría del tiempo

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar era inaceptablemente bajo?

La mayoría del tiempo

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento resulta práctico/cómodo?

Muy cómodo/práctico

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy incómodo /impráctico

5. Últimamente, ¿en qué medida considera usted que su tratamiento es flexible?

Muy flexible

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy inflexible

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su Diabetes?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una Diabetes similar a la suya?

Sí recomendaría el

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 No recomendaría el
tratamiento tratamiento

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho

6	5	4	3	2	1	0
---	---	---	---	---	---	---

 Muy insatisfecho

Para llenar por el médico

Insulina basal (tipo y dosis):

Insulina rápida (tipo y dosis):

Número de inyecciones por día



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología

COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE ESQUEMA DE INSULINA BASAL A BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA

Hoja De Recolección De Datos

Fecha de recolección inicial: _____

Fecha en la que llego en la clínica: _____

DATOS GENERALES

Nombre	Sexo	M	F
Afiliación	Edad		
Datos contacto	F. Nacimiento		

Antecedentes familiares, personales patológicos y exploración física

Autoinmunes si no

Diabetes si no ¿Quiénes? y edades de inicio

HAS si no

Dislipidemia si no

Obesidad si no

Cardiopatía si no

Cáncer si no

Información personal

Fecha de diagnóstico de diabetes:

Edad al diagnóstico:

Tipo de tratamiento: IntensivoConvencionalBomba de infusión de insulina

Glucosa aproximada al diagnóstico:

Tratamiento inicial:

¿Cuánto tiempo estuvo ha estado sin insulina?

¿Llegó a metas en algún momento? si no ¿Cuánto tiempo tardó en llegar?

¿Cuánto tiempo estuvo en metas?

¿Fue evaluado por nutriólogo en alguna ocasión? si no Apego a la dieta si no % Motivo _____

¿Está siendo evaluado por un nutriólogo actualmente? si no Apego a la dieta si no % Motivo _____

¿Ha hecho ejercicio como parte de su control de diabetes? si no Tipo de ejercicio _____

Tiempo _____

¿Realiza ejercicio actualmente? si no ¿qué tipo? _____ hr/semana _____

Determinaciones basales

EST.

	Peso	IMC	WtHR	eGDR	TA	CT	LDL	HDL	Trig	HbA1c
Basal										
3 meses posterior a cambio de trataaiento										

	Tipo de insulina	Dosis total insulina	U/kg	Dosis Metformina	Dosis pioglitazona	Dosis Glibenclamida
Basal						
3 meses posterior a cambio de tratamiento.						

Parámetro	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento	Parámetro	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento
Hipertensión si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>		Tabaquismo si <input type="radio"/> no <input type="radio"/> (índice tabáquico)	
Dislipidemia si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>		Neuropatía si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>	
Enfermedades autoinmunes concomitantes si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>		Hipotiroidismo si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>	
Insuficiencia renal crónica si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>		Retinopatía o alteración visual por diabetes si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>	
Otras patologías y medicamentos si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>		Cardiopatía si <input type="radio"/> no <input type="radio"/>	

Estudios generales al momento del estudio

Urea		Triglicéridos		Acido úrico	
Creatinina		Colesterol		Vitamina D	
Dep. Creatinina/albuminuria		Glucosa en ayuno		Glucosa postprandial	
TSH		T4Libre		Hemoglobina	
Hematocrito				Vitamina B12	
Calcio		Fósforo		Péptido C	

REFERENCIAS.

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care.* 1997;20(7):1183-97.
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
3. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care.* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
4. de Lusignan S, Sadek N, Mulnier H, Tahir A, Russell-Jones D, Khunti K. Miscoding, misclassification and misdiagnosis of diabetes in primary care. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2012;29(2):181-9.
5. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-55.
6. Redacción. Tan solo en diabetes, México gasta 51 mmdp: IMSS. *Excelsior.* 2016.
7. Varios. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSAUT 2016). In: Pública INdS, editor. Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016. p. 1-149.
8. Gorodezky C, Alaez C, Murguía A, Rodríguez A, Balladares S, Vazquez M, et al. HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmunity reviews.* 2006;5(3):187-94.
9. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy W, Workshop S. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2015;32(7):843-52.
10. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes care.* 2010;33(1):95-7.
11. International Expert C. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(7):1327-34.
12. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes care.* 2008;31(8):1473-8.
13. Ilonen J, Hammais A, Laine AP, Lempainen J, Vaarala O, Veijola R, et al. Patterns of beta-cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes.* 2013;62(10):3636-40.
14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama.* 2013;309(23):2473-9.
15. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes care.* 2010;33(3):562-8.
16. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3:17016.
17. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark A, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980-7.
18. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of diabetes.* 2017;9(4):320-4.
19. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC public health.* 2015;15:255.
20. Askar M, Daghestani J, Thomas D, Leahy N, Dunn P, Claas F, et al. 16(th) IHIW: global distribution of extended HLA haplotypes. *International journal of immunogenetics.* 2013;40(1):31-8.

21. Erlich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nature genetics*. 1993;3(4):358-64.
22. Delli AJ, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, et al. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatric diabetes*. 2010;11(8):513-20.
23. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;82(2):247-55.
24. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288-93.
25. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
26. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999;48(3):460-8.
27. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *The New England journal of medicine*. 2008;359(26):2849-50.
28. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2013;13(6):795-804.
29. Cudworth AG, Woodrow JC. Evidence for HL-A-linked genes in "juvenile" diabetes mellitus. *British medical journal*. 1975;3(5976):133-5.
30. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331-9.
31. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nature reviews Genetics*. 2011;12(11):781-92.
32. Hofer J, Hofer S, Zlamy M, Jeller V, Koppelstaetter C, Brandstatter A, et al. Elevated proportions of recent thymic emigrants in children and adolescents with type 1 diabetes. *Rejuvenation research*. 2009;12(5):311-20.
33. Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(4):a007781.
34. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965;14(10):619-33.
35. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Jahnsen FL, Hanssen KF, et al. Insulinitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):492-501.
36. Bjork E, Kampe O, Karlsson FA, Pipeleers DG, Andersson A, Hellerstrom C, et al. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(6):1574-6.
37. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study--results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*. 1989;32(1):2-6.
38. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatric diabetes*. 2003;4(2):110-3.
39. Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia*. 2011;54(1):78-86.

40. Rogero Blanco ME, Albanil Ballesteros MR, Sanchez Martin M, Rabanal Basalo A, Olivas Dominguez A, Garcia Lacalle C. Prevalence of insulin resistance in a young adult population. Relationship with weight status. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2012;59(2):98-104.
41. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2014;371(21):1972-82.
42. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN, Group DER. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008;57(4):995-1001.
43. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*. 2005;28(1):164-76.
44. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(10):2843-63.
45. Gerstein HC. Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(9):508-10.
46. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-53.
47. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
48. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes care*. 2015;38(2):316-22.
49. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):777-83.
50. de Luis DA, Romero E. [Insulin analogues: modifications in the structure, molecular and metabolic consequences]. *Semergen*. 2013;39(1):34-40.
51. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014;37(1):9-16.
52. American Diabetes A. 5. Glycemic Targets. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S39-46.
53. Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*. 2014;27(1):9-20.
54. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32 Suppl 2:S253-9.
55. Villena J AH, Corigliano S, Pinto M, Manrique H. Guía para el manejo de insulina en la diabetes tipo 2. Medina C, editor. Perú: SANOFI Avantis Perú; 2009.
56. Pettus J, Santos Cavaioia T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32(6):478-96.
57. Holleman F, Hoekstra JB. Insulin lispro. *The New England journal of medicine*. 1997;337(3):176-83.
58. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49(6):999-1005.

59. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(5):583-8.
60. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. [LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced beta-cell protective action. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;310(3):852-9.
61. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, Dransfeld O, Bartels T, Seipke G, et al. A novel insulin analog with unique properties: LysB3, GluB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate 2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *Diabetes*. 2003;52(9):2227-38.
62. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*. 2000;356(9228):443-5.
63. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(2):157-62.
64. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes care*. 2005;28(5):1107-12.
65. Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2012;5:191-204.
66. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(9):859-64.
67. Mesa J. [New insulin types in type 1 diabetes mellitus]. *Medicina clinica*. 2015;145(2):70-5.
68. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-97.
69. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes care*. 2015;38(4):637-43.
70. Sánchez y Tepoz J H-SF. Estrategias de liberación de medicamentos genéricos para el ahorro de las familias. *Revista COFEPRIS Protección y salud [Internet]*. 2018.
71. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:143-8.
72. Ahmann A, Szeinbach SL, Gill J, Traylor L, Garg SK. Comparing patient preferences and healthcare provider recommendations with the pen versus vial-and-syringe insulin delivery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(2):76-83.
73. Stephens E. Insulin therapy in type 1 diabetes. *The Medical clinics of North America*. 2015;99(1):145-56.
74. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(4):372-8.
75. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes care*. 2017;40(4):554-60.
76. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6462):105-8.

77. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr., Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(10):1726-31.
78. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(8):1812-7.
79. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD003287.
80. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(6):CD012161.
81. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, D'Souza A, Walker AJ, Izuora KE, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes research and clinical practice*. 2004;66(1):49-56.
82. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-70.
83. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Hunger-Dathe W, Kloos C, Muller UA. Flexible intensive insulin therapy in adults with type 1 diabetes and high risk for severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis. *Diabetes care*. 2006;29(10):2196-9.
84. DeWitt DE, Dugdale DC. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes: clinical applications. *Jama*. 2003;289(17):2265-9.
85. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *The American journal of medicine*. 2011;124(11):993-6.
86. Szybowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2011;121(7-8):237-46.
87. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(8):571-9.
88. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary-care-based analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2009;8:9.
89. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2014;349:g5459.
90. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *Jama*. 2006;295(14):1707-8.
91. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV, Study G. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(3):387-93.
92. Derosa G, Franzetti I, Querci F, Romano D, D'Angelo A, Maffioli P. Glucose-lowering effect and glycaemic variability of insulin glargine, insulin detemir and insulin lispro protamine in people with type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(6):554-9.
93. Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(5):757-69.

94. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(4):315-27.
95. Grey M, Boland EA, Tamborlane WV. Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. *The Diabetes educator*. 1999;25(6):934-41.
96. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clinical medicine & research*. 2008;6(2):54-67.
97. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5:57.
98. Mancera-Romero J, Carraminana-Barrera F, Munoz-Gonzalez L, Guillen-Alvarez P, Murillo-Garcia D, Sanchez-Perez MR, et al. [Satisfaction of patients with type 2 diabetes mellitus after starting treatment with insulin]. *Semergen*. 2016;42(5):298-306.
99. Gomez-Diaz RA, Perez-Perez G, Hernandez-Cuesta IT, Rodriguez-Garcia Jdel C, Guerrero-Lopez R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes care*. 2012;35(11):e77.
100. Faradji R. Registro Nacional de Pacientes con Diabetes tipo 1 2016 [cited 2018 February 2018]. Available from: <https://www.renaced-diabetestipo1.mx/publicaciones/>.
101. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 en el niño y adolescente en los tres niveles de atención. México: CENETEC; 2017.
102. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working G. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes care*. 2011;34(11):2477-85.
103. White MOC, MA; Cameron FJ. Clinic attendance and disengagement of young adults with type 1 diabetes after transition of care from paediatric to adult services (TrACeD): a randomised, open-label, controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2017;1(4):274-83.
104. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The Journal of pediatrics*. 1994;125(2):177-88.
105. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(5):1004-8.
106. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *Bmj*. 2000;320(7249):1563-6.
107. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes care*. 1994;17(10):1178-85.
108. Glasgow AM, Tynan D, Schwartz R, Hicks JM, Turek J, Driscoll C, et al. Alcohol and drug use in teenagers with diabetes mellitus. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 1991;12(1):11-4.

109. Reynolds K, Liese AD, Anderson AM, Dabelea D, Standiford D, Daniels SR, et al. Prevalence of tobacco use and association between cardiometabolic risk factors and cigarette smoking in youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(4):594-601 e1.
110. Persson S, Gerdtham UG, Steen Carlsson K, Swedish Childhood Diabetes Study G. Labor market consequences of childhood onset type 1 diabetes. *Economics and human biology*. 2016;23:180-92.
111. American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes care*. 2008;31(3):596-615.
112. Dall TM, Mann SE, Zhang Y, Quick WW, Seifert RF, Martin J, et al. Distinguishing the economic costs associated with type 1 and type 2 diabetes. *Popul Health Manag*. 2009;12(2):103-10.
113. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(2):106-14.
114. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2009;4(1):e4144.
115. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes care*. 2007;30(6):1507-12.
116. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
117. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
118. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337(8737):361-2.
119. Ferreira Hermosillo A, Vargas Ortega G, Gonzalez Virla B, Mercado Atri M, Molina Ayala M. [Prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with type 1 diabetes (DM1)]. *Gaceta medica de Mexico*. 2012;148(2):137-43.
120. Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Ramirez-Renteria C, Vargas G, Gonzalez B, Isibasi A, et al. Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:972073.
121. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49(4):626-32.
122. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3530-4.
123. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(8):2280-5.
124. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70.
125. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*. 2013;34(31):2436-43.
126. Sanofi-aventis. Approval Package for LANTUS. In: Research CfDea, editor. 2007.
127. WHO. Global Status Report on noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.

128. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698-702.
129. OMENT. Últimas cifras de diabetes en México- ENSANUT MC 2016 <http://oment.uanl.mx/ultimas-cifras-de-diabetes-en-mexico-ensanut-mc-2016/2018> [cited 2018 july 2018]. Available from: <http://oment.uanl.mx/ultimas-cifras-de-diabetes-en-mexico-ensanut-mc-2016/>.
130. Silva EFF, Ferreira CMM, Pinho L. Risk factors and complications in type 2 diabetes outpatients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63(7):621-7.
131. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-9.
132. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, Gonçalves PR, Garcia MM, Piantavini MS, et al. Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;49:501-9.
133. Misra A, Kumar S, Kishore Vikram N, Kumar A. The role of lipids in the development of diabetic microvascular complications: implications for therapy. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2003;3(5):325-38.
134. SSA. Guía de referencia rápida. Diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de la diabetes mellitus tipo 1 en el niño y adolescente en segundo y tercer nivel de atención. In: General CdS, editor. Mexico: Secretaría de Salud; 2010. p. 19.