

INCIDENCIA DE HIPOGLUCEMIAS EN DM2 MAYORES DE 60 AÑOS MEDIDAS A TRAVES DE MONITOREO GLUCEMICO CONTINUO Y SU RELACION CON ESTILO DE VIDA Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES



FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE POSGRADO ESPECIALIZACIÓN EN NUTRICIÓN

Director de la carrera: Dr. Gustavo Frechtel

Autor: Dra. Andrea Tomasello

Integrantes: Dr. Uriel Gribov
Dra. Natalia Nanini
Dra. Silvana Yohena

Tutor del Trabajo: Dr. Edgardo Ridner

AÑO 2014

Índice General

Introducción.....	3
Material y Métodos.....	42
Resultados.....	50
Discusión.....	70
Conclusión final Dra. Andrea Tomasello.....	72
Resumen en español.....	74
Resumo português.....	76
English abstract.....	78
Bibliografía.....	80

“INCIDENCIA DE HIPOGLUCEMIAS EN DM2 MAYORES DE 60 AÑOS MEDIDAS A TRAVES DE MONITOREO GLUCEMICO CONTINUO Y SU RELACION CON ESTILO DE VIDA Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES”

INTRODUCCION:

El aumento de la expectativa de vida en las últimas décadas nos lleva a analizar el abordaje de las enfermedades crónicas en personas mayores de 60 años, entre ellas la Diabetes Mellitus tipo 2. Es sabido que este grupo etáreo es el que tiene más riesgo de padecer síndromes geriátricos como depresión, deterioro cognitivo, polifarmacia, etc., que complican el tratamiento clínico. Otros factores como la influencia del contexto socioeconómico y estilos de vida del adulto mayor con Diabetes 2 tienen que ser considerados para asegurar que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento integral.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano representa un importante reto tanto desde el punto de vista clínico como del de la salud pública. (1) El envejecimiento poblacional está condicionando un marcado incremento de la pandemia de diabetes en las personas de edad avanzada. Sin embargo, existen pocas evidencias científicas que apoyen aspectos específicos del tratamiento de la diabetes en los ancianos. (2)

Dada la gran heterogeneidad de la población anciana, que incluye a sujetos con muy diferente capacidad funcional y cognitiva, diversa comorbilidad y con muy diferente expectativa de vida, resulta crucial realizar una valoración global del anciano desde una perspectiva biopsicosocial y abordar integralmente los factores de riesgo vascular, planteando unos objetivos personalizados de control glucémico.

La estrategia terapéutica en el anciano con diabetes tipo 2 debe individualizarse y consensuarse con el paciente y sus cuidadores, en función del objetivo planteado. Mejorar la calidad de vida, preservar la seguridad del paciente y evitar los efectos adversos del tratamiento antidiabético deben ser objetivos básicos.

Dada la mayor predisposición de los ancianos a las hipoglucemias y sus graves consecuencias en esta población, deberán priorizarse las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos. (3)

La presencia de diabetes en el anciano duplica el riesgo de deterioro funcional, especialmente en la población más frágil, contribuye a la aparición o agravamiento de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia urinaria, depresión, demencia, dolor persistente), y comporta una mayor vulnerabilidad para padecer otras comorbilidades, que a su vez agravan el efecto sobre la independencia funcional, la calidad de vida y otras complicaciones asociadas (episodios de hospitalización, institucionalización permanente y muerte). (4)

Los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de fracturas que los sujetos sin diabetes de su mismo sexo y edad. (5)

No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de HbA1c en los pacientes ancianos. El European Diabetes Working Party for Older People 2011 aconseja un objetivo de HbA1c del 7-7,5% para pacientes ancianos sin complicaciones y del 7,6-8,5% para pacientes frágiles. En el reciente consenso de la ADA/European Association for the Study of Diabetes [EASD] se recomienda que los objetivos glucémicos sean menos ambiciosos en ancianos con expectativa de vida corta, elevada morbilidad, polimedicación o alto riesgo de hipoglucemias, considerando aceptable una HbA1c entre el 7,5 y el 8%.

La importancia del ejercicio físico está infravalorada en los pacientes mayores. Existen evidencias sobre la utilidad de programas adaptados de ejercicio físico de resistencia, con o sin ejercicio aeróbico complementario, en población anciana tanto en prevención de la sarcopenia, de las caídas y del deterioro funcional, como en la mejoría del control glucémico y de la calidad de vida. (6)

El tratamiento intensificado de la Diabetes tipo 2 con drogas orales (sulfonilureas) o con insulina, que busca lograr buenos objetivos glucémicos, se ve limitado por

los episodios recurrentes de hipoglucemia (glucosa menor a 70 mg. /dl.) de diferente grado.

El primer mecanismo de defensa fisiológico que se pone en marcha frente a la hipoglucemia es la disminución de la secreción insulínica por parte de las células beta del islote pancreático, con el consiguiente aumento de la producción hepática y renal de glucosa y la disminución del consumo de glucosa por los tejidos no-neurales insulino sensibles. La segunda defensa fisiológica es el aumento de la secreción de Glucagon por las células alfa del páncreas, estimulando aún más la glucogenólisis. Esto ocurre cuando las concentraciones glucémicas caen por debajo del rango fisiológico. La tercera línea de defensa es el aumento de la secreción de epinefrina por la medula suprarrenal. Se agrega la movilización de sustratos gluconeogénicos como el lactato y aminoácidos del músculo y glicerol del tejido adiposo. Todas estas defensas y no solo la secreción de insulina están alteradas en la DM1 y en la DM2 avanzada. (7)

La falta de reconocimiento de la hipoglucemia como consecuencia de la repetición de eventos hipoglucémicos está dada por una atenuada respuesta hormonal autonómica, simpática y suprarrenal. (8)

Los pacientes adultos mayores están particularmente en riesgo cuando se exponen a episodios de hipoglucemias. Este grupo presenta menor intensidad de síntomas autonómicos y neuroglucopénicos en comparación a pacientes más jóvenes a iguales niveles de glucemia. (9)

Se señala como característica de este grupo etario la disfunción autonómica como principal causa de la menor percepción de síntomas. Además en los ancianos el umbral glucémico para la presentación de síntomas es similar al umbral para el desarrollo de déficit cognitivo, en cambio en pacientes jóvenes la diferencia entre ambos umbrales suele ser mayor. Esto se vio evidenciado en un trabajo experimental realizado en Londres, en donde se comparó la respuesta de las hormonas de contraregulación, la insulina, glucemia, péptido c y el desarrollo de

síntomas ante hipoglucemias provocadas en un grupo de pacientes sanos de 22 a 26 años y otro grupo de pacientes de 60 a 70 años. No encontrándose diferencias significativas en la respuesta de las hormonas de contraregulación entre un grupo y otro, pero si en la percepción de los síntomas y su intensidad. (10)

La determinación de la frecuencia de hipoglucemias en DM2 es difícil debido a la naturaleza heterogénea de la condición y a las limitaciones metodológicas de algunos estudios. Esto está demostrado por el rango de las cifras comunicadas en las revisiones publicadas acerca de la epidemiología de las hipoglucemias en DM2. La exactitud en los datos está limitada por su naturaleza retrospectiva. Además las definiciones de hipoglucemias usadas y las modalidades de tratamiento utilizadas difieren considerablemente entre los estudios. Por otro lado, existe un subregistro de episodios de hipoglucemias dado por los episodios no percibidos por el paciente y al mismo tiempo por la falta de reporte de los mismos. (11)

La frecuencia de hipoglucemia en diabetes tipo 2 se incrementa con el uso de sulfonilureas o insulino terapia. De acuerdo al estudio Fremantle Diabetes Study, que reclutó un gran número de personas con DM2, tratadas tanto con insulina como con SU, se observó que el porcentaje de hipoglucemias fue menor en el segundo grupo. (12)

La prevalencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 avanzada que requieren insulina, sería la misma que la de los pacientes con diabetes tipo 1. Un estudio llevado en Escocia informó una prevalencia de 7.1% en pacientes con diabetes tipo 1, y del 7.3% en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina; en comparación con 0.8% en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con una sulfonilurea. (13)

La incidencia de cualquier severidad de hipoglucemia en diabéticos tipo 2 tratados con insulina fue de 1600 episodios por 100 pacientes-año y de hipoglucemia grave fue de 35 episodios por 100 pacientes-año. (14)

En pacientes diabéticos tipo 2, la prevalencia de hipoglucemia grave se incrementó del 7% al 25% al comparar pacientes tratados con insulina por menos de 2 años con aquellos tratados por más de 5 años, respectivamente.

En la población general, podemos clasificar a las hipoglucemias según su causa en:

- DE AYUNO: ocasionadas por drogas (insulina, antidiabéticos orales, etanol, betabloqueantes, IECA, etc.); afecciones graves como insuficiencia hepática, renal o cardíaca, anorexia nerviosa, sepsis, diversas causas raras tales como: alteraciones hormonales (cortisol, hormona de crecimiento, glucagon, adrenalina). Tumoraes (tumores mesenquimatosos, insulinoma); hipoglucemia genética (hiperinsulinismo congénito, otras) y la hipoglucemia autoinmune (Anticuerpos contra insulina, contra los receptores de insulina).
- HIPOGLUCEMIA REACTIVA: hipoglucemia alimentaria; deficiencias enzimáticas (galactosemia, intolerancia hereditaria a la glucosa); hipoglucemia postprandial idiopática; hipoglucemia por cirugía gastrointestinal (cirugía bariátrica).

En los pacientes con DM 2, las causas más frecuentes de hipoglucemias son: la edad avanzada, mala adherencia al tratamiento (la disminución de la ingesta de calorías, las comidas tardías, errores en las dosis de medicación), intensificación del tratamiento, la disfunción renal, el ejercicio intenso, el consumo de alcohol, interacción con otras drogas, la duración de la enfermedad, el deterioro cognitivo, y por autoinmunidad.

Se estima que un 53% de los episodios hipoglucémicos se relacionan con errores en la omisión de la comida. En los ancianos, la depresión, infecciones, y demencia modifican el apetito. (15)

Existe alguna evidencia acerca de la importancia de la educación diabetológica como estrategia para minimizar la hipoglucemia. El estudio INITIATEplus realizado

en 4.875 pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a insulinización, designó al azar a un grupo al no asesoramiento nutricional, a otro grupo a recibir una sesión de asesoramiento nutricional telefónico y un último grupo a tres sesiones de asesoramiento nutricional personalizado. Luego de 24 semanas se concluyó que el asesoramiento intensivo disminuyó las tasas de hipoglucemias sintomáticas y severas. (16)

El número de hipoglucemias asociada a hipoglucemiantes orales se relaciona con las propiedades farmacocinéticas individuales de cada droga. Las sulfonilureas de acción más prolongada son las que conllevan el mayor riesgo. (17) La glibenclamida se asocia con un riesgo de hipoglucemias severas mayor que con otras sulfonilureas. (18)

Estudios previos revelaron que la prevalencia de hipoglucemia leve sintomática en adultos mayores fue del 16-20% para los pacientes tratados con sulfonilureas, mientras que en aquellos tratados con insulina la incidencia fue del 30-50%. Entre dichos estudios, podemos citar el UKPDS (1998), un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, prospectivo de 3935 pacientes, en el que se registró un 17 % de episodios de hipoglucemias con glibenclamida y un 36,5% con Insulina; UK hypoglycaemia Study group del 2007, estudio multicéntrico, observacional, prospectivo que registró una prevalencia de hipoglucemias total en pacientes tratados con insulina por menos de dos años del 51% y por más de 5 años del 64%. (19)

Una cohorte retrospectiva realizada con personas de 65 años o más, llamada "Incidence and Risk Factors for Serious Hypoglycemia in Older Persons Using Insulin or Sulfonylureas" identifico 586 individuos con episodios de hipoglucemia severa (medida como episodios que llevan a la internación o muerte) durante un periodo de tres años, de un total de 19.932 participantes, a predominio de los pacientes tratados con insulina. (20)

DISTANCE, es un estudio transversal, donde los pacientes tratados con insulina presentaron hipoglucemias severas durante el año precedente. (21)

En una revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados, que compararon la monoterapia con insulina con un tratamiento combinado de insulina y agentes antidiabéticos, no se observaron diferencias significativas en las tasas de hipoglucemias entre los dos enfoques terapéuticos. (22)

En un estudio, 25 pacientes con diabetes tipo 2 bien controlada, sin antecedentes de hipoglucemias en los últimos 3 meses, fueron evaluados con monitoreo continuo de glucosa. Durante un promedio de 188 horas de observación intermitente, 24 pacientes tuvieron glucemias < 60 mg/dl, sin reportar síntomas. (23)

La ocurrencia de hipoglucemia está relacionada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes diabéticos; minimizar los episodios de hipoglucemia incrementaría la adherencia y satisfacción con respecto a las estrategias de tratamiento.

Los pacientes con diabetes tienen aumentado el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. El beneficio del control glucémico para disminuir el riesgo de enfermedad microvascular está bien establecido (19). Sin embargo es un tema controversial en cuanto a las complicaciones macrovasculares.

Numerosos trabajos demuestran que un control glucémico estricto podría provocar cuadros de distinto grado de hipoglucemia (24). No existen estudios aleatorizados a largo plazo que demuestren los beneficios del control intensivo de la glucemia en pacientes de edad avanzada

Muchos estudios han demostrado la relación entre la hipoglucemia y la enfermedad cardiovascular

Ensayos aleatorizados encontraron que el control intensivo de la glucemia no ha demostrado beneficio (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and

Diamicon Modified Release Controlled Evaluation [ADVANCE] and Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) o ha incrementado la mortalidad por todas las causas (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]).

El estudio ACCORD aleatorizó 10.251 participantes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular significativo a estrategias de control glucémico estricto o control glucémico estándar. El ensayo ACCORD fue detenido porque hubo un importante incremento de la mortalidad por todas las causas (22%) y de la mortalidad cardiovascular (33%) en el grupo de tratamiento intensivo. En ambos grupos los pacientes con hipoglucemia severa presentaron mayor mortalidad. (25) Tras un seguimiento de 3,4 años, el tratamiento intensificado se suspendió debido a que un 5,0% de los pacientes de este grupo, en comparación con el 4,0% del grupo de tratamiento estándar, había muerto.

En el estudio ACCORD, la edad del paciente fue un factor predictivo significativo para el desarrollo de hipoglucemia grave, aumentando un 3% el riesgo por cada año de incremento de la edad basal

La hipoglucemia produce un incremento de las hormonas de contraregulación, entre ellas las catecolaminas que aumentan la contractilidad miocárdica y el gasto cardiaco. Estos efectos pueden inducir a la isquemia en el miocardio en pacientes con enfermedad coronaria.

La creciente demanda de oxígeno no es abastecida debido a la rigidez de los vasos. También se produce un aumento de ACTH y glucocorticoides. Se producen varios cambios indirectos inducidos por la hipoglucemia que afecta la secreción de citoquinas inflamatorias, la función endotelial y la coagulación. La hipokalemia que a menudo se presenta durante la hipoglucemia podría inducir a arritmias cardiacas. Todas estas respuestas tienen un potencial efecto negativo en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. (26)

En un estudio realizado en Universidad de Tulane (Nueva Orleans) se estudiaron 21 pacientes adultos diabéticos tipo 2, con enfermedad arterial coronaria, tratados

con insulina y buen control metabólico, donde se utilizó el MCG durante 72 hs. junto a un Holter para monitorear isquemia. Se registraron 54 episodios de hipoglucemias (50% sintomáticas), de los cuales 10 se asociaron con dolor torácico y 4 de ellos presentaron anomalías electrocardiográficas. En contraste sólo 1 episodio de dolor torácico ocurrió en los 59 episodios de hiperglucemia y ninguno en pacientes normoglucémicos. Tanto las hipoglucemias, como las hiperglucemias ocurrieron 30 minutos previos al evento isquémico. Los autores concluyen que con mayor probabilidad la hipoglucemia y la variabilidad glucémica ($>100\text{mg/dl}$ por un periodo >60 min) se asocian a síntomas de isquemia cardiaca, sin embargo esta relación no confirma su causalidad. Los pacientes ancianos son particularmente vulnerables a los efectos cardiacos de la hipoglucemia. (27)

Otro estudio de similares características, evaluó pacientes DM2 medicados con Insulina y/o Sulfonilureas y Enfermedad Cardiovascular documentada, hallando un alto riesgo de Arritmia ventricular severa en aquellos pacientes con episodios de hipoglucemias severas. (28)

A nivel del SNC, el nivel de glucosa es detectado por neuronas glucosensibles en el hipotálamo y otras regiones del cerebro alrededor del III y IV ventrículo, donde la barrera hematoencefálica es débil o nula, y ante una hipoglucemia (HG) se desencadenan los mecanismos contrarreguladores. Esto es de tal importancia, que ante una HG sistémica, si se mantiene la euglucemia central, no hay activación reguladora. (29).

Hay dos tipos de células especializadas: neuronas estimuladas por glucosa, con mecanismo similar al de la célula B, con receptores GLUT2 y 3 y cuyo neurotransmisor es el GABA; las segundas son neuronas inhibidas por glucosa, con actividad similar a la de las células alfa pancreáticas; poseen receptores GLUT3 y su neurotransmisor es el glutamato.

La diabetes se asocia a un incremento significativo del riesgo de deterioro cognitivo y de demencia. Por otro lado, el deterioro cognitivo se asocia a una peor adherencia al tratamiento, un incremento del riesgo de hipoglucemias, y dificulta la capacidad de resolución de las mismas por parte del paciente, factores que deben considerarse al decidir el tratamiento del paciente. Existe una relación bidireccional entre hipoglucemia y demencia. (30-31)

Por un lado, el riesgo de hipoglucemia grave es mayor en pacientes con demencia y, además, los pacientes con hipoglucemias graves a repetición tienen más riesgo de desarrollar demencia. (32-33)

La magnitud del daño que producen las hipoglucemias está influenciada por su duración y frecuencia, y por la edad del paciente (34). En cuanto al impacto de la hipoglucemia recurrente a nivel neurológico es bien establecido que un episodio prolongado de hipoglucemia profunda, tal como uno con un nivel por debajo de 18 mg/dl puede provocar necrosis neuronal. Episodios de menor intensidad de hipoglucemia (50 a 65 mg/dl) también son conocidos por alterar transitoriamente la actividad cerebral, y pueden conducir al deterioro cognitivo a corto plazo, aumentando el riesgo de accidentes. Sin embargo, con la excepción de algunos pocos estudios transversales, la mayoría de los investigadores sólo han conseguido encontrar escasos efectos de la hipoglucemia recurrente en la estructura y función del cerebro de los niños y adultos con diabetes. Un análisis de los pacientes del DCCT y el EDIC informó que no hay evidencia de mayor disfunción cognitiva en los pacientes con diabetes tipo 1 tratados intensivamente en comparación al tratamiento convencional a 18 años de seguimiento, a pesar de la relativa mayor tasa de incidencia de hipoglucemia recurrente. (35) Esto no significa que la hipoglucemia sea benigna, puede llevar a trastornos cognitivos reversibles, y está bien establecido que la hipoglucemia puede inducir isquemia cerebral.

Los episodios de hipoglucemia tienen una importante repercusión económica, no sólo para el sistema de salud sino también para el paciente y su familia. Los costos para el paciente incluyen pérdida de productividad laboral, costos médicos directos e indirectos. Aquellos episodios que requieren hospitalización son particularmente costosos.

Los pacientes con riesgo de hipoglucemia nocturna o hipoglucemia asociada con insuficiencia autonómica deberían utilizar el monitoreo continuo. (8)

Aunque de baja frecuencia, otra causa reconocida de hipoglucemia en pacientes diabéticos, es la Hipoglucemia Autoinmune. Tanto la Insulina como su receptor poseen potencial inmunogénico, con la posibilidad de interactuar con anticuerpos endógenos, modificándose de esta forma su acción. Podrían definirse dos tipos principales de hipoglucemias autoinmunes, una debida a autoanticuerpos contra el receptor de Insulina y otra debida a autoanticuerpos contra la misma insulina, en individuos que recibieron o no Insulina exógena. Ambos tipos son de baja frecuencia y pueden producir hipoglucemias en ayuno o postprandiales, tanto de leve como de severa intensidad.

La gran mayoría de los casos de hipoglucemia autoinmune descritos, más frecuentemente en razas asiáticas, han demostrado una fuerte correlación con ciertos sistemas HLA, sugiriendo la existencia de una predisposición genética. Los sistemas HLA asociados son: DR4 y DQw3. Se han reportado más de 200 casos en los últimos 20 años.

Es importante mencionar que los anticuerpos anti receptores de insulina pueden comportarse como Agonistas o Antagonistas de los efectos de la Insulina, explicando la variedad de efectos clínicos que pueden encontrarse en estos pacientes. (36)

Los Anticuerpos anti-Insulina (AAI) generalmente aparecen en pacientes bajo Insulinoterapia en bajas concentraciones. Dichos Ac se unen tanto a la Insulina endógena como exógena, haciendo que esta se presente en forma libre como

ligada a Ac. La presencia de AAI al momento basal puede predecir una mayor respuesta inmunológica a la insulino terapia exógena. (37)

La administración de insulina exógena a pacientes no diabéticos también puede resultar en la formación de anticuerpos. Ésta respuesta inmunológica inducida tan solo por seis inyecciones de insulina humana es comparable a aquella observada en pacientes DM1 bajo tratamiento crónico. (38)

Un estudio realizado en pacientes DM1 investigó el desarrollo de anticuerpos y su impacto en los controles glucémicos según la modalidad de aplicación de Insulina: infusión continua subcutánea vs múltiples dosis diarias de insulina análogas. Los niveles de AAI fueron mayores en el grupo con infusión continua ($24,6 \% \pm 14,2$) que en el grupo de múltiples dosis ($13,2\% \pm 9,9$). La duración de la diabetes y la edad no presentaron asociación con la positividad antigénica. Mientras que los valores de Hb A1c, glucemia en ayunas y frecuencia de eventos hipoglucémicos fueron similares en ambos grupos, las glucemias posprandiales fueron menores en el grupo con AAI positivos ($P: 0,03$). (39)

Por otro lado, factores relacionados con el paciente, como la edad, antecedente de otras enfermedades autoinmunes, también juegan un rol importante en la menor o mayor tolerancia Inmune. Los Anticuerpos anti Insulina son más comúnmente encontrados en aquellos individuos que presentan alguna enfermedad endócrina autoinmune como la tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves.

La edad también presenta una relevancia a remarcar en la respuesta inmune a la aplicación de insulina exógena. La competencia Inmunológica declina mientras envejece el individuo, causando un detrimento en la habilidad para formar anticuerpos de alta afinidad, así como también un deterioro en la habilidad para generar células de memoria de larga duración y retraso en la respuesta de hipersensibilidad; por lo tanto los niveles de Anticuerpos tienen una relación inversa con la edad del paciente. (40-42).

Un análisis regresivo del desarrollo de anticuerpos en 744 individuos vírgenes de tratamiento insulínico, reveló un 3% de disminución en las chances de desarrollo de anticuerpos al inicio de la administración de insulina exógena por cada año de aumento de la edad (odds ratio, 0.97; IC 95%, 0.96–0.99; $P < 0.001$) (43).

Otro de los factores a tener en cuenta al momento de estudiar la respuesta inmunológica es el tipo de Insulina exógena utilizada. La incidencia y gravedad de las complicaciones inmunológicas del tratamiento con insulina han disminuido en forma marcada con el uso de Insulinas humanas recombinantes y análogos. Aunque las nuevas preparaciones aún producen AAI, los títulos son inferiores a los reportados con Insulinas animales pobremente purificadas y rara vez se asocian con eventos clínicos, como reacciones de hipersensibilidad, episodios de hipoglucemias, formación de inmunocomplejos. Ensayos clínicos revelaron que la Insulina humana recombinante es menos inmunogénica que la insulina porcina en pacientes recientemente diagnosticados con DM1: hallándose Anticuerpos Ig G contra la Insulina en 14% de los que recibían Insulina Recombinante y 29% con Insulina no humana (44). Otros estudios demostraron similar tasa de Anticuerpos anti Insulina en pacientes tratados con Insulina Humana recombinante y los tratados con Análogos (45). Otros, señalan que según la formulación de la Insulina y sus agregados, existe mayor inmunogenicidad al aumentar los agregados. Sin embargo, las investigaciones en este campo están limitadas a estudios observacionales no controlados, muestras de pequeño tamaño, usualmente reporte de casos individuales y métodos de medición de anticuerpos no estandarizados.

Algunos estudios trasversales sugieren que los AAI pueden asociarse con alteraciones en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la insulina tales como volumen de distribución de la insulina, porcentaje de insulina libre versus insulina biodisponible, tiempo hasta el pico de Insulina, prolongación de la vida media de la insulina, niveles de glucemia posprandiales.

Con el aumento de AAI existe un aparente incremento en el volumen de distribución de la insulina. Se ha reportado que pacientes con niveles altos de AAI o Ac de alta afinidad, experimentan un retraso en el pico de insulinemia y un retorno prolongado a los niveles basales de Insulina libre luego de la aplicación de insulina subcutánea, en comparación con pacientes con Ac negativos o de baja afinidad. (46-47) A pesar de la diferencia en el tiempo al pico de Insulinemia, no se han hallado diferencias marcadas en la magnitud absoluta de dicho pico entre altos títulos o afinidad de Ac y bajos títulos.

Por el contrario, otros autores afirman no encontrar consecuencias farmacodinámicas ante la presencia o no de AAI.

Se pueden citar como ejemplos dos estudios realizados por Bolli y col. que demostraron tiempos de recuperación más prolongados en aquellos pacientes con AAI luego de ser sometidos a hipoglucemias inducidas. (48-49). Sin embargo, al día de hoy no se puede confirmar que los AAI tengan la propiedad de prolongar la duración de la insulina.

Estudios de Clamp euglucémico han sido llevados a cabo a fin de explorar los efectos de AAI en la respuesta farmacodinámica frente a la administración de insulina exógena.

En uno de dichos estudios, las tasas de infusión de glucosa no variaron entre individuos con alta o baja afinidad por la insulina, pero fueron menores en los sujetos sin diabetes. (50)

Gardner y col no hallaron correlación alguna entre el estado de AAI y el comienzo de la acción de la insulina administrada exógenamente. Más aún, el pico de efecto de la insulina, así como la duración en su acción fueron similares tanto en los pacientes con autoinmunidad positiva como negativa. (51)

Probablemente la inconsistencia entre las observaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, se deba principalmente al incompleto entendimiento de las

condiciones in vivo, influenciadas por la gran multiplicidad de variables, muchas desconocidas.

Ensayos clínicos y limitaciones en la literatura:

Aunque la información de los reportes de casos sugiere que niveles altos de AAI pueden asociarse con periodos prolongados de hipoglucemias, estudios en poblaciones mayores han fracasado en establecer la relación entre AAI y tasas de eventos hipoglucémicos. En un grupo de análisis de ensayos de fase 2 y 3, que involucran más de 350 pacientes con DM1 y 400 DM2 tratados con insulina inhalada, no se observó relación entre tasa de eventos hipoglucémicos y niveles de AAI (52)

Una manera de explicar la hipoglucemia en pacientes con AAI positivos, sería presumiendo que los Ac primero se ligan a la insulina circulante y luego más tarde se disocian de la insulina permitiendo la activación de receptores insulínicos. A pesar de los múltiples intentos por caracterizar los Ac asociados a eventos hipoglucémicos, no está claro que la capacidad de unión o afinidad, pueda distinguir Ac en pacientes con o sin hipoglucemias. (53)

Tampoco son evidentes los factores que precipitan a la supuesta disociación de los complejos de anticuerpos anti insulina. Debido a que algunos pacientes han reportado hipoglucemias nocturnas, los investigadores a menudo presumen que el equilibrio en la unión se desplaza hacia la disociación de anticuerpos de la insulina cuando la concentración de insulina libre comienza a declinar mientras transcurre el tiempo durante la noche desde la aplicación de insulina. Sin embargo, si fuera éste el caso, se esperaría una correlación entre AAI e hipoglucemia en ayuno medida en la mañana, pero esta relación no ha sido demostrada hasta ahora. (54-55)

A pesar de la escasa bibliografía científica y la inexistencia de evidencia concluyente sobre la implicancia clínica de los AAI, el reporte de casos de pacientes con AAI positivos y alteraciones clínicas continúa como una constante.

Son numerosos los casos de hipoglucemias recurrentes y severas en pacientes DM2 con AAI positivos, en especial se registran la mayoría de los reportes en el continente asiático. (56)

De igual forma se han reportado casos de pacientes con hipoglucemias recurrentes y títulos altos de Anticuerpos anti Receptor de Insulina. Es primordial en estos casos, como medida primaria, descartar la presencia de tumores secretores de somastostatina, IGF-1, IGF-2 o sus precursores. Una vez descartados estos diagnósticos y luego de la confirmación de la presencia de títulos significativos de Ac anti Receptor de Insulina, la desaparición de los episodios de hipoglucemias y de dichos anticuerpos ante el tratamiento con corticoides sugieren de manera casi concluyente que estos Anticuerpos eran la causa principal de las hipoglucemias. (57)

Otro factor a considerar como predisponente de eventos hipoglucémicos es la Variabilidad Glucémica:

Pacientes con valores similares de promedios de glucemia o HbA1C pueden tener marcadas diferencias en las mediciones diarias de su glucemia, con diferencias en el número y duración de las glucemias.

La hiperglucemia produce estrés oxidativo e interfiere con el normal funcionamiento endotelial por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, que llevarían a las complicaciones diabéticas a través de diferentes mecanismos moleculares. La variabilidad glucémica podría contribuir con este proceso. (58)

Hay varios métodos para cuantificar la variabilidad glucémica (anexo1), pero no hay uno que sea “gold Standard”

La mayoría de los autores consideran a la variabilidad glucémica como un estándar de variación intra día, que refleja las oscilaciones de glucemia en un

paciente diabético como consecuencia de la disminución o ausencia de autorregulación y/o la deficiencia en la terapia insulínica.

La forma más sencilla de obtener una impresión de la variabilidad glucémica en un paciente individual es calcular la desviación estándar (DS) de mediciones de glucosa y / o el coeficiente de variación (CV). Es posible calcular DS y el CV a partir de siete puntos de la curva de glucemia,

Por otra parte, en la obtención de siete puntos en las curvas de glucosa, algunos picos o nadires siempre se puede perder ya que se encuentran entre dos mediciones, lo que hace este método sea menos exacto.

Según algunos autores sería mejor opción calcular el SD y el CV para el monitoreo continuo de glucemia (CGM), pero en la práctica diaria es imposible obtener datos de CGM en cada paciente. (59)

En 1970, John Service et al. describieron un método que es ampliamente utilizado hoy en día: la media de la amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE).

MAGE fue diseñado para capturar las glucemias relacionadas con las excursiones a la hora de comer.

Para separar la inducida a la hora de comer -de otras excursiones de la glucemia, se realizaron investigaciones en voluntarios sanos, y se encontró que excursiones mayores a 1.0 SD de las mediciones de glucosa tomadas fueron consistentemente relacionados con la hora de la comida. De esto, se deduce que las excursiones posprandiales y la variabilidad de la glucosa están estrechamente relacionados, el primero contribuye a este último, pero no son idénticos. (60)

El promedio de amplitud de excursiones glucémicas (MAGE) ha sido criticado en varios puntos. En primer lugar, con el advenimiento del monitoreo continuo de la glucemia, las excursiones postprandiales pueden evaluarse más precisamente mediante el uso del área bajo la curva, otro punto sería que el cálculo de MAGE es

dependiente del operador y que MAGE ignora excursiones de menos de 1 SD. Esto puede incorrectamente ser indiferente ante excursiones más pequeñas pero significativas. Sin embargo, esta medición se cita a menudo y se utiliza ampliamente. (60)

Louis Monnier y Claude Colette proponen que MAGE es superior a DS para evaluar variabilidad, y que si bien MAGE requiere monitoreo continuo, esta debería ser utilizada como gold estándar para evaluar fluctuaciones de glucemia en ensayos clínicos diseñados para estimar variabilidad glucémica. (61)

En cambio, posteriormente Sarah E. Siegelaar en una revisión publicada en Endocrine Reviews en el año 2010, sugiere al SD como el método preferible a la hora de cuantificar la variabilidad del Monitoreo continuo de glucemia, por ser esta la medida más fácil y mejor validada hasta ese momento. (59)

A partir de la unidad de cuidados intensivos, donde la variabilidad de la glucosa también está menos relacionada con las comidas, se propone el promedio de cambio absoluto de la glucosa (MAG).

Esta es una simple suma de todos los cambios absolutos de glucemia, dividido por el tiempo durante el cual se tomaron las mediciones, de esta manera, dos excursiones de idéntica medida, pero que difieren en la duración contribuyen de forma diferente a la suma global de la variabilidad y para evaluar la variabilidad, J. Hans De Vries recomienda utilizar el coeficiente de variación y MAG.

La variabilidad glucémica ha sido identificada como un factor de predicción de hipoglucemia y se ha relacionado con mortalidad en la unidad coronaria. Otras relaciones son entre la variabilidad glucémica y el estrés oxidativo, así como complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes.

Con respecto a la predicción de hipoglucemia, la variabilidad glucémica es predictiva en la diabetes tipo 2.

Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES) es un estudio prospectivo, observacional de control de factores de riesgo en veteranos con diabetes tipo 2, estables, tratados con insulina, a los que se les solicitó automonitoreo de glucemia antes de cada comida y de acostarse, durante 8 semanas.

Se evaluaron 195 sujetos, 95% de los cuales eran hombres y el 69% de los cuales eran blancos no hispanos. GLUMEAN (media de la glucemia) y GLUSD (Desviación estándar de glucemia) fueron determinantes altamente influyentes de hipoglucemia durante el monitoreo intensificado.

Una media de glucemia baja y una gran desviación estándar de glucemia aumentaron ambas el riesgo de hipoglucemia durante automonitoreo intensificado.

El riesgo de hipoglucemia parece ser única para cada sujeto, es estable durante hasta 1 año, y se debe tanto a la variabilidad glucémica como al nivel de glucosa media.

Por lo tanto, la hipoglucemia es más probable si la media de glucosa en sangre es baja o si las desviaciones negativas respecto a la media son grandes. Si este concepto es válido, entonces la media de glucemia y su desviación estándar debe ser determinantes independientes de la hipoglucemia en el análisis multivariado. Concluyendo así que el riesgo de hipoglucemia asociada a grandes fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre tiene importantes implicaciones clínicas. (62)

Numerosos estudios han demostrado que la variabilidad glucémica es mayor en aquellos pacientes diabéticos que han experimentado hipoglucemias, en particular de intensidad severa.

Se agruparon los datos de tres ensayos de pacientes con diabetes tipo 2 insulinoirrequirientes, se analizó la variabilidad glucémica y los eventos hipoglucémicos y sus variables en un total de 2343 pacientes al momento basal, a las 12 semanas y a las 24 semanas del reclutamiento para dichos ensayos.

Las Medidas de variabilidad de la glucemia se calcularon a partir de datos de automonitoreo glucémico. Estas fueron promedio de la amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE) promedio de cambio absoluto de la glucemia, glucemia en ayunas, la glucosa media diaria, coeficiente de variación de la glucemia intra día (CV), desvío estándar de la glucemia intra-día glucemia mínima, la diferencia entre el máximo y mínimo de glucemia, coeficiente de variación de glucemia inter-día, y desvío estándar de glucemia inter-día. La variabilidad glucémica Intra-día e inter-día se asocian significativamente con el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 insulinoquirientes. (63)

El estudio fue diseñado para definir las contribuciones relativas de la variabilidad glucémica y a la incidencia de la hipoglucemia asintomática en la diabetes tipo 2.

Doscientos veintidós personas con diabetes tipo 2 fueron divididos en tres grupos según el tratamiento que recibían. Valores de concentración media de glucemia (MG), la variabilidad glucémica (SD) en torno al valor de la glucosa media) y la media de la amplitud de las excursiones glucémicas se evaluaron mediante un sistema de monitoreo continuo de glucemia. Se registró hipoglucemia asintomática durante un período de 48 h. Se utilizó un análisis de regresión de Poisson para evaluar los posibles predictores de hipoglucemia.

El mejor modelo de ajuste se obtuvo con las dos siguientes variables: MG y SD. La frecuencia de hipoglucemia se asoció negativamente con MG y positivamente con SD.

Como aumenta el riesgo de hipoglucemia asintomática en la presencia de aumento de la variabilidad de la glucemia, evitar excesivas fluctuaciones de la glucemia debe ser una consideración importante, ya sea para reducir o prevenir el riesgo de hipoglucemia en la diabetes tipo 2. (64)

Un Análisis retrospectivo de las bases de datos de dos ensayos controlados aleatorios publicados previamente evaluó la asociación entre la amplitud de variación de la glucemia y la mortalidad hospitalaria.

Mil quinientos cuarenta y ocho pacientes postquirúrgicos de la Unidad de Cuidados Intensivos , ingresados entre febrero de 2000 y enero de 2001, y 1200 pacientes de cuidados médicos intensivos , admitidos entre marzo de 2002 y mayo de 2005.

En los dos ensayos controlados aleatorios, los pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea la terapia intensiva de insulina o tratamiento convencional con insulina.

El aumento de Variación de la amplitud de la glucosa en sangre y el patrón de irregularidad se asociaron con la mortalidad, independientemente del nivel de glucosa en la sangre por lo que concluyeron que la reducción de variación de la amplitud de la glucemia, independientemente de la concentración de glucosa en la sangre, puede producir beneficios clínicos. (65)

Un Estudio de cohortes retrospectivo publicado en el año 2010 investigó la asociación entre la variabilidad glucémica y la mortalidad hospitalaria. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI desde enero de 2004 hasta diciembre de 2007. Se calcularon dos medidas de variabilidad, el promedio de cambio absoluto de glucemia por hora y el desvío estándar, como medidas de variabilidad de la glucemia de 5.728 pacientes y se relacionaron con la mortalidad hospitalaria mediante regresión logística. Se calcularon las tasas de mortalidad y riesgo ajustado de muerte en la Unidad de cuidados intensivos por el promedio de cambio absoluto de glucemia. Alta variabilidad de la glucemia está firmemente asociado con la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria. Alta variabilidad de la glucosa combinada con altos valores medios de glucosa se asocia con mayor mortalidad en la UCI. En pacientes tratados con un control glucémico estricto, baja variabilidad de glucosa parecería protectora, incluso cuando los niveles medios de glucemia eran elevados. (66)

Fluctuaciones agudas de la glucosa durante el periodo postprandial gatillan estrés oxidativo y son más predictivas del desarrollo de aterosclerosis que la glucemia en

ayunas o HbA1c, Esto sugiere que la terapia para los pacientes con DM2 no sólo debe centrarse en la HbA1c como meta a largo plazo, sino también el objetivo es evitar las fluctuaciones agudas de glucosa como un objetivo inmediato.

El papel de la variabilidad de la glucemia en la formación del estrés oxidativo es mucho más controvertido. Estudios In Vitro demostraron un efecto deletéreo de la glucosa alta intermitente, ya sea mayor que la glucemia alta constante, a pesar de una menor exposición total de glucosa.

Los estudios en humanos son menos consistentes. Ceriello et al. realizaron un estudio para investigar la relación entre la variabilidad de la glucosa, estrés oxidativo [evaluado como 3-nitrotirosina plasmática y tasas de excreción libre de F2 8-iso-prostaglandina (8-iso-PGF2) en 24 h, y la función endotelial, medida por la dilatación mediada por flujo. Pacientes diabéticos tipo 2, así como los controles sanos fueron estudiados. Sugirieron que la glucosa oscilante tiene más efectos nocivos sobre el endotelio y de estrés oxidativo más que un constante nivel alto de glucosa. (67)

Otro estudio realizado por Louis Monnier, "Activación del estrés oxidativo por fluctuaciones agudas de glucosa comparado con hiperglucemia crónica en diabéticos tipo 2", evaluó las contribuciones respectivas de la hiperglucemia crónica sostenida y de las fluctuaciones agudas de glucosa al estrés oxidativo en diabetes tipo 2.

El estrés oxidativo fue estimado por la excreción urinaria en 24 hs de 8 Iso prostaglandina F2n libre. La evaluación de las fluctuaciones agudas de glucosa fue obtenido del monitoreo continuo de glucemia calculando la media de la amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE). La exposición a la glucosa en el tiempo fue estimada por HbA1c, glucemias en ayuno y promedio de concentraciones de glucosa.

La media de 8 Iso PGF urinario fue mayor en los pacientes con diabetes.

En el análisis multivariado solo MAGE y Área bajo la curva mostraron correlación significativa con la excreción urinaria de 8-iso PGF.

Concluyendo también que las fluctuaciones de glucosa en periodos postprandiales tienen más efecto sobre el estrés oxidativo que la hiperglucemia sostenida (68).

En cambio otro estudio realizado por Sarah E. Siegelaar y publicado en el 2011 no mostró esta correlación entre variabilidad glucémica y estrés oxidativo.

Veinticuatro pacientes con DM2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales fueron sometidos a 48 horas de monitoreo continuo de la glucemia y la recolección simultánea de dos Muestras de orina en 24 horas para la determinación de 15 - 8 -iso- prostaglandina F2a (PGF2a). La desviación estándar (SD) y la media de la amplitud de excursiones glucémicas (MAGE) se calcularon como marcadores de la variabilidad glucémica.

No se encontró una relación importante entre la variabilidad de la glucemia y excreciones - 8 – iso - PGF2a en pacientes DM2 bien controlados con medicamentos orales. (69)

En cuanto a la asociación entre variabilidad glucémica y complicaciones micro y macrovasculares, se realizó en Estados Unidos una Revisión Sistemática cuyo objetivo fue evaluar la evidencia publicada de esta asociación en pacientes con diabetes mellitus.

La citada revisión se realizó con la literatura publicada en idioma Inglés a partir de enero de 1990 a noviembre 2008. En ella se evaluaron los estudios de intervención y de observación en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 DM que informaran medidas de variabilidad glucémica y de su impacto en el desarrollo o progresión de las complicaciones micro y macrovasculares.

Se identificaron un total de 18 estudios de (8 de DM tipo 1 y 10 de DM tipo 2). Los estudios en pacientes con DM tipo 1 han puesto de manifiesto que la

variabilidad de la glucemia tiene poco impacto en el desarrollo de las complicaciones diabéticas.

Entre los estudios en DM 2, se informó una asociación positiva significativa entre la variabilidad de la glucemia y el desarrollo o la progresión de la retinopatía diabética, los eventos cardiovasculares y la mortalidad en 9 de los 10 estudios. Sólo un estudio de Diabetes Mellitus tipo 2 informó que no hubo asociación entre la variabilidad de la glucosa y la progresión de la retinopatía. En base a esta revisión de la evidencia disponible, sugiere que la variabilidad de la glucosa, que se caracteriza por las excursiones extremas de glucosa, podría ser un predictor de complicaciones diabéticas, independientemente de los niveles de HbA1c, en los pacientes con DM tipo 2. Mejor control diario de las excursiones de glucosa en sangre, especialmente en el período postprandial, puede reducir el riesgo de estas complicaciones. (70)

Los efectos de la variabilidad glucémica en retinopatía diabética fueron evaluados en un estudio realizado por Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso. El propósito de este estudio fue determinar si la variabilidad glucémica, con independencia de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), fue capaz de predecir la aparición de retinopatía en pacientes diabéticos tipo 2. El estudio se basa en una cohorte de 130 pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía. La variabilidad de la glucemia en ayunas (FPG) se midió por su coeficiente de variación (CV). La incidencia acumulativa de la retinopatía fue del 36,2% y un aumento a lo largo de los cuartiles de variabilidad. El término de la interacción entre la media de HbA1c y VC no fue significativo. La variabilidad cumple los criterios para ser considerado un factor de riesgo de la retinopatía. Existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas. (71)

Un estudio realizado en Suecia solo en pacientes con diabetes tipo 1 intentó establecer si la variabilidad de la glucemia era factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones microvasculares, además de la glucemia media. En este estudio se realizó un seguimiento durante 11 años durante los cuales se

registraron la aparición de complicaciones micro y macrovasculares mostraron que la HbA1c fue un predictor independiente de la incidencia ($P = 0,004$) y la prevalencia ($P = 0,01$) de la nefropatía. El Desvío Standard de la glucemia se encontró que era un factor de predicción de la prevalencia de la neuropatía periférica ($P = 0,03$), y mostró significación marginal en la predicción de la incidencia de la neuropatía periférica ($P = 0,07$). El Desvío Standard de la glucemia fue también un predictor altamente significativo de hipoglucemia asintomática ($P = 0,001$). (72)

Un estudio realizado, publicado en el año 2000 cuyo objetivo fue relacionar las glucemias en ayunas, las pruebas de tolerancia oral a la glucosa, los valores máximos de glucemia plasmática durante una PTOG y la HbA1c con grosor de la íntima-media como marcador de la aterosclerosis, se analizaron en 582 personas de 40-70 años de edad y en situación de riesgo para la diabetes tipo 2, a quienes se les midió la carótida con ecografía. Los resultados mostraron PG (postchallenge plasma glucosa) y PGS (postchallenge glucosa spikes) están más fuertemente asociados con el espesor de intima media carotideo que la glucemia en ayunas y el nivel de HbA1c en una cohorte en riesgo de diabetes y en la etapa temprana de la diabetes. (73)

De acuerdo con la literatura, podemos concluir que la variabilidad glucémica parece relacionarse con el estrés oxidativo in vitro y aunque no de manera consistente en estudios experimentales en pacientes diabéticos tipo 2.

La variabilidad de la glucosa está relacionada con la mortalidad en los pacientes no diabéticos, críticamente enfermos y se asocia con (grave) hipoglucemia en pacientes con diabetes tratados con insulina.

Habría también una asociación positiva significativa entre la variabilidad de la glucemia y el desarrollo o la progresión de la retinopatía diabética, los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

En los últimos años, con el advenimiento de nueva tecnología, se desarrollaron distintos equipos destinados a obtener información de la variabilidad glucémica en forma continua.

El análisis de las concentraciones de glucosa en pacientes “bien controlados” con diabetes tipo 1 y tipo 2, muestran que pasan un tiempo significativo por encima y debajo de los rangos objetivos deseados.

La mayoría de las sociedades científicas Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) recomiendan objetivos glucémicos para el cuidado de los pacientes con diabetes, entre los que incluye la HbA1C (hemoglobina glicosilada), la glucemia en ayuna, las glucemias pre y postprandial. En relación directa con la HbA1C las recomendaciones son ADA <7% e IDF <6,5%. Pero se tiene en cuenta el grupo tratante: normoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 HbA1C<7%; pacientes en el inicio de diabetes tipo 2 sin riesgo de hipoglucemia <6,5%; Diabetes en embarazadas <6%; Diabetes en 3ra. Edad y/o con riesgo de hipoglucemia <7-7,5%.

Las herramientas tradicionales para tratar y manejar la diabetes limita la capacidad de lograr los objetivos glucémicos deseados. Las mediciones de glucemia en sangre a través de la punción del dedo se tornan problemáticas. Estos registros (tomados 4 veces al día) en pacientes con múltiples inyecciones de insulina, no brindan información clave con respecto al contexto de la concentración de glucosa, tampoco brinda información pertinente de hipoglucemia severa lo cual limita la capacidad del paciente para tomar una acción evasiva. (75)

Actualmente tenemos la oportunidad de tener toda la información mediante el monitoreo continuo de glucosa MCG. Existen dos tipos de MCG:

Los sistemas de MCG “profesionales” o diagnósticos tienen un sensor que se coloca debajo de la piel con un electrodo de platino con glucosa oxidada, que cataliza la oxidación de la glucosa en líquido intersticial y permite su cuantificación cada 5 minutos. Son propiedad de los profesionales de la salud y son prestados al

paciente por un lapso de 3 a 7 días sucesivos para la recolección de datos. El paciente desconoce los datos de la glucemia generados. La información histórica de la glucosa puede ser evaluada mediante dos formas diferentes: la visualización de la tendencia reciente de los datos en la misma pantalla del MCG o mediante la descarga del MCG (tiempo real o profesional) a programas computarizados. Los programas computarizados tienen la capacidad de generar una variedad de datos, gráficos, estadísticas, incluso el promedio de glucosa, la desviación estándar, el porcentaje de tiempo utilizado , por debajo y dentro del rango objetivo, el número de variaciones por encima y por debajo del rango objetivo, etc. (74) (3)

Los sistemas de MCG “en tiempo real” permiten al paciente reconocer las hipoglucemias asintomáticas donde están alteradas las respuestas para contrarrestar la misma. Se le coloca alertas bajas y altas predeterminadas, brinda al paciente una advertencia más temprana de que está teniendo una hipoglucemia (alerta baja) para actuar en consecuencia (ingerir carbohidratos). Hacen considerablemente más seguro trabajar, conducir, hacer ejercicio físico. Las alertas altas permiten un manejo más agresivo de los picos de glucemia después de las comidas, la prevención de la cetoacidosis y la disminución de la HbA1C. (74)

Los regímenes intensificados consisten en imitar el patrón fisiológico de la insulina, ya sea con múltiples inyecciones o con bomba de infusión continua. Estos esquemas terapéuticos demostraron disminución de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en ambos tipos de Diabetes. (76)

El monitoreo continuo profesional de glucosa MCG permite detectar hipoglucemias nocturnas e hiperglucemias postprandiales previamente inadvertidas, y permite ajustar el tratamiento , a la vez sirve como elemento de motivación y educación para los pacientes .Los candidatos para MCG profesional son los pacientes con valores fluctuante de glucemia, los que tienen HbA1C, los de reciente diagnóstico,

las embarazadas con DBT tipo1 o gestacional, los que presentas hipoglucemias nocturnas y asintomáticas. (76)

Se evaluó la utilidad del MCG para detectar hipoglucemias no percibidas en pacientes tipo 1 y diabetes tipo 2 comparado con mediciones capilares frecuentes de glucosa. Algunos estudios prospectivos relevantes han demostrado que el buen control metabólico de la diabetes disminuye el riesgo de complicaciones crónicas. Tratamientos intensificados con múltiples inyecciones de insulina combinado con mediciones capilares frecuentes de los niveles de glucemia son conocidos por ser formas útiles para lograr un buen control metabólico. También se sabe que tratamientos intensificados pueden aumentar el número de hipoglucemias y que la percepción de sintomatología autonómica puede disminuir con el tiempo.

A menudo es difícil de lograr el óptimo control, a pesar de la terapia insulínica intensiva y el automonitoreo frecuente de la glucemia, en parte debido a las limitaciones del perfil de la glucemia obtenido en punciones intermitentes. Un nuevo sistema de sensor de estilo Holter llegó recientemente al mercado (monitorización continua de glucosa) CGMS; MiniMed, para medir de forma continua las concentraciones de glucosa en el tejido subcutáneo. Este sistema ha sido validado en varios informes y se ha demostrado para proporcionar una buena correlación entre la sangre y los niveles de glucosa intersticiales.

Estudios recientes han demostrado una significativa disminución de la HbA1C en pacientes monitorizado con los CGMS con modificaciones subsiguientes del tratamiento, sin embargo, la falta de un grupo control pone en duda los resultados de dichos estudios.

Se incluyeron en el estudio un total de 105 pacientes diabéticos: 75 de ellos con diabetes tipo 1 y 30 pacientes con diabetes tipo 2. Se asignaron aleatoriamente pacientes con diabetes tipo 1 con insuficiente control metabólico 40 (CGMS durante 3 días) y 35 grupo control utilizando frecuentes mediciones capilares de glucosa. Los datos obtenidos durante cada día se analizaron en 5 veces

diferentes: entre el desayuno y el almuerzo, entre el almuerzo y la cena, entre la cena y la hora de acostarse, a partir de la hora de acostarse y las 04 a.m. y entre la 04 a.m. y el desayuno.

Las repuestas a la hipoglucemia y el ejercicio y la presencia de hipoglucemias no percibidas. A los miembros del grupo control se les modificó su tratamiento usando la información obtenida a partir de mediciones capilares de glucosa (8 mediciones por día durante 3 días). (82)

Todos los pacientes fueron evaluados por un médico entre dos a cuatro veces más en los siguientes 2-3 meses después de las modificaciones terapéuticas realizadas. Se anima a los pacientes a seguir un estilo de vida y el tratamiento regular durante el periodo de monitoreo.

Los pacientes fueron instruidos para registrar los datos en un cuaderno de bitácora: comidas, ejercicio físico, valores de glucemia.

Los registros obtenidos para el grupo de pacientes diabéticos tipo 1 monitorizados con CGMS fueron analizados y la terapia se modificó de la siguiente manera: en 31 pacientes estudiados, el tipo y la dosis de insulina eran adaptados al perfil de glucemia obtenido; en 9 pacientes se inició el tratamiento con infusión de insulina subcutánea (ISCI; Disetronic H-TRON más V100; MiniMed 507, o MiniMed508) .Se calcularon la tasa basal y bolos usando los algoritmos de Disetronic o MiniMed.

En el grupo control de los sujetos diabéticos tipo 1 el perfil de glucosa obtenido después de 8 mediciones capilares por día se utilizó para modificar el tratamiento. Las modificaciones terapéuticas fueron las siguientes: en 25 pacientes, el tipo y la dosis de insulina se han modificado, en 10 pacientes, se inició el tratamiento con ISCI (Infusión subcutánea continua de insulina), infusión basal y bolos se calcularon sobre la misma base que el grupo CGMS e individualmente adaptado al perfil de la glucosa.

A los 3 meses después de las modificaciones del tratamiento, se midieron los niveles de HbA1C.

Una reducción significativa fue observada en ambos grupos del estudio. Niveles de HbA1C disminuyeron de 8,3 a 7,5 en los diabéticos tipo 1 y de 8 a 7,5% en el grupo control. En el subgrupo de pacientes el inicio del tratamiento con ISCI mostró la mayoría de las mejoras en términos metabólicos. En los evaluados con el CGMS, los niveles de HbA1C se redujo y también en el grupo control.

Un total de 81 eventos de hipoglucemia asintomática (glucemia <60 mr./dl) con una duración de 20 minutos a 7 horas, se detectaron en 39 de los pacientes (55,7%) controlados con la CGMS.

La frecuencia de estos fue del 62,5% en pacientes diabéticos tipo 1 y 46,6% en pacientes diabéticos tipo 2. Por otra parte la distribución de estos eventos todo el día era diferente dependiendo del tipo de diabetes. En el 16% de los pacientes diabéticos tipo 1, la hipoglucemia ocurrida durante el día, mientras que el 40% ocurrió en la noche; en el otro 44% de los pacientes, que tuvieron lugar durante los dos períodos de tiempo. (82)

Los porcentajes de los pacientes diabéticos tipo 2 que presentaron hipoglucemia asintomática durante el día y la noche eran idénticas (42,8%) mientras que se detectaron en solo el 14,3% de los pacientes durante ambos periodos de tiempo. El grupo de sujetos diabéticos tipo 2 con hipoglucemia no percibida incluyeron 5 pacientes que estaban recibiendo sulfonilureas combinadas con metformina, poco significativo. (82)

No se detectaron diferencias en cuanto a edad, sexo, duración de la diabetes, las complicaciones diabéticas, niveles de HbA1C cuando se compararon pacientes con hipoglucemia asintomática con aquellos que registraron las hipoglucemias.

Probablemente el hallazgo más interesante del estudio era la confirmación de la presencia de hipoglucemias no percibidas en la población diabética, especialmente nocturnas.

Este estudio demostró una alta incidencia de hipoglucemia no percibidas en pacientes con diabetes tipo 2, también el número de hipoglucemia nocturna, en este grupo, fue alta. Y algunos de estos pacientes no estaban en tratamiento con insulina pero tomaban sulfonilureas de acción corta (glimepirida, glipizida). La incidencia de hipoglucemia inducida por sulfonilureas (causada por las preparaciones de acción prolongada , tales como clorpropamida y glibenclamida es de 19 casos por 1.000 pacientes por año, pero de acuerdo a los resultados de este estudio la incidencia real podría ser más alta. (82)

En otro estudio se evaluó los efectos a corto y largo plazo del monitoreo continuo de glucosa en tiempo real en pacientes con diabetes tipo2. Estudio controlado randomizado de 100 adultos con diabetes tipo 2 no insulinizados. Este fue un estudio prospectivo de 52 semanas, comparando corto plazo (12 semanas) y largo plazo (52 semanas) efectividad del RT-CGM con SMBG. Comparó los efectos de 12 semanas de RT-CGM intermitente con el Automonitoreo Glucémico, mediante controles glucémicos en un periodo de seguimiento de 40 semanas. (83)

El sistema RT-CGM provee al paciente una lectura de la glucemia cada 5 minutos. Esto ha demostrado que mejora el control glucémico y reduce la frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 insulinizados. No ha sido utilizado en sujetos diabéticos tipo 2 no insulinizados (el mayor subgrupo de personas con diabetes tipo2).

Los objetivos fueron determinar si RT-CGM tiene efectos saludables a largo plazo sobre la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 no insulinizados.

Los pacientes seleccionados fueron mayores de 18 años, tenían diabetes tipo2 por lo menos de 3 meses, HbA1C >7 y <12%.

Aquellos sujetos randomizados a RT-CGM, realizaron 4 ciclos durante 3 meses. Después de las 12 semanas iniciales este grupo continuó con SMBG durante el resto del estudio.

Los sujetos randomizados a Automonitoreo glucémico tuvieron que medirse antes de las comidas y antes de acostarse durante 12 semanas o en momentos de sintomatología. Después de 12 semanas iniciales, ellos realizaron SMBG durante la duración del estudio.

El objetivo primario del estudio fue HbA1C en el curso del estudio.

Arrojó que hubo una diferencia significativa en la HbA1C al finalizar la intervención activa de los primeros 3 meses que fue sostenida durante el periodo de seguimiento. La HbA1C disminuyó en el RT-CGM un 1,1.2, y 0.8% y en el grupo SMBG un 0.5, y 0.2%(83)

Concluyeron que las personas con diabetes tipo 2 no insulinizados que usaron RT-CGM por 12 semanas, mejoraron los controles glucémicos a las 12 semanas y el mejoramiento se mantuvo sin RT-CGM durante el periodo de seguimiento (40 semanas) en comparación con los valores que presentaron los pacientes que realizaron Automonitoreo glucémico solamente. (83)

Los avances tecnológicos de la información han permitido elaborar sistemas para brindar terapias médicas individualizadas, en tiempo real mediante el uso de internet y dispositivos inalámbricos. La Telemedicina constituye el centro de referencia de esta modalidad, ya que puede ofrecer información sobre prevención, diagnóstico precoz, inicio rápido del tratamiento. También brinda un seguimiento continuo en el momento y en el lugar que se considere necesario.

Un estilo de vida saludable, los cuidados personales apropiados son en el enfoque terapéutico de la diabetes. Los recursos de Telemedicina pueden emplearse para inducir un manejo eficaz de la enfermedad. Un medidor de glucosa conectado a un

dispositivo móvil con un protocolo específico de comunicación beneficiaría a los pacientes en su autonomía para controlar sus niveles plasmáticos de glucosa. (84)

La aparición de un sistema de monitoreo de glucosa por internet se asoció a un mejor control de la glucemia a largo plazo en comparación a métodos convencionales.

En este estudio se incluyeron 154 personas mayores de 60 años con diabetes tipo 2 de al menos de un año de evolución. Se los dividió de forma aleatoria para la integración de tres cohortes: un grupo de control (GC con tratamiento habitual; n: 52), un grupo de automonitoreo glucémico (GAMG; n: 51) y un grupo que empleó un recurso de Telemedicina (GTM; n: 51) que consistía en un glucómetro conectado a un teléfono móvil.

Se estableció como criterio primario de inclusión una HbA1C comprendida entre 6,5% y 10,5%.

Todos los pacientes recibieron la misma educación diabetológica. El grupo GAMG se debía controlar la glucemia al menos 8 veces por semana. En el grupo GTM se instruyó a los enfermos para medir la glucemia con la misma frecuencia que el grupo anterior y remitir el resultado mediante un mensaje de texto a una central de comunicaciones. En presencia de 2 registros semanales de glucemia en ayuna $<72\text{mg/dl.}$, se advertía a los pacientes para reducir la dosis del tratamiento. Por el contrario ante valores por encima de 144mg/dl recibía un mensaje para modificar el estilo de vida y ajustar el tratamiento. En los casos que el paciente tuviera una glucemia $<50\text{mg/dl}$ se enviaba un mensaje a un familiar para adoptar acciones para contrarrestar la hipoglucemia.

Se definió como hipoglucemia leve la aparición de debilidad, mareos, sudoración, palpitaciones o confusión asociada a glucemia $<63\text{mg/dl.}$ se tomó como hipoglucemia severa un nivel inferior $<50\text{mg/dl.}$, la necesidad de una intervención médica o la presencia de deterioro del sensorio o convulsiones. (84)

El criterio de valoración se definió como la proporción de individuos en los cuales se logró un valor de HbA1C < 7 % sin eventos de hipoglucemia en un lapso de 6 meses.

No se hallaron diferencias estadísticas entre los parámetros antropométricos y bioquímicos de los individuos de las tres cohortes.

Después de 6 meses de seguimiento, tanto la glucemia en ayuna como la postprandial se redujeron significativamente en el GTM, pero no se identificaron cambios en el GC o en el GAMG.

Se observó una reducción significativa de la HbA1C en el control efectuado a los 3 meses, para el GAMG como para el GTM. Esta diferencia se mantuvo a los 6 meses para el GTM, ya que la concentración de HbA1C fue menor que en otras 2 cohortes ($p < 0,05$). Cuando se consideró el criterio principal de HbA1C < 7% en ausencia de hipoglucemia, se confirmó que esta meta se logró en el 30,6% de los miembros del GTM, en comparación con el 23,4% del GAMG y el 14% de los integrantes del GC. (84)

Concluyeron que el sistema de Telemedicina conectado a una red de telefonía móvil se asoció a un mejor control metabólico y a una incidencia menor de hipoglucemia cuando se los comparó con los otros grupos con seguimiento convencional o con automonitoreo de la glucosa. Además permitió la retroalimentación inmediata entre los valores obtenidos y el envío de recomendaciones de estilo de vida y el ajuste del tratamiento.

En este estudio se priorizó tanto el control de la glucosa, en término de HbA1C, como la prevención de hipoglucemia. Esta complicación puede ser crítica en los pacientes de edad avanzada por la menor alarma de los síntomas. (84)

El tratamiento intensificado con insulina logra disminuir las complicaciones microvasculares, aunque los estudios realizados fueron con insulina NPH que tiene una variabilidad en el tiempo de acción. La insulina glargina y la insulina

detemir son análogos que tienen un efecto más estable y una mayor duración. En este trabajo el objetivo consistió en comparar el efecto hipoglucemiante y la estabilidad de la glucemia entre insulina glargina y detemir mediante el monitoreo continuo de glucosa. Se reclutaron 11 pacientes con diabetes, 6 con diabetes tipo 1 y el resto con diabetes tipo 2. Completaron el estudio 9 pacientes. El trabajo fue suspendido por una advertencia de la Asociación Europea de estudios de la Diabetes sobre insulina Glargina. La media de glucemia basal fue menor con insulina Glargina que con Detemir en ambos tipos de diabetes. La diferencia fue más notoria durante la noche. No se presentaron diferencias en la incidencia ni en la gravedad de hipoglucemias con ambas clases de insulina. (77)

Concluyeron que la insulina glargina tiene un mayor efecto hipoglucemiante con una glucemia más estable con la misma dosis de detemir, mayor duración y potencia con menor variabilidad constatada con el MCG. Se necesitó 2 dosis de detemir para lograr el mismo efecto que una dosis de glargina. (77)

En un estudio abierto prospectivo, aleatorizado, controlado. Ensayo clínico en 65 pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1C 8-10%) durante 3-4 meses y el grupo control (autocontrol de glucosa en sangre) El uso de un sistema de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (RT-CGM) fue estudiado como una herramienta de motivación del comportamiento y la eficacia del monitor en el control de la glucemia para pacientes con diabetes tipo 2. Resultados: La HbA1C del grupo RT-CGM se redujo significativamente después de 12 semanas en comparación con el grupo de AGS autocontrol de glucosa. (78)

En el grupo de RT-CGM hubo una reducción significativa en calorías totales ingeridas, peso, IMC y nivel de glucosa postprandial y un aumento en el tiempo total de ejercicio por semana después de 3 meses. Se ha demostrado que el monitoreo continuo de glucosa sería útil en la modificación de hábitos alimentarios, de ejercicio diario y podría inducir a un mejor control glucémico que el autocontrol de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. (78)

En los estudios STAR-1, STAR-3 y DirectNet recientemente completados, el uso de MCG produjo mejoría en la HbA1C (menor para adolescentes que utilizaron sus MCG en forma intermitente), con reducciones simultáneas de la frecuencia y severidad de la hipoglucemia en niños con diabetes tipo 1 y en adultos con diabetes tipo 1 y 2. (79) (80)

Estudio clínico aleatorizado y controlado STAR-1 pacientes entre 12 a 72 años se evaluó la incidencia de hiperglucemia/hipoglucemia .El criterio de selección primario fue la HbA1C. Los pacientes que utilizaron el sensor >60% del tiempo tuvieron una disminución significativa de la HbA1C comparados con el menor uso.

Estudio clínico aleatorizado y controlado STAR 3: pacientes de 7 a 18 años y >19 años mantenidos con múltiples inyecciones diarias o con transición a bomba de insulina con MCG integrado .Criterio de selección primario la HbA1C. Criterio de selección secundario: porcentaje con HbA1C <7 y libre de hipoglucemia severa. En el grupo de adultos y jóvenes , a los 12 meses, las concentraciones de HbA1C cayeron significativamente más en los que utilizaron bomba de insulina/MCG que los que usaban múltiples inyecciones de insulina .La mejoría de la HbA1C comenzó a los 3 meses y continuó los 12 meses subsiguientes para los adultos y jóvenes. (79) (80)

Los porcentajes de adultos y jóvenes que alcanzaron una HbA1C<7% fueron significativamente mayores en los pacientes que utilizaban bomba/MCG. La mejoría de la HbA1C fue proporcional a la frecuencia del uso del MCG.

Estudio clínico, aleatorizado, controlado JDRF: pacientes de 12 a 72 años de edad. Criterio de selección primario: HbA1C. Se evaluó también la incidencia de hipoglucemias. En el análisis de 26 semanas los pacientes que utilizaron el MCG +AMG (vs. AMG solo) tuvieron una reducción significativa de la HbA1C observada para mayores de 25 años. Tasas poco frecuente de hipoglucemias similares en ambos grupos. La frecuencia de uso del MCG se asoció con la reducción significativa de la HbA1C en todos los grupos del estudio. (79) (80)

Estudio clínico, aleatorizado y controlado en jóvenes. JDRF, MCG (2008) se realizó el análisis en 26 semanas Criterio de inclusión primario: HbA1C. También se evaluó la incidencia de hipoglucemias. Entre los que utilizaron bomba de insulina y MCG alcanzaron una HbA1C <7% comparados los que utilizaban bomba de insulina sola. Aquellos que usaban el MCG por lo menos 6 días/semana mantuvieron la mejoría de la HbA1C durante 12 meses. Tuvieron una diferencia insignificante en la frecuencia de hipoglucemia. (79) (80)

DirecNet: dos estudios piloto de 13 semanas. Criterio de inclusión primario: HbA1C. También se evaluó la incidencia de hipoglucemia. Entre los pacientes que utilizaban bomba de insulina tuvieron una reducción estadísticamente significativa de HbA1C los que utilizaban además el MCG .Tuvieron diferencia insignificante en la frecuencia de hipoglucemias entre ambos grupos. (81)

En los trabajos analizados se encontró que el monitoreo continuo de glucosa MCG es útil para mejorar el control glucémico (descenso de la HbA1C) tanto en Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes M. tipo 2, aunque es menos claro su impacto sobre la incidencia de hipoglucemia severa. Hacen falta estudios de más poder para demostrar que el sistema de MCG reduce las complicaciones en forma adecuada. También habría que definir si realmente posee una relación costo-beneficio adecuada para el paciente y el sistema de salud.

Según algunos trabajos el MCG profesional permite detectar hipoglucemias nocturnas e hiperglucemias postprandiales previamente inadvertidas y así ajustar el tratamiento (ajustar la dosis y horario de la insulina basal; ingerir carbohidratos, etc.). Sirve además como elemento de motivación y educación en los pacientes.

Este sistema de MCG resulta útil en pacientes que presentan gran variabilidad glucémica, los de reciente diagnóstico, las mujeres embarazadas con Diabetes tipo 1 o Gestacional como también los individuos que presentan hipoglucemias nocturnas y asintomáticas.

Consideramos fundamental conocer los episodios de hipoglucemia que se presentan en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años que están en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y su relación con respecto a la adherencia al tratamiento, teniendo en cuenta el aumento de la morbimortalidad que se asocia a estos episodios.

OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Evaluar la intensidad y frecuencia de hipoglucemias en relación a hábitos alimentarios, tratamiento farmacológico y actividad física en pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 60 años con antecedentes de hipoglucemias, mediante el monitoreo glucémico continuo y el registro simultáneo de las ingestas, la actividad física y el tratamiento farmacológico.

Objetivos secundarios:

- Analizar número y percepción por parte del paciente de episodios de hipoglucemias y antigüedad de diabetes.
- Evaluar la relación entre el tipo de tratamiento farmacológico (Insulina vs Sulfonilureas) y la frecuencia e intensidad de episodios de hipoglucemias, así como su percepción.
- Correlacionar la frecuencia de los episodios de hipoglucemias y su distribución horaria con la calidad, cantidad y distribución de carbohidratos en las comidas diarias.
- Evaluar la asociación entre calidad, distribución y cantidad de carbohidratos en las comidas diarias con el hecho de que el paciente viva solo o no.
- Relacionar consumo de alcohol con número de episodios de hipoglucemia.

- Analizar la diferencia entre la percepción del paciente sobre su cumplimiento del plan alimentario para diabéticos y el cumplimiento real.
- Relacionar realización de actividad física con frecuencia de hipoglucemias.
- Analizar nivel educativo alcanzado con número de episodios de hipoglucemias; así como cumplimiento del tratamiento farmacológico indicado por su médico.
- Comparar los valores de HbA1C con la frecuencia e intensidad de hipoglucemias.
- Comparar número de episodios de hipoglucemias registrados por el automonitoreo de aquellas registrados por el CGM.
- Evaluar la asociación entre hipoglucemias recurrentes y presencia de complicaciones micro o macrovasculares.

MATERIALES Y METODOS:

Estudio descriptivo, transversal que mediante la búsqueda en Historias Clínicas se reclutan 10 pacientes Diabéticos tipo II de ambos sexos de 60 o más años, que concurren a los Consultorios Externos del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Sirio Libanés, que hayan presentado 3 o más episodios de hipoglucemias registradas a través del automonitoreo glucémico en el último mes.

Se citarán telefónicamente al servicio los pacientes seleccionados y se les entregará una encuesta dirigida (anexo 1) evaluando aspectos socioeconómicos, antigüedad de diabetes, antecedentes de hipoglucemias con su distribución en el día y presencia de sintomatología acompañante, y aspectos inherentes al tratamiento integral del paciente diabético, tales como plan alimentario, actividad física y medicación.

Se recabarán datos de las historias clínicas acerca de complicaciones diabéticas micro y macroangiopáticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular), datos de laboratorio como HbA1C (método: Inmunoturbimetria), Glucemia (método enzimático según Trinder), Uremia, Creatinemia (método cinético UV), Clearance de Creatinina (método cinético UV) y microalbuminuria (método: Inmunoturbimetria).

Previa aceptación del consentimiento informado (anexo 2) se colocará a cada paciente de forma secuenciada por un periodo de 144 horas (6 días) el Sensor ENLITE (MMT7008) diseñado para registrar la glucosa intersticial de manera continua (CGM), acoplado al Sistema de grabación digital iPro2 (MMT 7741), que recopila y almacena los datos del sensor de glucemia, los mismos serán descargados en el Programa para la Gestión del Tratamiento de la Diabetes Carelink Ipro (MMT7340) para luego generar informes y analizar datos.

Además se contará con un dispositivo de inserción ENLITE SERTER (MMT7510) y una estación de conexión Dock (MMT7742) que permite cargar y descargar los datos del iPRO2 al Programa Carelink Ipro, instalado en una PC con un sistema

operativo compatible. A diferencia de otros sistemas CGM disponibles en el mercado, el iPro2 tiene un algoritmo de retrospectiva para el cálculo de los valores de glucosa diferente a los algoritmos de Tiempo Real.

Durante los 6 días de monitoreo continuo, los pacientes mantendrán su automonitoreo glucémico habitual, completando diariamente en una planilla detallada (anexo 3) el registro alimentario que será analizado en su composición con un programa Ad Hoc. Además se registrará la actividad física realizada y fármacos recibidos en forma concomitante. Finalizado este periodo, se removerá el sensor y se volcarán los datos al programa Carelink Ipro.

Se analizarán los episodios de hipoglucemias, su grado de severidad, percepción por parte del paciente y su correlación con hábitos alimentarios, actividad física y fármacos recibidos (sulfonilureas/Insulina). El análisis estadístico se realizara correlacionando las variables entre si y su nivel de significancia.

Definición de Variables:

Definición y clasificación de Hipoglucemias:

Desde el punto de vista bioquímico se puede tomar como valor de corte una glucemia menor de 70mg/dl (ADA Working Group). Desde el punto de vista clínico no hay acuerdo ni consenso sino que depende de variaciones según circunstancias como edad, sexo, el antecedente de hipoglucemias previas, control metabólico, etc. En las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología, el punto de corte de hipoglucemia se ha establecido considerando que los síntomas se desarrollan en personas sanas cuando la concentración de glucosa plasmática está alrededor de 55 mg/dl. Sin embargo, el umbral de glucosa para la aparición de síntomas varía en pacientes con hipoglucemias recurrentes.

La hipoglucemia se corrobora con la tríada de Whipple: 1) síntomas compatibles con una glucemia reducida; 2) concentración reducida de glucosa plasmática

utilizando un método preciso y 3) alivio de los síntomas luego de elevar la glucemia.

Clasificación ADA Work Group on Hypoglycemia, 2005

- **Hipoglucemia severa:** evento que induce convulsión o pérdida de conocimiento. Requiere la asistencia de otra persona.
- **Hipoglucemia sintomática:** documentada: Confirma la presencia de síntomas de hipoglucemia (sudoración fría, temblores, palpitaciones, mareos, sensación de hambre, visión borrosa, confusión mental, somnolencia, cefalea, alteraciones del lenguaje o del comportamiento) mediante medición.
- **Hipoglucemia asintomática:** Confirma glucemia menor de 70 mg/dl sin presencia de síntomas compatibles con la consiguiente incapacidad del individuo de discernir el comienzo de una hipoglucemia aguda.
- **Probable hipoglucemia sintomática:** Síntomas de hipoglucemia no se acompañan de la confirmación mediante medición.
- **Hipoglucemia relativa:** Presencia de síntomas de hipoglucemia pero la medición de glucemia es mayor a 70mg/dl.
- **Plan alimentario para diabéticos:** (Nivel de evidencia A)
 - VCT: Acorde al peso corporal
No menor al GMR (Gasto metabólico de reposo)
No menos de 20-25 kcal/peso/día.
Suficiente para lograr adhesión.
 - Glúcidos: cantidad útil 50% del VCT, a predominio de HC complejos
Bajo IG (índice glucémico)

- 130 gr/día HC como mínimo
- Proteínas: No menos de 1 grs/kg/día
50% de alto valor biológico
- Grasas: 25-30% del VCT
AGS <7% AGPI <10% AGMI >13%
W6/w3: 5/1 AG Trans: <1% Colesterol <200 mg
- Fibra: > 15 gr cada 1000 kcal
- Micronutrientes esenciales y componentes bioactivos
- Distribución: > 4 comidas al día. Ideal: 4 comidas y 2 colaciones
Con presencia de HC, proteínas y grasas en todas.

Cada registro alimentario será evaluado en forma personal, teniendo en cuenta edad, medicación y patologías asociadas.

- **Actividad física:**

Plan de actividad física individualizado contemplando las condiciones físicas o médicas concomitantes teniendo como base la recomendada en la Guía de práctica clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 del ministerio de Salud: 30 minutos diarios al menos 5 veces semanales de una actividad física aeróbica de moderada intensidad (Nivel de evidencia B).

Potenciales sesgos durante el estudio:

- Brecha de datos: es un fenómeno que ocurre cuando el algoritmo del Carelink iPro detecta que los datos correspondientes a un periodo particular no son confiables o no existen. Las tablas de datos resultan un recurso

importante para ayudar a identificar las fallas; sin embargo no se puede garantizar que sea posible aislar la causa mediante las tablas. La mayoría de las brechas son causadas por factores relacionados al mismo proceso; desde la inserción del dispositivo al pasaje de datos al software.

- Olvidos, registros incompletos o poco claros de las planillas entregadas por los pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diabetes tipo 2
- Mayores de 60 años
- En tratamiento con Sulfonilureas o Insulina
- Con 3 o más episodios de hipoglucemia sintomática o no, registrada por automonitoreo durante el último mes
- Presenten o no complicaciones micro o macrovasculares

Criterios de exclusión

- Enfermedades intercurrentes al momento del estudio
- Pacientes postrados
- Paciente con enfermedad psiquiátrica
- Imposibilidad de completar el registro alimentario
- Enfermedades oncológicas en etapa terminal
- Pacientes institucionalizados
- Pacientes dializados
- Pacientes bajo tratamiento con corticoides.
- Aquellos que no acepten firmar el consentimiento informado.

ANEXO 1 - ENCUESTA

- ¿Hace cuánto que le dieron el diagnóstico de Diabetes?
 - 1- < 5 años
 - 2- entre 5 y 10
 - 3- > de 10 años

- ¿En qué momento del día se presentan en general sus hipoglucemias?
 - 1- de 6 a 12 hs
 - 2- de 12 a 18 hs
 - 3- de 18 a 24 hs
 - 4- de 24 a 6 hs

- ¿Tuvo algún síntoma acompañante en esos momentos (mareos, palpitaciones, sudoración, temblor)?
 - 1- Si
 - 2- No

- ¿Qué medicación usa para su diabetes? Indicar tipo y dosis.

- ¿Realiza Ud. al menos 4 comidas al día?
 - 1- Siempre
 - 2- a veces
 - 3- nunca

- ¿Toma más de 2 vasos por día de alguna bebida alcohólica?
 - 1- Si
 - 2- No

- ¿Realiza actividad física, como caminatas, por lo menos 30 minutos 5 veces por semana?
 - 1- Si
 - 2- No

- ¿Considera Ud. que cumple con el plan alimentario indicado para pacientes diabéticos?
 - 1- Siempre
 - 2- a veces
 - 3- nunca

- ¿Qué nivel de educación logro alcanzar?
 - 1- Primario incompleto
 - 2- Primario Completo
 - 3- Secundario incompleto
 - 4- Secundario completo
 - 5- Terciario o universitario incompleto
 - 6- Terciario o universitario completo

- ¿Considera Ud. que sus ingresos mensuales son suficientes para cubrir sus necesidades básicas (vivienda, vestimenta, alimentación)?

1- Si

2- No

- ¿Vive solo?

1- Si

2- No

RESULTADOS

No pudo completarse el estudio debido al extravío del sensor ENLITE (MMT7008), por lo que se analizan los datos de los tres casos reclutados.

Los pacientes pudieron realizar el registro alimentario, mantuvieron sus actividades diarias habituales y no se realizaron modificaciones del esquema terapéutico.

Los pacientes no reportaron incomodidad durante el uso del sensor.

A continuación se adjuntan los tres casos reclutados con su respectivo análisis.



Superposición diaria para ML 18/10 - 24/10/2013

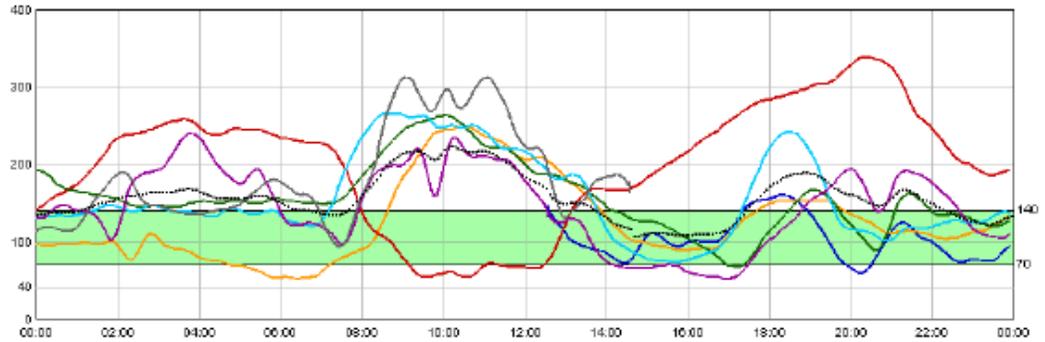
(7 días)

Medtronic iPro2

#3053644

Datos del sensor (mg/dL)

vie 18/10 sáb 19/10 dom 20/10 lun 21/10 mar 22/10 mié 23/10 jue 24/10 Promedio



	vie 18/10	sáb 19/10	dom 20/10	lun 21/10	mar 22/10	mié 23/10	jue 24/10	Promedio/total
Nº valores del sensor	137	288	288	288	288	288	176	1.753
Máxima	151	248	337	263	265	239	313	337
Mínima	59	52	54	67	73	52	93	52
Promedio	103	125	200	157	157	145	185	156
Desv. estándar	27	52	79	44	54	50	62	63
% diferencia media absoluta	24,9	8,7	21,5	8,2	6,0	8,7	7,5	12,8
Correlación	N/A	0,95	0,99	0,94	N/A	N/A	N/A	0,96
Nº calibraciones válidas	5	5	5	5	5	4	2	31
Designación	X						X	

X: Utilice el criterio clínico

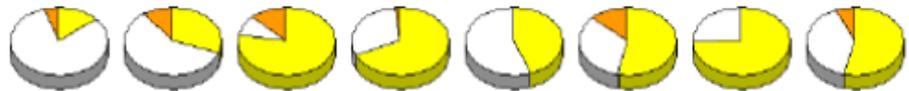
S: No hay datos del sensor

C: No hay valor GS de calibración

Resumen de excursiones (mg/dL/día)

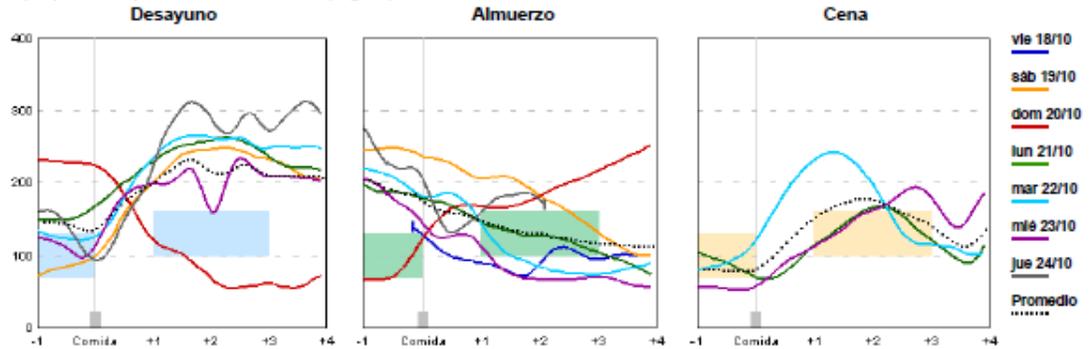
	vie 18/10	sáb 19/10	dom 20/10	lun 21/10	mar 22/10	mié 23/10	jue 24/10	Promedio/total
Nº excursiones	2	3	3	4	4	5	3	24
Nº excursiones altas	1	2	2	3	4	4	3	19
Nº de excursiones bajas	1	1	1	1	0	1	0	5
Área bajo la curva por encima del límite	1,8	15,8	73,5	25,4	29,4	24,3	49,6	32,8
Área bajo la curva por debajo del límite	0,4	1,1	1,1	0,0	0,0	1,1	0,0	0,6

Distribución de la duración (hh:mm)



	vie 18/10	sáb 19/10	dom 20/10	lun 21/10	mar 22/10	mié 23/10	jue 24/10	Promedio/total
Por encima de 140	1:35 14%	7:20 31%	18:45 78%	16:15 68%	10:40 44%	12:45 53%	10:55 74%	78:15 54%
Entre (70 - 140)	9:15 81%	14:15 59%	2:15 10%	7:20 30%	13:20 56%	8:10 34%	3:45 26%	58:20 39%
Por debajo de 70	0:35 5%	2:25 10%	3:00 12%	0:25 2%	0:00 0%	3:05 13%	0:00 0%	9:30 7%

Superposición por evento de comida (mg/dL)



	Durante el sueño 03:00 - 06:00	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde 23:00 - 03:00	Todos los periodos de tiempo
Rango	100 - 150	70 - 130	100 - 160	70 - 130	100 - 160	70 - 130	100 - 160	100 - 150	
Máxima	258	233	313	278	214	112	242	247	313
Minima	53	71	54	65	65	52	112	74	52
Promedio	160	140	219	188	130	78	164	142	157
Desv. estándar	55	47	69	57	47	19	38	38	59
Nº de lecturas	216	72	144	74	158	36	72	288	1.060

Promedio diario por evento de comida (mg/dL)

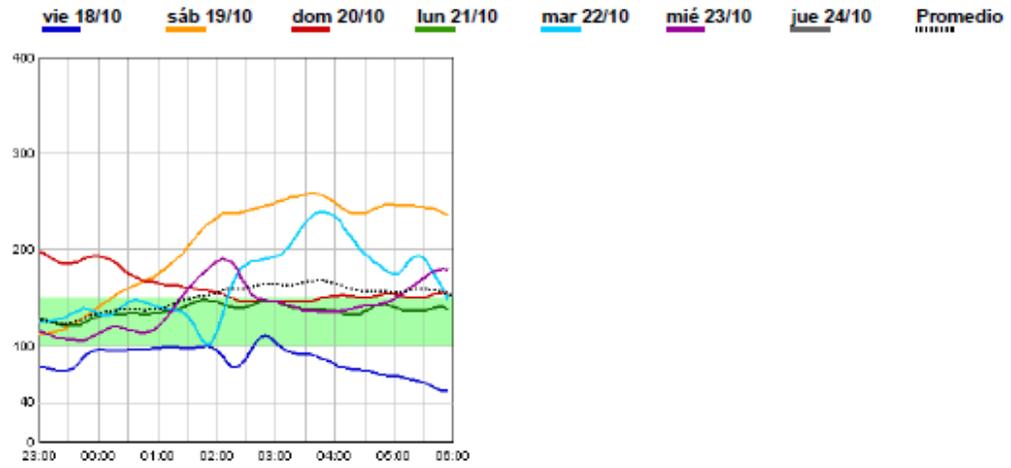
Por debajo del rango objetivo Por encima del rango objetivo

	Durante el sueño	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde	Todos los periodos de tiempo
vie 18/10				136	91			92	93
sáb 19/10		75	83	237	245	182		180	162
dom 20/10		246	229	79	78	184		169	173
lun 21/10		150	152	252	188	126	90	146	154
mar 22/10		138	125	258	206	92	91	189	142
mié 23/10		199	111	204	182	74	54	158	148
jue 24/10		149	138	284	236	178			195
18/10 - 24/10		160	140	219	188	130	78	164	157

Distribución de la duración (hh:mm)

	Durante el sueño	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde
Por encima	8:20 46%	2:50 47%	9:50 82%	5:10 84%	4:35 35%	0:00 0%	2:50 47%	8:00 33%
En el rango	6:45 38%	3:10 53%	0:45 6%	0:30 8%	3:55 30%	2:00 67%	3:10 53%	12:25 52%
Por debajo	2:55 16%	0:00 0%	1:25 12%	0:30 8%	4:40 35%	1:00 33%	0:00 0%	3:35 15%

Datos del sensor durante la noche (mg/dL)





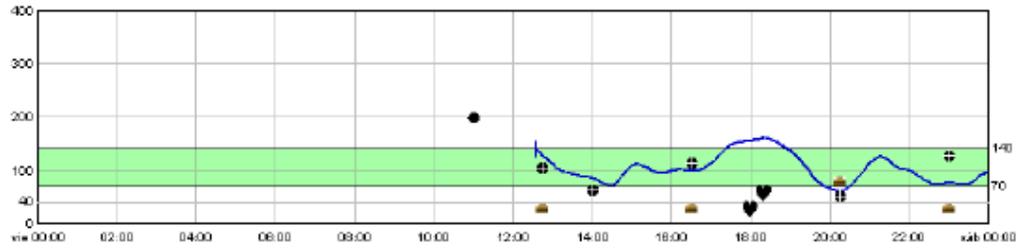
Resumen diario para ML 18/10 - 24/10/2013 (7 días)

Medtronic iPro2

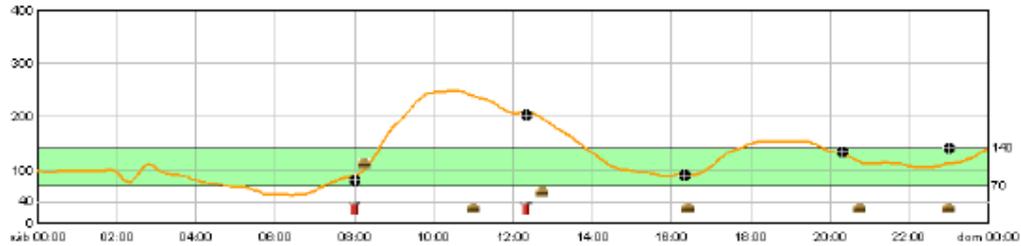
#3053644

GS de calibración GS del medidor Comida Ejercicio Medicación Otros Rango objetivo

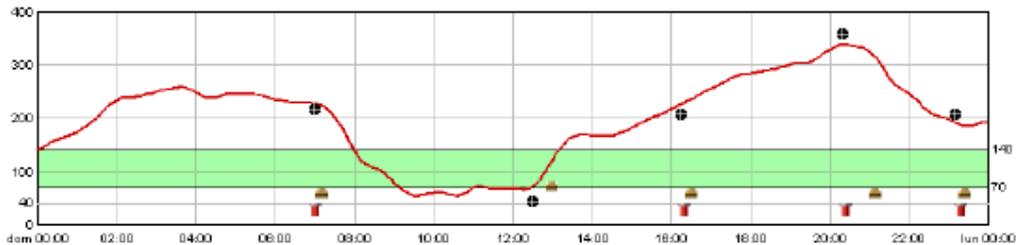
vie 18/10 (mg/dL) Sensor Utilice el criterio clínico



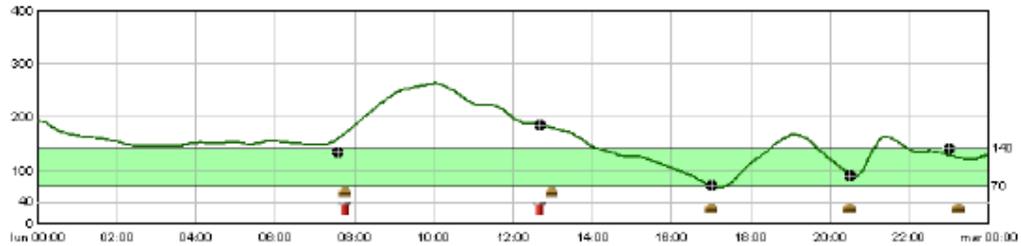
sáb 19/10 (mg/dL) Sensor



dom 20/10 (mg/dL) Sensor

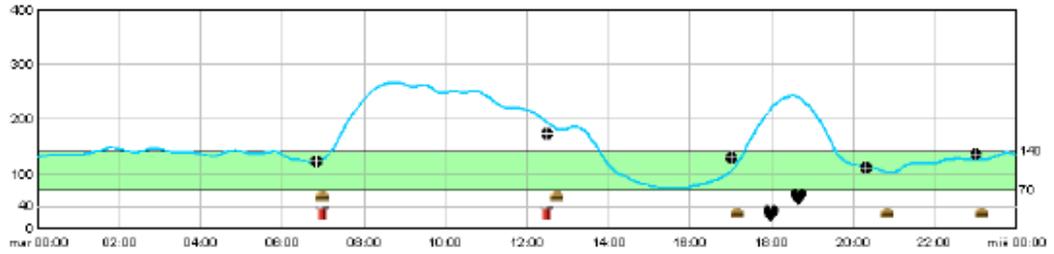


lun 21/10 (mg/dL) Sensor

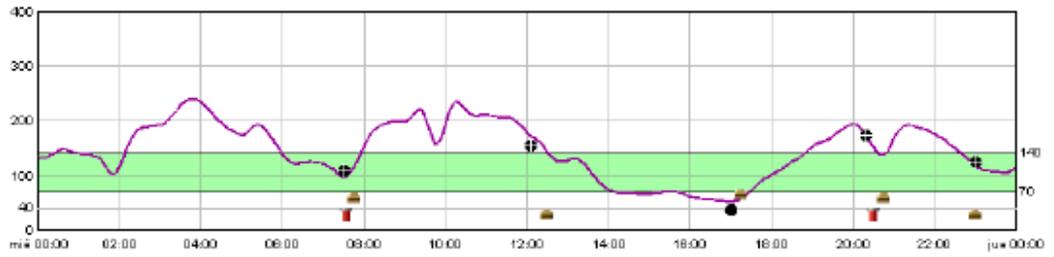


GS de calibración 📍 GS del medidor ●▲ Comida 🍽 Ejercicio 🏃 Medicación 📄 Otros 🏠 Rango objetivo 🟢

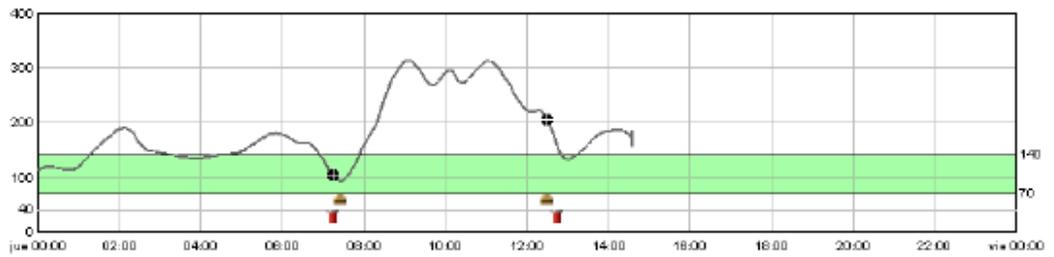
mar 22/10 (mg/dL) Sensor —



mié 23/10 (mg/dL) Sensor —



jue 24/10 (mg/dL) Sensor — Utilice el criterio clínico



Caso M. L.

Masculino 54 años, antigüedad de diabetes 13 años, insulino terapia desde hace 11 años. IMC: 27,31. C.C: 102 cm

AP: tabaquista AF: padre y hermana con diabetes mellitas 2

Insulina Lantus 32 U antes del desayuno

Correcciones con insulina apidra

Datos significativos hallados en la encuesta

Refiere que solo a veces cumple con el plan alimentario

Vive acompañado y refiere que sus ingresos mensuales no son suficientes. Estudios secundarios completos.

Análisis del paciente basado en las ingestas/medicación/Actividad física

Luego de un análisis con el MGC durante 6 días, se registraron 5 episodios de hipoglucemias

El primer día presentó 1 episodio de hipoglucemia a las 20:00 hs, previo a este episodio el consumo de hidratos de carbono de ese día fue de 117 gr aproximadamente teniendo en cuenta almuerzo, merienda y colación, y efectuó una caminata a las 18:00 hs.

En el 2^a día la hipoglucemia fue a las 6:00 hs, coincidiendo una ingesta de hidratos de carbono del día anterior de 185 gr

El 3er día presentó la hipoglucemia a las 10:00 hs, en ese día su desayuno presentó 49 grs. de hidratos de carbono.

Los días 4^a y 6^a las hipoglucemias fueron a las 17:00hs, el conteo de carbohidratos aproximado para esa hora fue de 153 grs. y 118 respectivamente.

Hubo un total de 19 excursiones altas de la glucemia durante los 6 días de estudio.



Superposición diaria para HB 09/10 - 15/10/2013

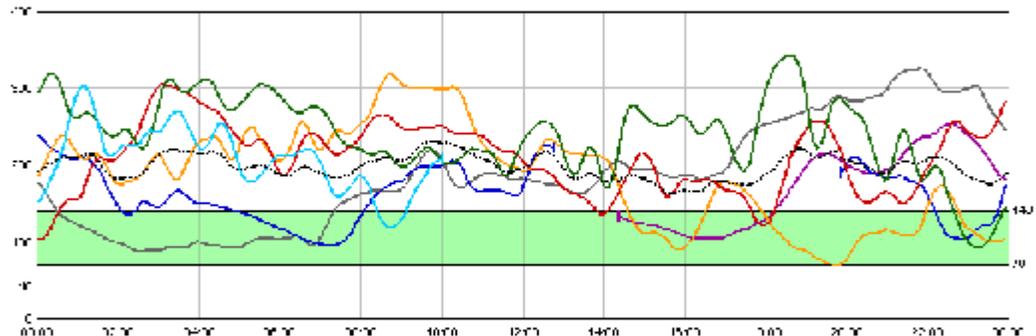
(7 días)

Medtronic IPro2

#3053644

Datos del sensor (mg/dL)

mié 09/10 jue 10/10 vie 11/10 sáb 12/10 dom 13/10 lun 14/10 mar 15/10 Promedio



	mié 09/10	jue 10/10	vie 11/10	sáb 12/10	dom 13/10	lun 14/10	mar 15/10	Promedio total
Nº valores del sensor	116	288	204	288	288	288	121	1.593
Máxima	254	325	240	319	306	344	304	344
Mínima	104	87	95	70	102	93	118	70
Promedio	172	187	161	186	210	240	208	198
Dev. estándar	50	70	37	65	45	50	42	60
% diferencia media absoluta	3,7	8,5	4,3	38,0	17,9	13,0	N/A	19,0
Correlación	N/A	N/A	N/A	-0,14	N/A	N/A	N/A	0,24
Nº calibraciones válidas	2	3	2	6	4	3	0	20
Designación	X		X	X			C	

X: Utilice el criterio clínico

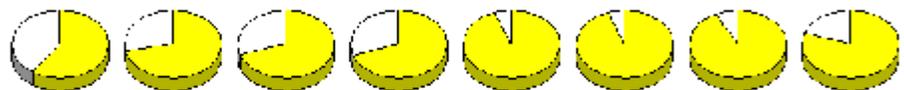
S: No hay datos del sensor

C: No hay valor GS de calibración

Resumen de excursiones (mg/dL/día)

	mié 09/10	jue 10/10	vie 11/10	sáb 12/10	dom 13/10	lun 14/10	mar 15/10	Promedio total
Nº excursiones	1	1	3	3	2	1	1	12
Nº excursiones altas	1	1	3	3	2	1	1	12
Nº de excursiones bajas	0	0	0	0	0	0	0	0
Área bajo la curva por encima del límite	40,9	57,7	28,1	56,8	70,6	101,3	68,9	63,6
Área bajo la curva por debajo del límite	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Distribución de la duración (hh:mm)



	mié 09/10	jue 10/10	vie 11/10	sáb 12/10	dom 13/10	lun 14/10	mar 15/10	Promedio total
Por encima de 140	5:45 59%	17:10 72%	11:50 70%	16:40 69%	22:35 94%	22:45 95%	9:20 93%	106:05 80%
Entre (70 - 140)	3:55 41%	6:50 28%	5:10 30%	7:20 31%	1:25 6%	1:15 5%	0:45 7%	26:40 20%
Por debajo de 70	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%	0:00 0%



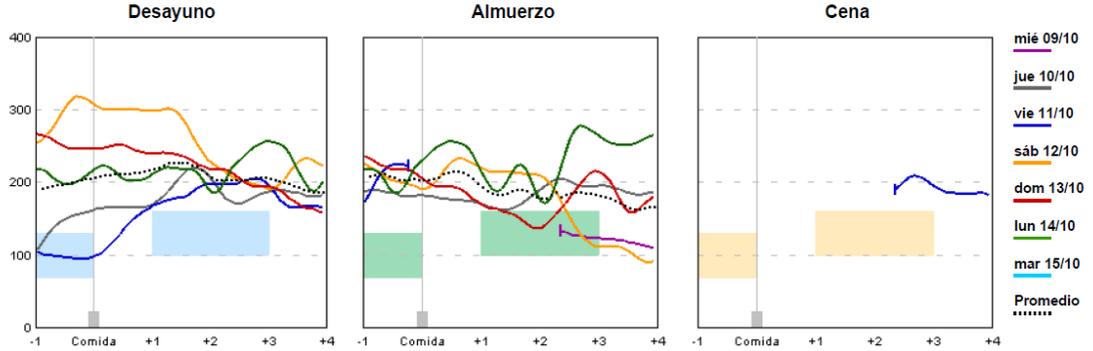
Superposición por comida para HB

09/10 - 15/10/2013

(7 días) Medtronic iPro2

#3053644

Superposición por evento de comida (mg/dL)



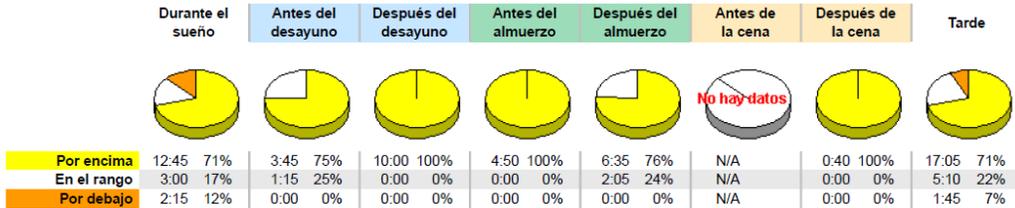
	Durante el sueño 03:00 - 06:00	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde 23:00 - 03:00	Todos los periodos de tiempo
Rango	100 - 150	70 - 130	100 - 160	70 - 130	100 - 160	70 - 130	100 - 160	100 - 150	
Máxima	311	319	302	236	278	N/A	210	320	320
Mínima	89	95	168	172	112	N/A	190	87	87
Promedio	207	199	213	206	184	N/A	202	194	200
Desv. estándar	71	72	31	17	37	N/A	6	62	58
Nº de lecturas	216	60	120	58	104	0	8	288	854

Promedio diario por evento de comida (mg/dL)

Por debajo del rango objetivo Por encima del rango objetivo

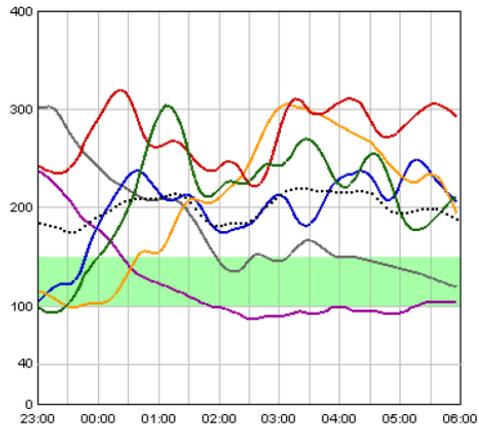
	Durante el sueño	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde	Todos los periodos de tiempo
mié 09/10					127			139	137
jue 10/10	96	142	191	185	184			208	169
vie 11/10	144	98	191	210		202		185	171
sáb 12/10	219	293	243	207	186			170	207
dom 13/10	261	253	220	222	166			259	236
lun 14/10	296	207	219	206	219			201	229
mar 15/10	226								226
09/10 - 15/10	207	199	213	206	184		202	194	200

Distribución de la duración (hh:mm)



Datos del sensor durante la noche (mg/dL)

mié 09/10 jue 10/10 vie 11/10 sáb 12/10 dom 13/10 lun 14/10 mar 15/10 Promedio





Resumen diario para HB 09/10 - 15/10/2013

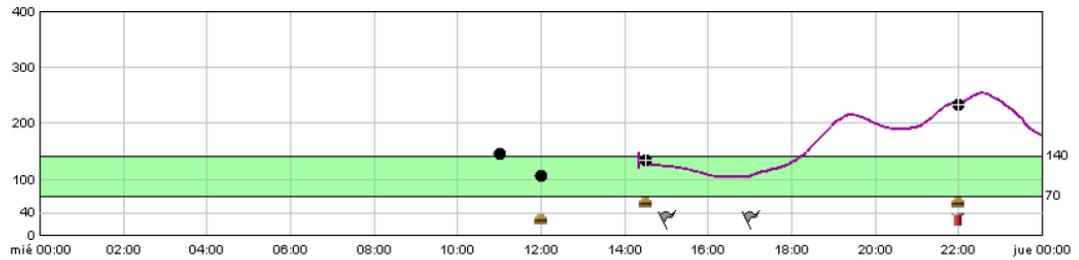
(7 días)

Medtronic iPro2

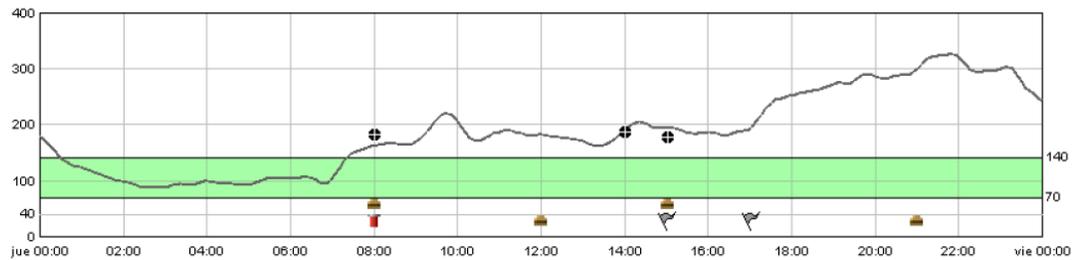
#3053644

GS de calibración GS del medidor Comida Ejercicio Medicación Otros Rango objetivo

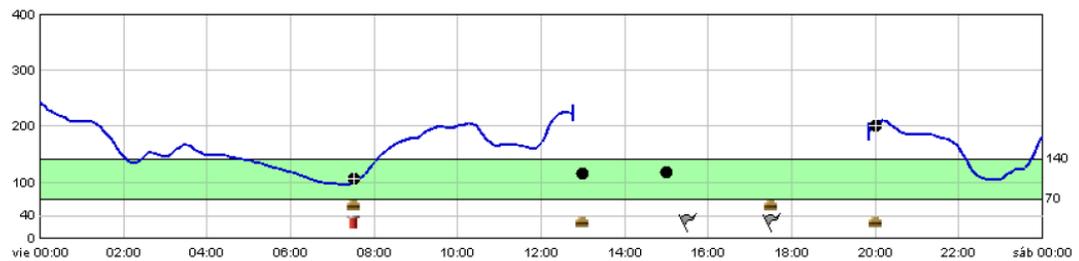
mié 09/10 (mg/dL) Sensor Utilice el criterio clínico



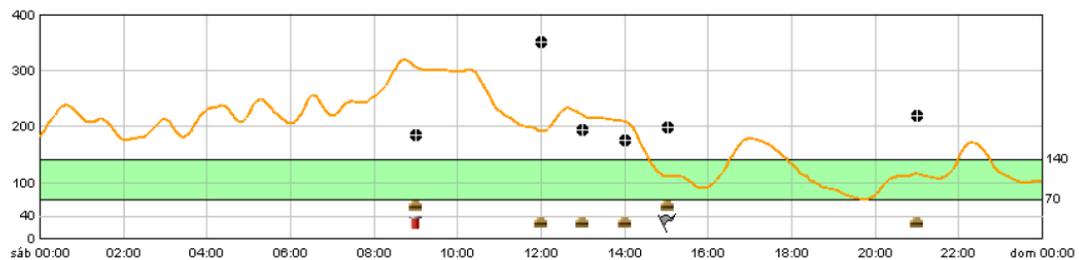
jue 10/10 (mg/dL) Sensor



vie 11/10 (mg/dL) Sensor Utilice el criterio clínico

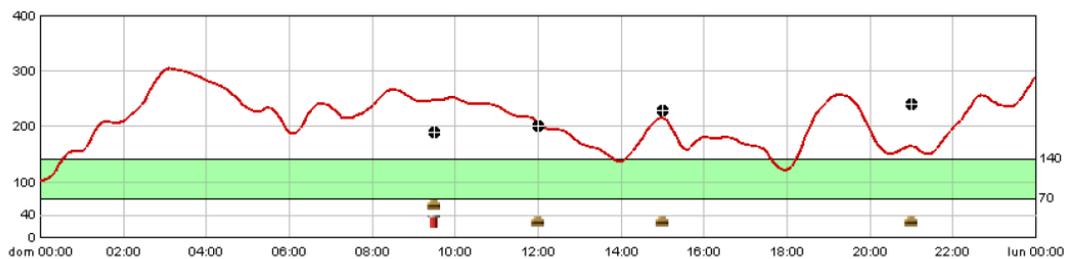


sáb 12/10 (mg/dL) Sensor Utilice el criterio clínico



GS de calibración GS del medidor Comida Ejercicio Medicación Otros Rango objetivo

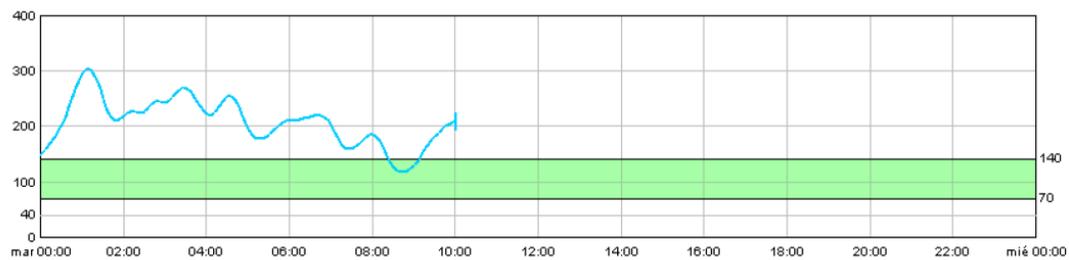
dom 13/10 (mg/dL) Sensor



lun 14/10 (mg/dL) Sensor



mar 15/10 (mg/dL) Sensor



Caso H. B.

Femenino 73 años, antigüedad de diabetes 15 años. Insulinoterapia

IMC: 26,29. C.C: 92 cm

Sin complicaciones crónicas, sedentaria, no alcohol, tabaco desde los 16 años, CAD enero 2013, hipotiroidismo.

AF: No realiza

Insulina Lantus 35 UI antes del desayuno, correcciones con Novorapid

Datos significativos hallados en la encuesta:

Horarios de hipoglucemias percibidos por la paciente de 24 – 6 hs; que se acompañan de síntomas.

A veces realiza 4 comidas diarias y siempre cumple el plan alimentario.

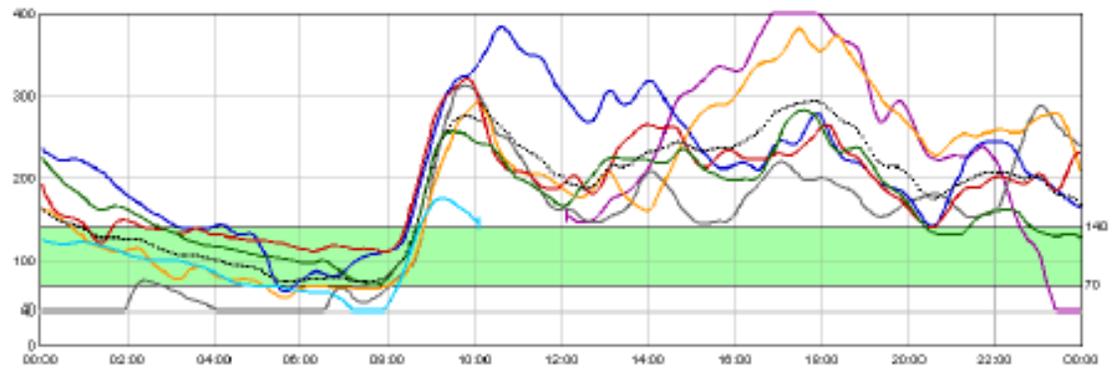
Vive acompañada, ingresos mensuales suficientes, estudios secundarios incompletos.

Análisis del paciente basado en las ingestas/medicación/Actividad física

Luego de un análisis con el MGC durante 6 días, no se registraron episodios de hipoglucemias (<70 MG/DL); si presentó excursiones altas (hiperglucemias) > 200-300 MG/DL. de 1 a 3 veces por día coincidiendo algunos días con ingesta de la comida previa con 700 gr. de HC de alto IG, manteniéndose en hiperglucemia varias horas.

Datos del sensor (mg/dL)

mié 02/10 Jue 03/10 vie 04/10 sáb 05/10 dom 06/10 lun 07/10 mar 08/10 Promedio



	mié 02/10	Jue 03/10	vie 04/10	sáb 05/10	dom 06/10	lun 07/10	mar 08/10	Promedio/total
Nº valores del sensor	143	288	288	288	288	288	122	1.705
Máxima	400	313	384	382	321	283	175	400
Mínima	40	40	62	54	111	70	40	40
Promedio	253	143	212	198	187	173	98	182
Desv. estándar	101	79	77	98	53	54	37	83
% diferencia media absoluta	10,9	14,8	16,4	20,7	5,3	10,0	29,8	13,8
Correlación	1,00	N/A	0,96	0,91	N/A	0,97	N/A	0,94
Nº calibraciones válidas	3	4	4	4	4	4	1	24
Designación							X	

X: Utilice el criterio clínico

S: No hay datos del sensor

C: No hay valor GS de calibración

Resumen de excursiones (mg/dL/día)

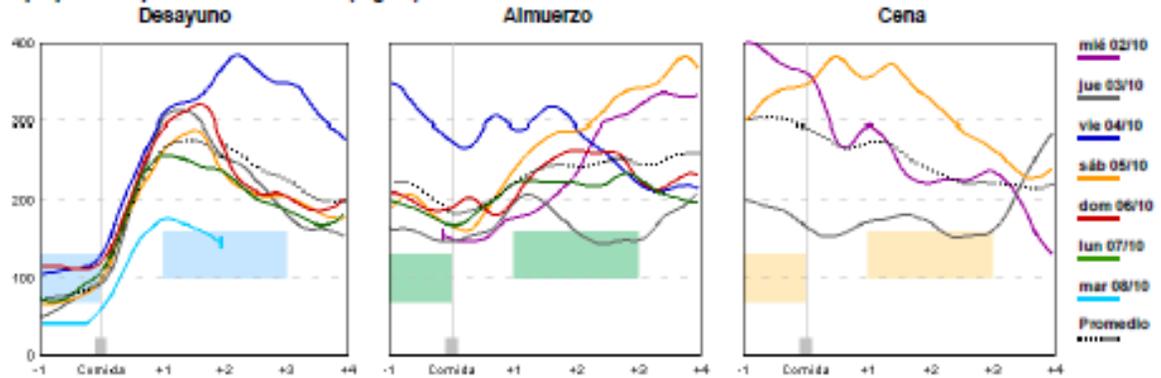
	mié 02/10	Jue 03/10	vie 04/10	sáb 05/10	dom 06/10	lun 07/10	mar 08/10	Promedio/total
Nº excursiones	2	2	3	3	2	2	2	18
Nº excursiones altas	1	1	2	2	2	2	1	11
Nº de excursiones bajas	1	1	1	1	0	0	1	5
Área bajo la curva por encima del límite	121,1	35,8	78,8	76,3	51,8	42,4	3,2	58,5
Área bajo la curva por debajo del límite	1,7	7,4	0,1	0,8	0,0	0,0	4,5	1,8

Distribución de la duración (hh:mm)



	mié 02/10	Jue 03/10	vie 04/10	sáb 05/10	dom 06/10	lun 07/10	mar 08/10	Promedio/total
Por encima de 140	10:30 88%	15:10 83%	19:00 79%	15:55 88%	17:10 72%	15:55 88%	1:25 14%	95:05 87%
Entre (70 - 140)	0:40 6%	1:15 5%	4:40 20%	5:15 22%	8:50 28%	8:05 34%	5:25 53%	32:10 23%
Por debajo de 70	0:45 6%	7:35 32%	0:20 1%	2:50 12%	0:00 0%	0:00 0%	3:20 33%	14:50 10%

Superposición por evento de comida (mg/dL)



	Durante el sueño 03:00 - 06:00	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde 23:00 - 03:00	Todos los periodos de tiempo
Rango	100 - 150	70 - 130	100 - 180	70 - 130	100 - 180	70 - 130	100 - 180	100 - 150	
Máxima	144	125	384	348	341	400	374	289	400
Mínima	40	40	145	148	144	188	152	40	40
Promedio	93	82	260	206	244	300	244	145	174
Desv. estándar	33	28	80	58	50	83	89	62	88
Nº de lecturas	216	72	132	62	144	36	72	288	1.022

Promedio diario por evento de comida (mg/dL)

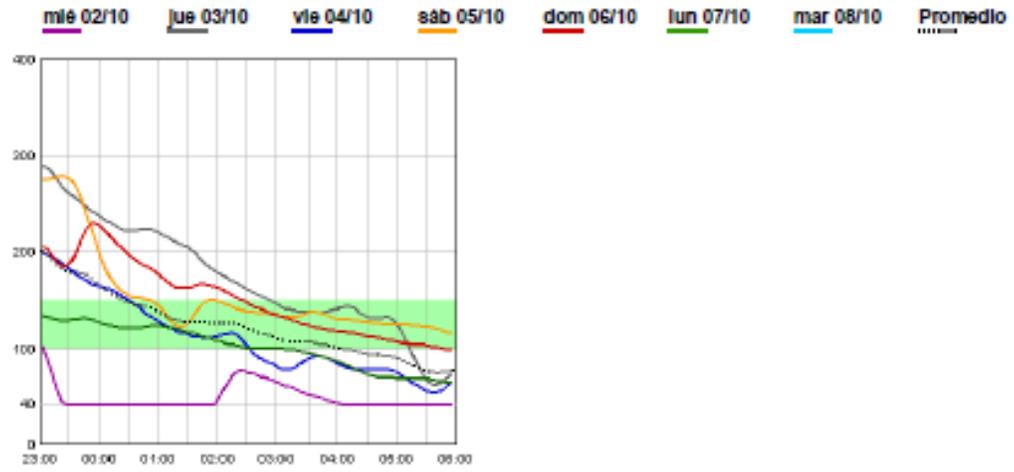
Por debajo del rango objetivo Por encima del rango objetivo

	Durante el sueño	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes del almuerzo	Después del almuerzo	Antes de la cena	Después de la cena	Tarde	Todos los periodos de tiempo
mié 02/10				154	244	381	241	51	172
jue 03/10	44	88	262	156	170	188	187	213	182
vie 04/10	119	112	350	313	281			137	199
sáb 05/10	75	74	243	191	298	330	304	174	203
dom 06/10	128	114	263	198	249			179	187
lun 07/10	113	80	229	185	224			118	152
mar 08/10	79	42	163						88
02/10 - 08/10	93	82	260	206	244	300	244	145	174

Distribución de la duración (hh:mm)



Datos del sensor durante la noche (mg/dL)





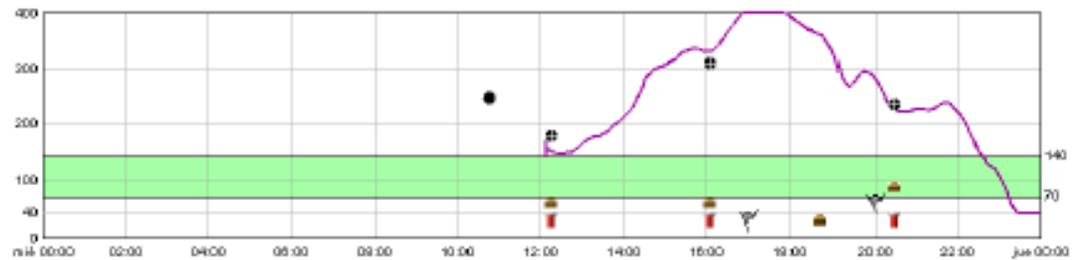
Resumen diario para BM
02/10 - 08/10/2013
(7 días)

Medtronic iPro2

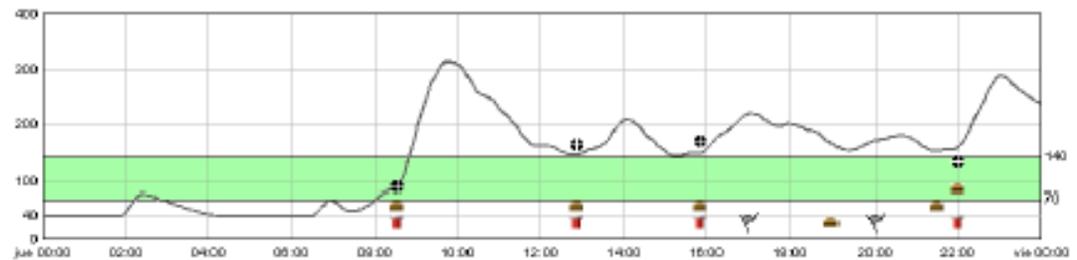
#3053644

GS de calibración GS del medidor Comida Ejercicio Medicación Otros Rango objetivo

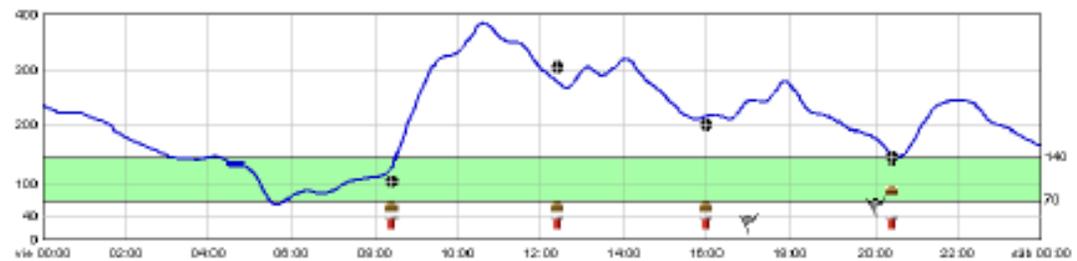
mié 02/10 (mg/dL) Sensor



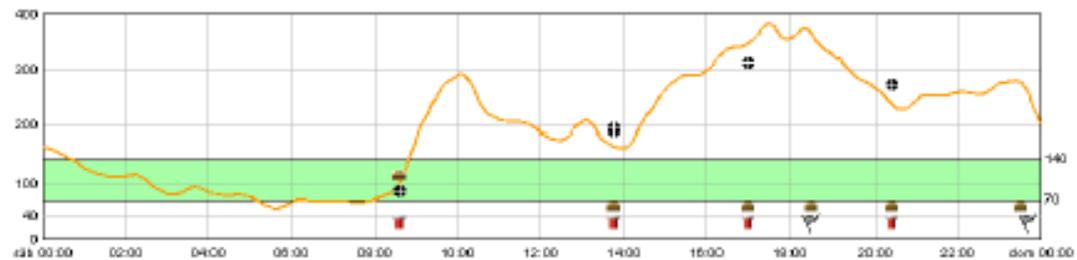
jue 03/10 (mg/dL) Sensor



vie 04/10 (mg/dL) Sensor

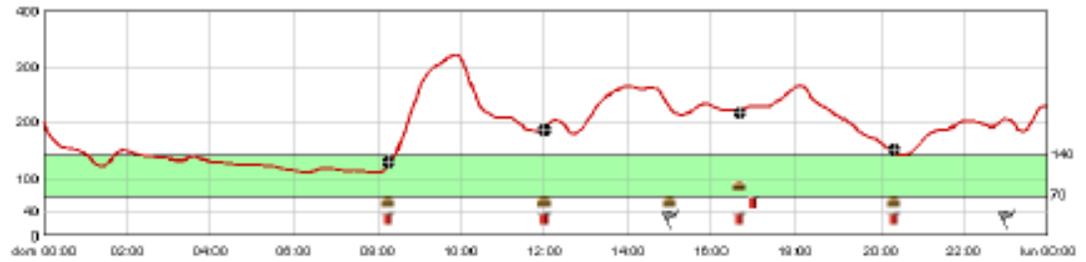


sáb 05/10 (mg/dL) Sensor

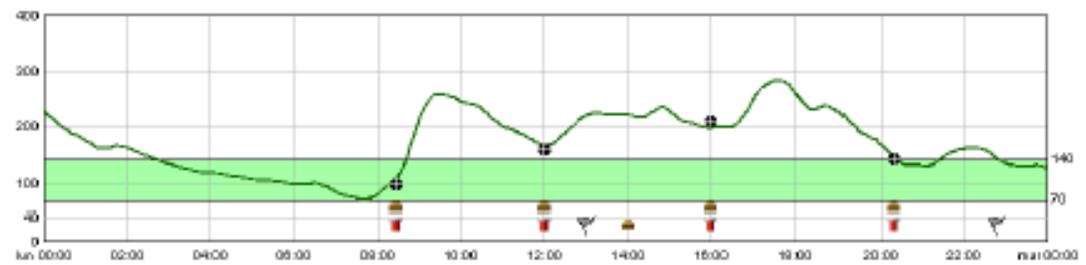


G3 de calibración 
 G3 del medidor 
 Comida 
 Ejercicio 
 Medicación 
 Otros 
 Rango objetivo 

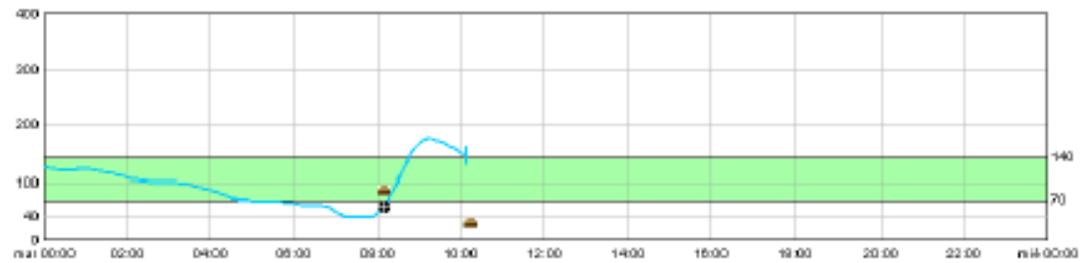
dom 06/10 (mg/dL) **sensor** 



lun 07/10 (mg/dL) **sensor** 



mar 08/10 (mg/dL) **sensor**  **Utilice el criterio clínico**



Caso B. M.

Femenino 88 años, antigüedad de diabetes de 23 años (insulinoterapia desde hace 19 años)

IMC: 32.2 CC: 96 cm

AP: HTA, FA, IRC, IC, DLP, IAM, retinopatía, neuropatía periférica, sedentaria, no alcohol.

AF: Hermana con diabetes

Insulina NPH 16UU AD, 30 UI AA, 4 UI AC

Correcciones con insulina ASP

Datos significativos hallados en la encuesta:

Horarios de hipoglucemia percibidas por el paciente de acuerdo a encuesta: DE 6-12 HS; que se acompañaron de síntomas.

Realiza al menos 4 comidas diarias y solo a veces cumple con el plan alimentario.

Vive acompañada, ingresos mensuales referidos como suficientes, estudios terciarios incompletos.

Análisis del paciente basado en las ingestas/medicación/AF

Luego de un análisis con el MCG durante 6 días, se registraron 5 episodios de hipoglucemias (<70 MG/DL), todos fueron asintomáticos.

La paciente MB presenta un patrón característico con hipoglucemias nocturnas. Se analiza la cantidad de HC luego de las 19 hs., dando un promedio de 72 mg/dl. (El valor mínimo hallado fue de 47 Y el máximo de 101).

El día que se cuantificó la menor ingesta de HC (47 grs.), se evidenció una hipoglucemia a las 6 am (40 MG/DL). En contraposición, el día que el paciente ingirió 101 grs. De HC, distribuidos en cena y colación a las 23 horas fue el único día que no registró episodio hipoglucémico.

La hipoglucemia más prolongada (40mgs/dl) que duró toda la noche, se registró luego de una hiperglucemia sostenida durante la tarde-noche del día anterior (160-400 mgs/dl), con requerimiento de correcciones de insulina ultrarrápida de 10 UI. La ingesta de carbohidratos a partir de las 19 hs. fue de 73 grs. con una última ingesta del día a las 20:20 horas.

Un patrón observado fue que en el primer automonitoreo del día la paciente registra normoglucemia o hipoglucemias leves, que la lleva a modificar las dosis de insulina y a aumentar la ingesta de carbohidratos simples; a partir de lo cual se registraron aumentos acelerados de los valores glucémicos. Se objetivan dos momentos del día de excursiones altas glucémicas, luego del desayuno y a la tarde (entre las 16-20 horas).

Un análisis más exhaustivo de estos registros nos indican que el mayor valor hallado de área bajo la curva (ABC) por encima del límite fue 121,1 correspondiente al día previo al episodio hipoglucémicos sostenido (ABC por debajo del límite fue de 7.4, el mayor valor hallado).

Interpretación de los datos:

Edad, años de evolución de la diabetes, 19 años de requerimiento de insulina, IRC.

Discordancia entre la autopercepción del cumplimiento vs. el cumplimiento real.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que los adultos mayores son una población de riesgo para presentar episodios de hipoglucemias, observamos que no existen muchos trabajos en la literatura que los incluya como grupo de estudio, con el consiguiente subregistro de eventos hipoglucémicos.

Las hipoglucemias no percibidas es muy frecuente en este grupo, debido al deterioro cognitivo que muchos de estos pacientes presentan, a la respuesta de las hormonas de contraregulación atenuada, disfunción de múltiples órganos, y polifarmacia; que llevan a un aumento de la morbimortalidad y enormes costos al sistema sanitario. Estos episodios de hipoglucemia repercuten en la esfera psicosocial del paciente llevándolo al aislamiento y mayor riesgo de depresión.

Un pilar fundamental es la educación diabetológica al paciente, al cuidador y al profesional de la salud; con el propósito de lograr un buen control metabólico, minimizando el riesgo de hipoglucemias. Para ello es necesario adecuar el plan alimentario, y el tratamiento farmacológico a la situación particular de cada paciente.

Hay distintas situaciones que hacen a esta población vulnerable a los episodios hipoglucémicos: la hiporexia, las enfermedades concomitantes, el mal estado bucodental, dificultades en la movilización, situación de abandono, el déficit cognitivo ;que nos llevan a evaluar de una manera integral a cada paciente, individualizando el tratamiento.

Para lograr un mejor control glucémico, y detectar las hipoglucemias es fundamental que el paciente recurra al automonitoreo glucémico.

En los últimos años, con el avance tecnológico, surgieron nuevos dispositivos que posibilitan el monitoreo continuo de glucemia, si bien es una herramienta valiosa para detectar hipoglucemias no percibidas y mejorar la HbA1c, presenta un alto costo y tendría indicaciones específicas para determinados pacientes:

hipoglucemias no percibidas, disfunción autonómica, exceso de variabilidad glucémica.

Esta herramienta no sustituye al automonitoreo glucémico, pero al aportar más registros permitiría el entendimiento del “comportamiento glicémico” de cada paciente con la posibilidad de intervenir y modificar el esquema terapéutico.

CONCLUSION DE LA DRA. ANDREA TOMASELLO

Dada la mayor predisposición de los ancianos a las hipoglucemias y sus graves consecuencias en esta población, deberán priorizarse las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos.

Resulta importante conocer los episodios de hipoglucemia que se presentan en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años que están en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y su relación con respecto a la adherencia al tratamiento, teniendo en cuenta el aumento de la morbimortalidad que se asocia a estos episodios.

Teniendo en cuenta que un alto porcentaje de los episodios hipoglucémicos se relacionan con errores en la omisión de la comida, es fundamental una buena relación entre médico-paciente y/o cuidadores, donde se pueda establecer claramente el tratamiento utilizado y su relación con la cantidad y horario de las comidas.

El monitoreo glucémico continuo, sería una herramienta útil, ya que es posible detectar hipoglucemias no percibidas en algunos pacientes, teniendo en cuenta que la hipoglucemia no detectada, particularmente durante el sueño, es frecuente en los pacientes tratados con insulina.

El MCG permite detectar hipoglucemias nocturnas e hiperglucemias postprandiales previamente inadvertidas y así ajustar el tratamiento. Sirve además como elemento de motivación y educación en los pacientes.

La variabilidad glucémica sería otra situación que justificaría la utilización del MGC.

Dado que la variabilidad de glucémica está relacionada con la mortalidad en los pacientes no diabéticos, críticamente enfermos, el monitoreo glucémico continuo sería una tema a considerar en los pacientes hospitalizados.

Si bien el monitoreo glucémico continuo podría llegar a ser útil en las situaciones nombradas anteriormente, su alto costo e incomodidad podrían ser inconvenientes para la utilización del mismo.

En nuestro trabajo no fue posible contar con una muestra adecuada, pero pudimos observar que uno de los pacientes presentó un patrón de hipoglucemias nocturnas no percibidas, que hasta el momento no habían sido detectadas. Y que dos de los tres pacientes evaluados presentaron hipoglucemias no percibidas.

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción:

El aumento de la expectativa de vida en las últimas décadas nos lleva a analizar el abordaje de las enfermedades crónicas en personas mayores de 60 años, entre ellas la Diabetes Mellitus tipo 2. Es sabido que este grupo etáreo es el que tiene más riesgo de padecer síndromes geriátricos como depresión, deterioro cognitivo, polifarmacia, etc., que complican el tratamiento clínico. Otros factores como la influencia del contexto socioeconómico y estilos de vida de adultos mayores con Diabetes 2, podrían ser considerados para asegurar que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento integral.

Dada la gran heterogeneidad de este grupo etario, resulta crucial realizar una valoración global del anciano, planteando objetivos personalizados de control glucémico. Dada la mayor predisposición de los ancianos a las hipoglucemias, deberían priorizarse las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo de los episodios hipoglucémicos.

Objetivo Primario:

Evaluar la intensidad y frecuencia de hipoglucemias en relación a hábitos alimentarios, tratamiento farmacológico y actividad física en pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 60 años con antecedentes de hipoglucemias, mediante el monitoreo glucémico continuo y el registro simultáneo de las ingestas, la actividad física y el tratamiento farmacológico.

Material y Métodos

Estudio descriptivo, transversal a través de la revisión de historias clínicas de pacientes Diabéticos de tipo 2 de ambos sexos de 60 años o más, que concurren a los Consultorios Externos del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Sirio Libanés, que hayan presentado 3 o más episodios de hipoglucemias registradas a través del automonitoreo glucémico en el último mes. Durante los 6 días de

monitoreo continuo, los pacientes mantendrán (sería “mantuvieron”) su automonitoreo glucémico habitual, completando diariamente en una planilla con el registro alimentario.

Resultados

No pudo completarse el estudio debido al extravío del Sensor ENLITE (MMT7008) por lo que se analizan los datos de los tres casos reclutados. Los pacientes pudieron realizar el registro alimentario de todos los días del estudio, manteniendo sus actividades diarias habituales y no se realizaron modificaciones del esquema terapéutico.

Los pacientes no reportaron incomodidad durante el uso del sensor.

Los resultados mostraron un patrón de hipoglucemias nocturnas no percibidas en uno de los pacientes, lo que se pudo (sería lo que “podría estar correlacionado”) correlacionar con la cantidad de hidratos de carbono ingeridos por la noche.

Uno de los pacientes no presento hipoglucemias durante los días de registro. Se pudo observar en este paciente hiperglucemias sostenidas durante los días de estudio.

Otro de los pacientes no presento patrones característicos, pero si se pudieron (sería “fue posible registrar”) hipoglucemias no percibidas.

Conclusiones

Si bien nuestro trabajo no nos permite obtener resultados concluyentes debido al pequeño número de la muestra, fue de utilidad debido a que en dos pacientes se registraron hipoglucemias no percibidas que no hubieran sido posible detectarlas a través del automonitoreo de glucosa.

Resultaría valioso analizar este grupo poblacional ya que no se cuentan con muchos trabajos en la literatura que recluten adultos mayores; que nos permita la detectar (que nos permitan detectar) las hipoglucemias y la variabilidad glucémica con la morbi-mortalidad que estas conllevan.

RESUMO PORTUGÊS

Introdução:

O aumento da expectativa de vida nas últimas décadas leva-nos a analisar a abordagem de doenças crônicas em pessoas com mais de 60 anos, incluindo diabetes mellitus tipo 2. Sabe-se que esta é a faixa etária que tem mais risco de síndromes geriátricas , como depressão, déficit cognitivo, polifarmácia , etc . , O que complica a gestão clínica. Outros fatores, como a influência do contexto socioeconômico e estilos de vida dos idosos com diabetes tipo 2 podem ser considerados para garantir que o paciente tenha uma boa adesão ao tratamento abrangente .

Dada a heterogeneidade desse grupo etário, é fundamental realizar uma avaliação global do idoso , levantando metas de controle glicêmico personalizado. Dado o aumento da susceptibilidade dos idosos a hipoglicemia, as terapias anti-diabéticos devem ser priorizados para minimizar o risco de episódios de hipoglicemia .

Principal Objetivo:

Avaliar a intensidade e freqüência de hipoglicemia em relação aos hábitos alimentares, atividade física e tratamento farmacológico em pacientes com diabetes tipo 2 com mais de 60 anos com uma história de hipoglicemia , através da monitorização contínua e gravação simultânea de ingestão , atividade física e o tratamento farmacológico.

Materiais e Métodos:

Estudo descritivo, transversal, através da detenção de prontuários de pacientes com diabéticos tipo 2 dos dois sexos com idades entre 60 anos ou mais , que freqüentam os Consultorios Externos del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Sirio Libanés, que apresentaram três ou mais episódios de hipoglicemia gravado através da auto- monitorização da glicemia no último mês . Durante os 6 dias de monitoramento contínuo, os pacientes mantiveram a sua auto-

monitorização glicêmica normal, preenchendo um formulário com a alimentação diária.

Resultados:

Não foi possível concluir o estudo devido à perda de Enlite Sensor (MMT7008) por isso se analisa os dados dos tres casos recrutados. Os pacientes foram capazes de realizar o registro de comida todos os dias do estudo, manter suas atividades habituais e não ouve modificações nos esquemas terapêuticos diareas.

Os pacientes relataram nenhum desconforto durante o uso do sensor.

Os resultados mostraram um padrão de hipoglicemia noturna que não foi percebida em um paciente, que foi correlacionada com a quantidade de carboidratos ingeridos à noite.

Um paciente não apresentou hipoglicemia durante os dias de inscrição. Observou-se neste paciente uma hiperglicemia sustentada durante os dias de estudo .

Outro paciente nao mostrou padrões característicos, mas se registrou hipoglicemias que nao foram percibidos.

Conclusões:

Enquanto o nosso trabalho não nos permitem obter resultados conclusivos devido ao pequeno número da amostra, foi útil porque em dois pacientes foram registrados hipoglicemia não percebido que não tinha sido possível detectá-los através da Auto-monitorização da glicose. Seria útil para analisar esse grupo populacional pois não tem muitos trabalhos na literatura sobre adultos mais velhos; que nos permite detectar a hipoglicemia e a variabilidade glicêmica com morbidade e mortalidade que estes acarretam.

ENGLISH ABSTRACT

Introduction:

The increase in life expectancy in recent decades leads us to analyze the approach to chronic disease in people over 60 years, including type 2 diabetes mellitus. It is known that this is the age group that has more risk of geriatric syndromes such as depression, cognitive impairment, polypharmacy, etc., Complicating clinical management. Other factors such as the influence of socioeconomic context and lifestyles of older adults with Diabetes 2 may be considered, to ensure that the patient has a good adherence to a complete treatment.

Given the heterogeneity of this age group, it is crucial to perform an overall assessment of the elderly, raising custom glycemic control targets . Given the increased susceptibility of the elderly to hypoglycaemia, antidiabetic therapies should be prioritized to minimize the risk of hypoglycemic episodes.

Primary Objective:

To evaluate the intensity and frequency of hypoglycemia in relation to dietary habits, physical activity and drug therapy in patients with type 2 over 60 years with a history of hypoglycemia, glycemic through continuous monitoring and simultaneous recording of intakes, physical activity and diabetes pharmacotherapy.

Material and Methods

Descriptive, cross-sectional study by searching recruit Medical Records type 2 diabetic patients of both sexes aged 60 or older, who attend the External Surgeries, Nutrition and Diabetes Sirio Libanes Hospital, which have submitted 3 or more episodes of hypoglycaemia recorded through self-monitoring of blood glucose in the last month . During the 6 days of continuous monitoring, patients maintained their usual glycemic self-monitoring, completing a form with daily food log.

Results

Could not complete the study due to the reason that the Enlite Sensor was missed. Patients were able to perform the registration of food every day of the study.

Patients did not Report discomfort while using the sensor.

The results showed a pattern of nocturnal hypoglycaemia not perceived in one patient, which could be correlated to the amount of carbohydrates eaten at night. One patient presented no hypoglycemia during the days of registration. It was observed in this patient sustained hyperglycemia during the study days.

Other patients do not show characteristic patterns, but it was possible to record not perceived hypoglycaemia.

Conclusions

While our work does not allow us to obtain conclusive results due to the small sample number, was useful because in two patients received no hypoglycaemia occurred that had not been possible to detect through self-monitoring of glucose.

It would be valuable to analyze this population group and not have many papers in the literature that recruit older adults; that allows us to detect (which allow us to detect) hypoglycaemia and glycemic variability with morbidity and mortality that these entail.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Helmer D, Tseng CL, Wrobel J, Tiwari A, Rajan M, Pogach L, et al. Assessing the risk of lower extremity amputations using an administrative data-based foot risk index in elderly patients with diabetes. *J Diabetes*. 2011; 3:248–55
- 2) Rodriguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med*. 2011; 28:757–8.
- 3) Gómez Huelgas R, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2012.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003>
- 4) Li CL, Chang HY, Wang HH, Bai YB. Diabetes, functional ability, and self-rated health independently predict hospital admission within one year among older adults: a population based cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 52:147– 52
- 5) Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:495–505
- 6) Weinstock RS, Brooks G, Palmas W, Morin PC, Teresi JA, Eimicke JP, et al. Lessened decline in physical activity and impairment of older adults with diabetes with telemedicine and pedometer use: results from the IDEATel study. *Age Ageing*. 2011; 40:98–105.
- 7) Philip E. Cryer. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes* 2008 December; 57(12): 3169–3176.
- 8) Unger, j Catalina Research Institute, chino, EE.UU Uncovering undetected hypoglycemic events *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: targets and therapy* 5:57-74, 2012
- 9) Brierley EJ., Broughton DL. Q. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counterregulatory response. *J Med* 1995; 88:439-45.

- 10) Matyka K, Evans M. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycaemia in normal aging in healthy man. *Diabetes Care*. 1997; 20: 135-41
- 11) Nicola M Zammit, Brian M Frier. La hipoglucemia en la diabetes tipo2, ¿Qué importancia tiene? *Evidence – based Management of Diabetes* 2013; 14: 227-246
- 12) Bruce DG, Davis WA, Casey GP. Severe hypoglycemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetología* 2009; 52: 1808-1815
- 13) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. SIGN publication number 116, 2010 [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>.
- 14) Philip E. Cryer. La Barrera de la hipoglucemia en Diabetes. *Diabetes*. 2008 December; 57(12): 3169–3176.
- 15) Maximino Ruiz. Diabetes Mellitus
- 16) Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, et al. INITIATEplus Trial. A1C control in a primary care setting: self-titrating an insulin analog pre-mix. *Am J Med* 2009; 122:1043-9
- 17) Stahl M. Berger W. Higher Incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type2 diabetic patients treated with long acting versus short acting sulphonylureas. *Diabetes Med* 1999; 16:586-90.
- 18) Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC. A systematic Review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of gliburide with other insulin secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-94
- 19) Gore MO, McGuire DK. The 10-year posttrial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6:53–55

- 20) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157:1681–1686
- 21) Sarkar u, Karter aj, Liu Jy, Moffet hh. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the diabetes study of northern California (distance). *J gen intern med* 2010; 25:962-8.
- 22) Goudsward A., Furlon N J. Insulin monotherapy vs combination of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* 2004; 4:CD003418
- 23) Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in wellcontrolled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2003; 5:19-26
- 24) Keen H. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Health Trends* 1994; 26:41–43
- 25) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- 26) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010; 33:1389-1394.
- 27) Desouza C., Salazar H Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia. *Diabetes Care* 26: 1485-1489, 2003.
- 28) Stahn A., Pistrosch F. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemias and silent arrhythmias. *Diabetes Care.* Vol. 37:516-520, 2014.
- 29) Levin BE, Routh VH, Kang L, sanders NM. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes* 2004; 53: 2521-2528.

- 30) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64–74.
- 31) Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010; 75:160–7.
- 32) Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009; 52:1808–15.
- 33) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301:1565–72.
- (34) Cryer P, Davis S, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(6):1902-1912.
- (35) Jacobson AM, Ryan CM, Cleary P y cols. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group-(DCCT/EDIC) *N Engl J Med* 2007; 356: 1842–1852.
- (36) CHONG HWA K., JI HYUN P. Autoimmune Hypoglycemia in a Type 2 Diabetic Patient with Anti-Insuline and Insuline Receptor Antibodies. *Diabetes Care*, Vol 27, Num 1, Enero 2004
- (37) Sutton M, Klaff LJ, Asplin CM, Clemons P, Tatpati O, Lyen K, Raghu P, Baker L, Guthrie R, Sperling M 1988 Insulin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes: effect on the antibody response to insulin treatment. *Metab Clin Exp* 37:1005–1007
- (38) Davis SN, Thompson CJ, Peak M, Brown MD, Alberti KGMM 1992 Effects of human insulin on insulin binding antibody production in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15:124–126

- (39) S. B. Sahin, S. Cetinkalp, A. G. Ozgen, F. Saygili, C. Yilmaz. The importance of anti-insulin antibody in patients with type 1 diabetes mellitus treated with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections therapy. *Acta Diabetol* (2010) 47:325–330
- (40) Miller RA 1996 The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273:70–74
- (41) Schmucker DL, Heyworth MF, Owen RL, Daniels CK 1996. Impact of aging on gastrointestinal mucosal immunity. *Dig Dis Sci* 41: 1183–1193
- (42) McElhaney JE, Meneilly GS, Beattie BL, Helgason CD, Lee SF, Devine RD, Bleackley RC 1992 The effect of influenza vaccination on IL2 production in healthy elderly: implications for current vaccination practices. *J Gerontol* 47:M3–M8
- 43) Fineberg NS, Fineberg SE, Galloway J 1992 Does age at initiation of insulin therapy determine who will develop an immune response? *Diabetes* 41(Suppl 1):191A
- 44) Schernthaner G, Borkenstein M, Fink M, Mayr WR, Menzel J, Schober E 1983 Immunogenicity of human insulin (Novo) or pork monocomponent insulin in HLA-DR-typed insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 6(Suppl 1):43–45
- 45) Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K 2004 Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363–2368
- 46) Van Haeften TW, Bolli GB, Dimitriadis GD, Gottesman IS, Horwitz DL, Gerich JE 1986 Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 35:649–656
- 47) Francis AJ, Hanning I, Alberti KG 1985 The influence of insulin antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins. *Diabetología* 28:330–334

- 48) Santeusanio F, Brunetti P, Gerich JE 1983 Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32:134–141
- 49) Bolli GB, Dimitriadis GD, Pehling GB, Baker BA, HaymondMW, Cryer PE, Gerich JE 1984 Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 310:1706–1711
- 50) Waldhausl WK, Bratusch-Marrain P, Kruse V, Jensen I, Nowotny P, Vierhapper H 1985 Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 34:166–173
- 51) Gardner DF, Wilson HK, Podet EJ, Arakaki RF, Nell LJ, Thomas JW, Crane MM, Field JB 1986 Prolonged action of regular insulin in diabetic patients: lack of relationship to circulating insulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 62:621–627
- 52) Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A 2005 Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: an analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3287–3294
- 53) Goldman J, Baldwin D, Rubenstein AH, Klink DD, Blackard WG, Fisher LK, Roe TF, Schnure JJ 1979 Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J Clin Invest* 63:1050–1059
- 54) Asplin C, Raghu P, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, McKnight B, Baker L, Guthrie R, Sperling M, Palmer J 1987 Randomized prospective trial of pure porcine and conventional bovine/porcine insulin. *Diabetes Care* 10:337–342
- 55) Francis AJ, Home PD, Walford S, Alberti KG, Mann N, Reeves WG 1985 Prevalence of morning hyperglycaemia: determinants of fasting blood glucose concentrations in insulin-treated diabetics. *Diabet Med* 2:89–94

- 56) Tie-Yun Z, Fang Li, Zhong –Yun X. Frequent Reoccurrence of hypoglycemia in a type 2 Diabetic patient with Insuline Antibodies. *Mol Diagn Ther* 2010; 14 (4): 237-241
- 57) JEAN-CHRISTOPHE MAIZA; MARTINE CARON-DEBARLE, Anti-Insulin Receptor Antibodies Related to Hypoglycemia in a Previously Diabetic Patient. *Diabetes Care*, Vol 36, Junio 2013.
- 58) BrownleeM2001 Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813–820
- 59) Sarah E. Siegelaar, Frits Holleman, Joost B. L. Hoekstra, and J. Hans DeVries. Glucose Variability; Does It Matter? *Endocrine Reviews*, April 2010, 31(2):171–182
- 60) J. Hans DeVries. Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It. *Diabetes* 62:1405–1408, 2013
- 61) LOUIS MONNIER, CLAUDE COLETTE, Glycemic Variability. Should we and can we prevent it? *DIABETES CARE*, VOLUME 31, SUPPLEMENT 2, FEBRUARY 2008
- 62) Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Arch Intern Med* 2004; 164:1445–1450
- 63) Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:1008–1012
- 64) Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:813–818
- 65) Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical

illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med.* 2010; 38:1021–1029. Doi: 10.1097

66) Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH Glucose variability is associated with intensive care unit mortality.[*Crit Care Med.* 2010]

67) Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D 2008 Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 57:1349–1354

68) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006; 295:1681-1687.

69) Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well regulated type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Tech* 2011; 5:86–92

70) Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:288–298

71) Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou- Arnal LM 2003 Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 17:78–81

72) Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34:612–616

- 73) Temelkova-Kurktschiev Theodora S., Carsta Koehler, Postchallenge Plasma Glucose and Glycemic Spikes Are More Strongly Associated with Atherosclerosis than Fasting Glucose or HbA1c Level, phd *diabetes care* 23:1830–1834, 2000
- 74) Oliver NS. “Glucose sensors: a review of current and emerging technology.” *Diabetes Med* 2009; 26:197-210
- 75) Boland E. “Limitation of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24:1858-62.
- 76) Nardaci E., Bode B., Hirsch I. “El monitoreo continuo de la glucosa permite optimizar el tratamiento intensificado de la diabetes.” University of Washington.
- 77) Abe S Inoue G, Yamanouchi T. “Ensayo comparativo Cruzado doble entre el tratamiento basal con Bolos de insulina Glargina e insulina Detemir evaluado mediante el monitoreo continuo de glucosa. “*Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets an Therapy* 2011(4):283-288,
- 78) H.Y. Yoo, H.G. An. “Use of real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 82 .2008 73-79
- 79) “United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS33) *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.
- 80) Hirsch I. “Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for CGM.” *Diabetes Technol Ther.* 2008.
- 81) Buckingham B, Beck RW, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, B “Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes.” *J Pediatr* 2007; 151:388-93.
- 82) Ana Chico, MD, PHD. ”The continuous Glucose Monitoring System is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemias in Patients With Type 1 and Type 2

Diabetes but is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control” .Diabetes Care Abril 2003. 26 (4) 1153:1157.

83) Robert A. Vigersky, MD. “Short-and Long –Term Effects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes” Diabetes Care 2012 .35:32-38.

84) Lim S, Kang S. “ Manejo del control de la Glucemia sin Hipoglucemia en pacientes Diabéticos Ancianos que utilizan un Servicio de Telemedicina, un Nuevo Sistema de Información médica.” Diabetes Care Ene 2011. 34(2):308-313.