

Revista de la ALAD

Asociación Latinoamericana de Diabetes

V20 N2
(Versión impresa)

V2 N2
ISSN 2248-6518
(Versión digital)



EN ESTE NÚMERO:

Ejercicio y Diabetes Mellitus

Exercise and diabetes mellitus

Evaluación económica de insulina glargina e insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Honduras.

Economic evaluation of insulin glargine and insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Honduras

Polineuropatía diabética: Prevalencia y factores asociados en una población colombiana.

Diabetic polyneuropathy: Prevalence and associated factors in colombian population





Todos ellos

fueron diagnosticados con diabetes.

Para el manejo de su enfermedad,
 el portafolio de **sanofi** cuenta con soluciones apropiadas
 para cada una de sus necesidades.



INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR
 Sanofi-aventis de Panamá, S.A. PH Ocean Business Plaza. Calle 47 y Ave. Aquilino de la Guardia, Piso 19.
 En caso de requerir información adicional favor contactar la Dirección Médica de Sanofi de cada país:

Argentina Teléfono +54 114732 5000
 Chile Teléfono +56 2 330 6600
 Colombia Teléfono +57 1 6 2 144 00
 Ecuador Teléfono +593 2 299 43 00
 Guatemala Teléfono +502 2429 1000
 Paraguay Teléfono +595 21 492 171

Perú
 Venezuela
 República Dominicana
 Panamá
 Uruguay

Teléfono +511 411 4710
 Teléfono +58 212 277 9000
 Teléfono +509 537 3333
 Teléfono +507304 1800
 Teléfono +59 82708 1515

SANOFI DIABETES

La Dulce Vida: Disfrutando las bebidas sin sentirse culpable



¿Sabías qué?

- Más de 200 millones de personas en todo el mundo seleccionan comidas y bebidas hechas con edulcorantes bajos en calorías y sin calorías, como el aspartame o la sucralosa, para satisfacer su deseo de ingerir algo dulce pero sin las calorías que esto conlleva.
- El extracto de estevia es un edulcorante sin calorías de origen natural (de la planta estevia). Es uno de los edulcorantes más recientes de amplio uso para disminuir el azúcar y las calorías en productos en todo el mundo.
- Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes durante mucho tiempo. El primer edulcorante bajo en calorías fue descubierto en 1879.

Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes por más de un siglo; sin embargo, cuando se trata de controlar el peso, las personas a menudo olvidan que su uso frecuente para controlar las calorías puede ayudarnos a alcanzar un peso corporal saludable. La buena noticia es que nuestro gusto por el dulce puede ser satisfecho por una variedad de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías que se usan en miles de productos en la actualidad.

Veamos el ejemplo de las bebidas gaseosas. Las bebidas gaseosas son muy populares ya que logran satisfacer la necesidad de las personas de refrescarse, y muchas están hechas con edulcorantes bajos en calorías o sin calorías. De hecho, las bebidas son los únicos productos (excepto por la goma de mascar) que pueden proporcionar sabor dulce con y sin calorías. Cada año, consumimos (INSERTAR CALIFICATIVO, por ejemplo, volumen bebida gaseosa dietética) en (INSERTAR REGION). Así que desde las (INSERTAR variedad de bebidas gaseosas bajas en calorías y sin calorías en su mercado) hasta (INSERTAR producto) y hasta (INSERTAR producto), hay variedad de opciones para cualquier persona que esté cuidando su peso.

La verdad sobre los edulcorantes

A menudo se usan los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías en lugar del azúcar, del jarabe de maíz alto en fructosa y de otros edulcorantes calóricos, y ya que esos edulcorantes son cientos de veces más dulces que el azúcar, solamente se necesita una pequeña cantidad para lograr un gran sabor dulce sin las calorías extra. Estos

edulcorantes hacen que equilibrar el consumo de calorías (balance energético) y el control del peso sea más placentero, al ayudarnos a tener un poco de dulce en la dieta a la vez que comemos adecuadamente y nos mantenemos activos físicamente. Un estudio en más de 9000 adultos descubrió que las personas que consumen comidas y bebidas libres de azúcar, bajos en calorías o sin calorías, consumen más vitaminas y minerales e ingieren menos calorías en general. Y una encuesta a consumidores realizada por The Calorie Control Council descubrió que la razón principal por la cual las personas usan edulcorantes bajos en calorías y sin calorías es para gozar de una mejor salud en general.

Consejos para un dulce éxito: No tienes que renunciar a los dulces por completo

- Busca versiones favoritas de tus comidas y bebidas bajas en calorías, con menos calorías o sin calorías.
- Prepara comidas con un edulcorante bajo en calorías o sin calorías en lugar de azúcar.
- Recuerda que cuando se trata de controlar el peso, es importante equilibrar las calorías que consumes con las que quemas (balance energético), y eso lo logras consumiendo una dieta adecuada y equilibrada, combinada con la práctica regular de actividad física.

Para más información sobre estilos de vida activos y saludables, y acerca de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías, visita el sitio web del Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar de la Compañía Coca-Cola en www.thebeverageinstitute.org.

El **63%** de las personas con diabetes no han cambiado el largo de sus agujas desde su diagnóstico¹.

¿Se estarán perdiendo de una opción más cómoda?

Hablemos de **T** 



BD Chile

Parque los Maitenes Poniente 1290, Parque ENEA,
Pudahuel, Santiago, MC: Chile
Teléfono: 56 2 4827800

BD Brasil

R. Alexandre Dumas, 1976
São Paulo - SP 04717-004 CRC 0800 055 56 54
Centro BD de Educação em Diabetes
08000115097
crc@bd.com.br www.bd.com/brasil

BD Argentina

Montenegro 1402, CABA,
Buenos Aires C1427AND Argentina
Teléfono: +54 11 4551 7100
Fax: +54 11 4551 7400

BD Colombia

Calle 20 C # 44-41,
Bogotá D.C., Colombia
Teléfono: 57-1-7566060

BD México

Monte Pelvoux 111, 8º, 9º y PH.
Lomas de Chapultepec, C.P. 11000 México, D.F.
Teléfono: 59 99 82 00
atencion_diabetes@bd.com
www.bd.com/mexico/diabetes

BD Perú

Calle Martir Olaya 129 of 1006, Lima, Lima18 Perú
Teléfono: 511-7120160 Fax: 511-7120165

***TI: Técnica de inyección**

1. De Coninck C, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey. J Diabetes 2010; 2(3): 168-79.

BD, BD logo y BD Ultra-Fine son marcas registradas de Becton Dickinson and Company. 2012 ©
CONSULTE A SU MÉDICO



Ayudando a las
personas a vivir
saludablemente

www.revistaalad.com.ar

Revista de la

ALAD

Asociación Latinoamericana de Diabetes

V20 N2 | **V2 N2**

(Versión impresa)

ISSN 2248-6518
(Versión digital)

La revista es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica.

Es una publicación de regularidad trimestral y de acceso gratuito a través de la internet.

Esta publicación esta dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

Comité ejecutivo ALAD 2010-2013:

Presidente: Iván Darío Sierra Ariza, MD PhD (Colombia)
Vicepresidente: Elizabeth Gruber de Bustos, MD (Venezuela)
Secretario: Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD PhD (Colombia)
Tesorera: Clara Eugenia Pérez Gualdrón, BSc MSc (Colombia)

Vocales:

Ana Lía Cagide, MD (Argentina)
Carmen Gloria Aylwin, MD (Chile)
Eduardo Daniel Cabrera Rode, MD PhD (Cuba)
Yulino Castillo, MD (República Dominicana)
Rafael Violante Ortiz, MD MSc (México)

Presidente electo: Félix Manuel Escaño Polanco, MD (República Dominicana)

Presidente saliente: Juan Rosas Guzmán, MD (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN NORTE

Dr. Fernando Javier Lavalle-González
(México)

REGIÓN CENTRO

Dr. Segundo Seclén Santisteban (Perú)

REGIÓN SUR

Dra. María Loreto Aguirre (Chile)

Delegados y subdelegados:

México

Delegado: Dr. Jose Agustín Mesa Pérez
Sub-Delegado: Dr. Sergio Hernández Jiménez

Guatemala

Delegado Encargado: Dr. Julio Palencia
Sub-Delegada Encargada: Dra. Narda Guerrero

El Salvador

Delegado: Dra. Alma Rosa Monterrosa
Sub-Delegado: Dr. Néstor Cáceres

Honduras

Delegada: Dra. Onix Arita Melzer
Subdelegado: Dr. Luis Enrique Alcocer
Barrientos

Nicaragua

Delegado: Dr. Luis Alberto Alemán
Sub-Delegada: Lic. Martha Justina González

Costa Rica

Delegado: Dr. Mauricio Barahona

Panamá

Delegado: Dr. Manuel Cigarruista
Sub-Delegado: Dr. Rolando Caballero

Cuba

Delegado: Dr. Arturo Hernández Yero
Sub-Delegado: Dr. Manuel E. Licea Puig

República Dominicana

Delegado: Dra. Janet Vélez
Sub-Delegado: Dra. Juana Reynoso

Puerto Rico

Delegado: Dra. Myriam Allende

Venezuela

Delegado: Dra. Omidres Pérez de Carvelli
Sub-Delegado: Dra. Imperia Brajkovich

Colombia

Delegado: Dra. Eleonora Vizcaíno
Sub-Delegada: Dra. Luisa F. Bohórquez

Ecuador

Delegado: Dr. Edgar Venegas
Sub-Delegado: Dr. Franklin Ortiz Freyre

Perú

Delegado: Dra. Rosa Esperanza Lisson
Sub-Delegado: Dr. Juan Godoy Junchaya

Bolivia

Delegado: Dr. Javier Córdova
Sub-Delegado: Dra. Elizabeth Duarte

Brasil

Delegado: Dra. Geisa Campos de Macedo
Sub-Delegado: Dr. Antonio Carlos Lerario

Paraguay

Delegado: Dra. Elizabeth Monges
Sub-Delegado: Dr. Elvio Bueno

Chile

Delegado Dra. Verónica Mujica
Sub-Delegada: Roxana Gayoso

Argentina

Delegado: Dr. Jorge Alvariñas
Sub-Delegado: Dr. Guillermo Dieuzeide

Uruguay

Delegado: Dra. Silvia García Barrera
Sub-Delegado: Dra. Raquel Traverso

Directores Editores

Dr. Yulino Castillo Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

Asistente del Director

Dr. John Feliciano Alfonso (Colombia)

Comité editorial

Dr. John Duperly (Colombia)
Dr. Daniel Villanueva Torregroza (Colombia)
Prof. Dr. Samuel Córdova Roca (Bolivia)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dra. Hermelinda Cordeiro Pedroza (Brasil)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

Directores Asociados Internacionales

Dr. Francisco Javier Ampudia (España)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Arturo Rolla (Estados Unidos)
Dr. Guillermo Umpiérrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)

Diseño y diagramación: Camilo Ramírez

Revisores

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)

Editorial

Análogos de insulina: el dilema entre el costo y la efectividad

Insulin analogs: The cost versus effectiveness dilemma
Castillo-Nuñez Y, Aguilar-Salinas CA

239

Obituario

Prof. Dr. Maximino Ruiz (1936-2012)

Cagide AL

241

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

Kraus J, Codner E.

Seguimos aprendiendo del DCCT: Función renal a largo plazo

New lessons from the DCCT: Long-term renal function

243

Niños con hiperglucemia: ¿Sólo estrés o es diabetes tipo 1?

Children with hyperglycemia: Just stress, or is it type 1 diabetes?

244

¿Qué riesgos implica para un neonato el que su madre tenga diabetes tipo 1?

What are the neonatal risks of having a mother with type 1 diabetes?

245

¿Para dónde va la diabetes?

Where is diabetes going?

246

Artículo de revisión

Ejercicio y Diabetes Mellitus

Exercise and diabetes mellitus

Duperly J, Lobelo F

248

Artículos originales

Evaluación económica de insulina glargina e insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Honduras.

Economic evaluation of insulin glargine and insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Honduras

Reyes-López A, Chiari-Chan I

256

Polineuropatía diabética: Prevalencia y factores asociados en una población colombiana.

Diabetic polyneuropathy: Prevalence and associated factors in colombian population

Vizcaíno E, Hernández JD, Suárez A, Franco, Orduz A, Serrano C, Mateus A, Díaz O Rodríguez M, Gómez Y, Mora LM, Villa M, Mendivil CO

264

Instrucciones a los autores

Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes

Información general

La Revista de ALAD publica investigaciones originales, revisiones narrativas, consensos, reportes de caso o series de casos y opiniones de expertos relacionados con la diabetes o sus patologías asociadas.

Todo manuscrito enviado a la revista ALAD será evaluado por dos revisores independientes, seleccionados por el Comité Editorial o uno de los Editores Asociados. Los autores pueden sugerir revisores, pero no se garantiza que la elección del Comité Editorial o los Editores Asociados coincida con la sugerencia de los autores. Los autores recibirán la evaluación de su trabajo en no menos de cuarenta (40 días), acompañada de una de cuatro posibles respuestas editoriales:

- El trabajo es aceptado sin cambios para su publicación.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios menores en el manuscrito.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios profundos en el manuscrito.
- El trabajo no es aceptado para publicación.

Independientemente de la decisión editorial, los autores recibirán la retroalimentación de los revisores.

Los autores deben enviar las revisiones en un plazo menor a veinte (20) días, de lo contrario el manuscrito se tratará como una remisión nueva e iniciará el proceso desde el principio.

Tipos de artículos

Investigaciones originales

Son trabajos de investigación básica, clínica o aplicada que tratan sobre la diabetes, sus patologías asociadas o sus complicaciones. Los principales criterios de selección serán la originalidad y calidad metodológica de los trabajos remitidos. Los manuscritos pueden tener hasta 5,000

palabras de longitud incluyendo referencias, pero sin incluir la hoja de presentación, el resumen (abstract), leyendas de tablas ni leyendas de figuras.

Artículos de Revisión

Tratan sobre temas de interés en diabetes, pueden ser solicitadas por el Comité Editorial o enviadas por iniciativa de los autores. En este último caso, es posible que el Comité Editorial recomiende algunas revisiones al texto o lo remita a un profesional para revisión de estilo. La longitud y número de tablas y figuras son las mismas que para los artículos originales. Las figuras remitidas por los autores serán re-dibujadas por el departamento de diseño gráfico de la revista para garantizar homogeneidad de estilo.

Reportes de caso o series de casos

Esta sección se reserva a reportes de uno o varios casos que constituyen una oportunidad para describir condiciones infrecuentes pero de alto interés, o resultados de imágenes diagnósticas que son altamente instructivos para los lectores de la revista. Deben tener menos de 1000 palabras, más un máximo de una tabla y un gráfico. No deben incluir más de diez referencias bibliográficas.

Cartas al Editor

Preferiblemente son comentarios a artículos previamente publicados en la revista, así como datos muy concisos que complementan un artículo previamente publicado en la revista. También se aceptan cartas que expresen hallazgos originales de la práctica clínica o que contribuyan a la misma, y/u opiniones generales sobre temas concernientes a la diabetes. Deben tener un máximo de 500 palabras y un máximo de 5 referencias bibliográficas, mas una tabla y una figura como máximo.

Documentos de consenso

Sujeto a criterio editorial, la revista se reserva el dere-

cho a publicar documentos de consenso que se considere son relevantes para los lectores y se enfilan con la visión y objetivos de la revista. Los consensos se publicaran en idioma español.

Opiniones de expertos

Serán solicitadas por el Comité Editorial o los Editores Asociados internacionales a un experto reconocido en una determinada área de la diabetología.

Doble publicación

Por ningún motivo se publicaran artículos que ya hayan sido publicados en otra revista, y el Comité Editorial realizara las búsquedas necesarias para garantizar que no se realice doble publicación. Incurrir en doble publicación puede resultar en la no aceptación de manuscritos de los mismos autores en la revista en el futuro. Sin embargo, se pueden remitir artículos basados en investigaciones cuyos resultados hayan sido presentados previamente como poster o presentación oral en congresos científicos.

Remisión de los artículos

Los artículos serán remitidos exclusivamente por correo electrónico al Editor-Director de la Revista, Dr. Yulino Castillo, a la siguiente dirección electrónica:

y.castillo@claro.net.do

Solicitando acuso de recibo, el cual se enviará dentro de los tres días siguientes a la remisión del artículo.

Estilo de los artículos

Los artículos deberán ser remitidos como archivo electrónico en formato Word (.doc, .docx) o Rich Text Format (.rtf). Si se emplea otro procesador de texto como OpenOffice Writer o Word Perfect, se recomienda guardar los manuscritos como .rtf. Se recomienda escribir los artículos en la fuente Times New Roman, 12 puntos de tamaño. Si se requiere emplear símbolos griegos (por ejemplo en micromolar), por favor escribir el termino en español, pues los símbolos insertados se

pueden desconfigurar. Los revisores/diagramadores de la revista se encargaran de reemplazar empleando los símbolos relevantes.

Los manuscritos tendrán las siguientes secciones:

Hoja de presentación

Que incluya el título del artículo (no más de 200 letras), nombre, inicial del segundo nombre y apellido de los autores, su(s) afiliación(es), así como el autor de correspondencia y su dirección de correspondencia física y electrónica. Fuentes de apoyo financiero, especificando todas las fuentes de apoyo total o parcial.

Resumen en español y palabras clave

Que tenga las siguientes cinco secciones: Antecedentes, objetivo, métodos, resultados y conclusión. El resumen no debe exceder 300 palabras y el estilo debe ser conciso y enfocado en los datos. Se recomienda restringir al mínimo el uso de abreviaturas. El resumen no debe tener referencias bibliográficas. Las palabras clave deben ser términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Resumen en inglés (abstract) y palabras clave (keywords)

Traducción del resumen en español. Si los autores desean, pueden comisionar al Comité Editorial para que contrate un traductor. Las palabras clave deben ser términos MeSH (Medical SubHeadings).

Cuerpo del manuscrito

Incluyendo introducción, métodos, resultados y discusión o conclusiones. Para los artículos de revisión las secciones serán diferentes de acuerdo a la temática del artículo.

Introducción

Presenta la información que motivó la realización del estudio y plantea explícitamente la hipótesis que se puso a prueba. La introducción debe ceñirse a la información pertinente a la investigación realizada y no es una revisión de tema.

Materiales y Métodos

Esta sección debe describir los sujetos, animales, órganos, tejidos o células estudiados. Se deben enunciar claramente los instrumentos, reactivos, kits, aparatos y procedimientos en un nivel de detalle suficiente para permitir la replicación de los resultados encontrados. Se deben mencionar los métodos estadísticos empleados, y la razón para su escogencia. Cuando se hayan realizado experimentos en seres humanos, se debe explicitar si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000) y si fueron revisados y aprobados por un comité de ética. Dicha aprobación puede ser solicitada por el Comité Editorial de la Revista. Se deben incluir claramente los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Toda información que permita la identificación individual de un paciente debe ser suprimida del manuscrito, solo se presentara información agregada o acumulada, o fotografías en las que los pacientes hayan sido claramente de-identificados.

Resultados

Deben seguir el orden sugerido por las preguntas de investigación planteadas en la introducción. La información puede ser presentada en texto, tablas o figuras pero sin repetición.

Discusión y conclusiones

La longitud de la discusión y su nivel de elaboración deben ser conmensurados con los hallazgos del estudio. Se debe evitar sobreinterpretar los resultados. Es recomendable incluir sugerencias sobre nuevas preguntas de investigación resultantes de los hallazgos presentados. No debe ser una revisión de tema en sí misma.

Agradecimientos

Es una expresión de agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas al trabajo.

Referencias

Los artículos originales pueden incluir hasta un máximo de 50 referencias bibliográficas, los artículos de revisión pueden incluir hasta un máximo de 200 referencias bibliográficas. El formato debe ser el de el Comité Internacional de Editores de Revistas Medicas (ICMJE – www.icmje.org). Las referencias se citaran en orden numérico y entre paréntesis en el punto relevante en el texto. Se incluirán solo los tres (3) primeros autores de cada artículo citado, seguidos por la abreviatura et al. Se recomienda citar la literatura primaria más que revisiones previas.

Tablas

Las tablas deben ser claras y legibles, el tamaño de fuente empleado no puede ser inferior a 10 puntos, y debe ser el mismo para diferentes secciones de la tabla. No fusionar celdas en sentido vertical (no fusionar “renglones”), pues esto frecuentemente hace que el formato de la tabla se pierda al abrirlo en otra versión del procesador de palabra. Cada tabla debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada tabla debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Figuras

Las figuras deben estar incrustadas dentro del mismo archivo del manuscrito general, si se requieren versiones de mayor resolución se solicitaran al autor de correspondencia. Es preferible insertar imágenes .jpg, .tif o .bmp. Si es imposible insertar las figuras dentro del archivo del manuscrito, favor enviarlas en formato .pdf en archivos separados. La resolución mínima recomendada para las figuras enviadas es 600 dpi. Cada figura debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada figura debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Análogos de insulina: el dilema entre el costo y la efectividad

Insulin analogs: The cost versus effectiveness dilemma

Castillo-Nuñez Y.

Profesor titular de endocrinología, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (Universidad Intec).

Co-editor y Co-director de la Revista ALAD

y.castillo@claro.net.do

Aguilar-Salinas C A

Subjefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (México).

Co-editor y Co-director de la Revista ALAD

caguilarsalinas@yahoo.com

El uso oportuno y juicioso de la insulina es uno de los retos mayores en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En muchos países de Latinoamérica, la proporción de casos que inician y mantienen el empleo de la insulina es bajo (8% en México) (1). En contraste, cerca del 35% de los casos con diabetes tipo 2 son tratados con insulina en los países nórdicos y del centro de Europa. Los determinantes del uso de la insulina incluyen factores relacionados al médico, al paciente o al sistema de salud. La falta de conocimientos y/o experiencia en su prescripción es la limitante más común por parte de los médicos. Una barrera adicional es el rechazo del paciente resultante de los mitos sobre los efectos adversos de la insulina. La complejidad implícita del tratamiento, la ganancia ponderal y el riesgo de sufrir hipoglucemias frecuentes o graves son razones adicionales para evitar su empleo. Pese a lo anterior, las barreras para lograr un tratamiento exitoso son salvables mediante la educación y motivación de los profesionales de la salud y sus pacientes.

A los retos anteriores se suman los factores económicos y relacionados a los sistemas de salud. Existen dos tipos de insulina en el mercado: la insulina humana y los análogos de insulina. Estos últimos fueron desarrollados a través de la modificación estructural de la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, a fin de imitar de una mejor manera el perfil de la secreción de la insulina endógena. Desde su introducción al mercado mundial, el uso de los análogos de insulina ha tenido una tendencia creciente y por ende, un impacto en el gasto de los sistemas de salud requerido para el manejo de la diabetes. Diversos estudios, patrocinados en su mayoría, por la industria farmacéutica han comparado la

eficacia y seguridad de los análogos de insulina contra las insulinas convencionales. Sus resultados deben ser analizados con cuidado ya que factores relacionados al diseño del estudio juegan un papel determinante en las conclusiones. En un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados que comparó los análogos de insulina de acción corta con la insulina humana regular, y que incluyó a 1,901 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se demostró que no hubo diferencias significativas en el nivel de la A1C o en el número de episodios hipoglucémicos (2). Cuando se compara la eficacia clínica de las preparaciones de insulina basal en pacientes con diabetes tipo 2, se establece que la reducción de la A1C es similar para las insulinas NPH, detemir o glargina, pero el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso son mayores con la insulina NPH (3). Por lo anterior, es necesario el desarrollo de estudios costo/efectividad que midan el impacto de los análogos de insulina en la prevención de desenlaces relacionados a la diabetes y en el presupuesto asignado a la enfermedad.

En éste número de la revista de la ALAD, Reyes-López y Chiari-Chan muestran los resultados de un estudio en el que se realizó una evaluación económica de los análogos de insulina glargina y detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Honduras (4). El costo anual de la terapia ascendió a US\$ 1,374 dólares por paciente bajo terapia con insulina detemir y a US\$ 1,112 dólares por paciente en tratamiento con insulina glargina, para una diferencia de US\$ 262 dólares. Los autores comentan que con ambos análogos de insulina se obtiene un beneficio clínico similar “en términos de eficacia y seguridad”, información que fue tomada de un estudio de no inferioridad publicado por Rosenstock y colabo-

radores (5), pero con un ahorro anual de un 19% a favor de la insulina glargina. Una limitante mayor del estudio fue la ausencia de información sobre la insulina NPH. El uso sistemático de análogos ha resultado en Inglaterra en un incremento de 16 veces en el costo promedio del tratamiento con insulina. Si en vez de ello, se hubiera usado las insulinas convencionales, un ahorro de 625 millones de libras habría ocurrido (6). En tal sentido, un estudio realizado en Canadá, un país del primer mundo, se concluyó que “con excepción de los análogos de insulina de acción rápida en la diabetes tipo 1, el uso rutinario de análogos de insulina, especialmente análogos de insulina de acción prolongada en pacientes con diabetes tipo 2, es improbable que represente un uso eficiente de recursos finitos del sistema de salud” (7).

La popularidad de los análogos de insulina podría ser debida en parte a un mercadeo exitoso de los mismos por las empresas farmacéuticas. Además, como estas empresas tienden a enfocarse en los productos novedosos, con patente vigente, como es el caso de los análogos de insulina, la tendencia es a no promocionar a los productos tradicionales, en este caso, la insulina humana. Dada la realidad económica vigente en América Latina, se impone la realización de un estudio, a gran escala, concebido para evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la insulina humana en comparación con los análogos de insulina.

Los doctores Yulino Castillo y Carlos A. Aguilar Salinas declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción del presente editorial.

Bibliografía:

1. Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, et al. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus tipo 2 in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Pública Méx* 2010; 52 (suppl1): S19-S26.
2. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-1344
3. Esposito K, Giugliano D. Current insulin analogues in the treatment of diabetes: emphasis on type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:209-221
4. Reyes-López A, Chiari-Chan I. Evaluación económica de insulina glargina e insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Honduras. *Revista de la ALAD*
5. Rosenstock J, Davies M, Home PD et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-416
6. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, et al. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open* 2011;2:e000258. doi:10.1136/bmjopen-2011-000258
7. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009;180:400-407

Obituario

Prof. Dr. Maximino Ruiz (1936-2012)

Maestro de la Medicina y de la Diabetes en la Argentina



Nació el 29 de Septiembre de 1936 en Buenos Aires, de una familia española de origen asturiano. De sus raíces aprendió e hizo suyos valores como la fuerza de voluntad para mejorar cada día, el trabajo y la honradez.

Luego de cursar sus estudios secundarios en el Colegio Nacional de Buenos Aires, se graduó de médico con Diploma de Honor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en el año 1961. Integrado a la Sección de Diabetes y Enfermedades Metabólicas de la Primera Cátedra de Medicina, en el año 1973 fue nombrado Docente de Medicina Interna de la misma y Encargado de Investigaciones Clínicas y Docencia del Centro de Diabetes y Nutrición del Hospital de Clínicas.

En 1982 alcanzó el grado de Profesor Adjunto de Medicina Interna y un año después, fundó y lideró como Jefe la Sección Diabetología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Esa fue la piedra fundamental para la formación de innumerables discípulos, provenientes del país y del extranjero.

El Dr. Maximino Ruiz tuvo un rol protagónico en la fundación de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Como él mismo escribió en la Editorial de la Revista ALAD en marzo de 2010, con ocasión de cumplir la Asociación Latinoamericana de Diabetes 40 años: "ALAD nace en agosto de 1970, durante la realización del 7o Congreso Internacional de Diabetes (IDF), en Buenos Aires-Argentina. En numerosas reuniones previas con Francisco Rocca, Perla Temesio, Rolando Calderón, Manuel García de los Ríos y otros, soñamos con una Asociación que permitiera a los profesionales latinoamericanos perfeccionar sus conocimientos y como consecuencia, mejorar el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes. La fundación se concretó gracias al trabajo realizado por la "Subcomisión Sociedad Latinoamericana" de la Sociedad Argentina de Diabetes, integrada por los Dres. Luis Cardonet, Néstor Serantes, Bernardo Nusimovich, Ricardo Rodríguez y Maximino Ruiz".

Su actividad societaria fue incansable: Fue Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes (1983-1984), Director de la Escuela de Graduados de la SAD en los años 1977 y 1978, Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (1992-1995), Fundador de la Revista de la ALAD, cuya Dirección mantuvo hasta el año 2011, Miembro del Executive Board de la Federación Internacional de Diabetes, Chairman de la Región Centro y Sudamericana de la IDF (1995-1997) y desde 1997 hasta el 2000 Vicepresidente de la Federación Internacional de Diabetes. Sus logros académicos nos enorgullecen: Recibió varios premios, entre los cuales merece destacarse el Premio Anual Facultad de Ciencias Médicas a la mejor Tesis de Doctorado del Año: "Prediabetes", en 1972. En el año 2000 fue nombrado Profesor Titular de Medicina Interna de la Séptima Cátedra de Medicina del Hospital de Clínicas. En el mismo año dictó la Conferencia Houssay Memorial Lecture en el Congreso Internacional de la IDF, en la ciudad de México.

En 2001 creó la Maestría en Diabetes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, asumiendo como

Director. En el año 2003 fue nombrado Profesor Titular Consulto de Medicina Interna de la Universidad de Buenos Aires. En el 2004 fue distinguido con la Medalla Hagedorn, otorgada por la Asociación Latinoamericana de Diabetes, por su labor destacada en Diabetología en América Latina. En el año 2005, fue nombrado Médico Consultor de la División Diabetología del Hospital de Clínicas.

Publicó libros sobre “Genética y Diabetes”, “Prediabetes” y “Diabetes Mellitus” (4 ediciones, en los años 1986, 1994, 2003, 2010). Este último en colaboración con importantes diabetólogos argentinos y de Latinoamérica.

Como hombre de bien, viajó, disfrutó y compartió muy buenos momentos de su vida con su mujer Lidia, sus hijas Cecilia, Gabriela, Florencia y Marilí, sus nietos y familia. Se definió como un “optimista irracional, y por sobre todo, como un incansable buscador de la excelencia y de la felicidad de sus pacientes”.

Muchos de nosotros nos hemos dirigido a él simplemente con un “Maximino”, pronunciado con sumo respeto y respondido con una cálida sonrisa y la simpleza de un Grande. Maximino se ganó un lugar de privilegio en la historia de la Medicina y de la Diabetología en particular, por su ejercicio como médico, como profesor de múltiples generaciones de médicos latinoamericanos pero además, por el respeto y el cariño que despertó en colegas, discípulos y pacientes. En el prólogo a la primera edición de su libro “Diabetes”, el Profesor escribía: “Debemos asentar nuestro presente sobre bases firmes, sensatas y coherentes, encausando los adelantos técnicos a través del criterio clínico, para vislumbrar nuestro futuro científico con el optimismo que surge del esfuerzo, el entusiasmo, la responsabilidad y el trabajo”. Esta frase lo describe y su trayectoria la ha superado con creces. Cuántos recuerdos nos quedan! Hasta siempre, Maestro!

Dra. Ana Lía Cagide
Buenos Aires, Argentina

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

Kraus J.

Residente de Pediatría, Departamento de Pediatría y Cirugía Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Codner E.

Profesor Asociado, Endocrinología y Diabetes Infantil, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.

Seguimos aprendiendo del DCCT: Función renal a largo plazo.

New lessons from the DCCT: Long-term renal function

The DCCT/EDIC Research Group. *N Engl J Med.* 2011;365:2366-2376

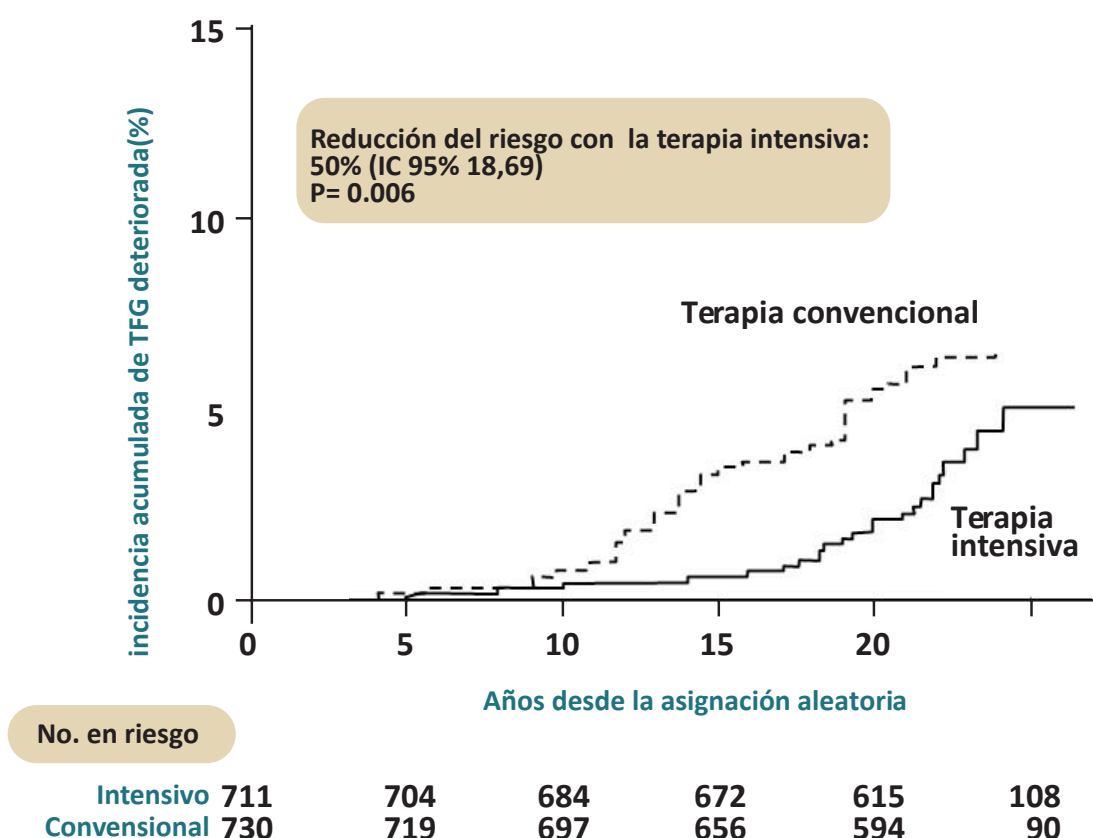


Figura 1: Incidencia de función renal alterada (depuración de creatinina menor a 60 ml/min/m²) de acuerdo a tipo de tratamiento efectuado en el DCCT con seguimiento a 25 años desde la aleatorización inicial (Con autorización del New England Journal of Medicine).

El deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG) es el camino conducente hacia la enfermedad renal terminal secundaria a diabetes. Los estudios DCCT (Diabetes Control and Com-

lications Trial) y EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) demostraron que el tratamiento intensificado de la diabetes tipo 1 (DM1) reduce el riesgo de aparición y progresión de micro y macroalbu-

minuria, pero no evaluaron los beneficios de este tipo de tratamiento sobre la TFG y la enfermedad renal terminal.

Para este estudio, se estudiaron los pacientes con DM1 que habían participado de los estudios DCCT y EDIC. En el estudio DCCT (realizado entre los años 1983 y 1989), 1441 pacientes con DM1 fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional o intensificado, con un seguimiento promedio de 6 años. El DCCT fue publicado el año 1993, y posteriormente los pacientes han sido seguidos en el estudio epidemiológico EDIC. En el estudio DCCT los valores promedio de A1c en los pacientes con tratamiento intensificado y convencional fueron 7,2 y 9,2%, respectivamente. Al finalizar el DCCT estos pacientes fueron tratados por sus médicos sin seguir un protocolo definido y seguidos epidemiológicamente con un control anual (estudio EDIC).

El objetivo del trabajo que resumimos ahora fue demostrar el efecto del tratamiento intensivo de la DM1 efectuado en el DCCT sobre el desarrollo de un deterioro de la TFG a los 22 años de seguimiento. En cuanto al deterioro de la TFG, éste se definió como una TFG menor a 60 ml/min/1.73 m² de superficie corporal, mientras que la enfermedad renal terminal fue definida

como la necesidad de un trasplante renal o el inicio de diálisis de mantenimiento.

Los pacientes que recibieron tratamiento intensificado en el DCCT tuvieron una disminución del riesgo de deterioro de la TFG en un 50% (IC 95%, 18 a 69, valor p =0.006, figura 1). El riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal disminuyó en un 50% en quienes recibieron tratamiento intensificado comparado con quienes fueron tratados en forma convencional. Además, el tratamiento intensificado demostró una menor disminución de la TFG con los años; el descenso de la TFG fue de 1.27 ml/min/1.73 m² en el grupo de tratamiento intensificado versus 1.56 ml/min/1.73 m² en el grupo de tratamiento convencional (valor p < 0.001).

En conclusión, este estudio demuestra que el tratamiento intensificado de la DM1 iniciado precozmente logra una prevención de la enfermedad renal terminal y una mejor TFG que el tratamiento convencional. Por otro lado, resulta estimulante observar que aún 17 años después de terminado el DCCT (EDIC al año 2010), se siguen observando beneficios del tratamiento intensivo en pacientes que lo recibieron por 6 años durante la década de 1980.

Niños con hiperglucemia: ¿Sólo estrés o es diabetes tipo 1?

Children with hyperglycemia: Just stress, or is it type 1 diabetes?

Ehehalt S et al. Pediatric Diabetes 2010;11:446-449



<http://www.flickr.com/photos/jynmeyer/>

Con cierta frecuencia se presentan casos de hiperglucemia en niños en el curso de una hospitalización por enfermedades intercurrentes, especialmente febriles y respiratorias. En algunas ocasiones la hiperglucemia de estrés ocasionada por estos cuadros llega a ser importante y a generar la duda acerca de si el cuadro puede corresponder a una diabetes tipo 1 o tipo 2.

El objetivo de este estudio fue determinar la sensibilidad y especificidad de la A1C como método diagnóstico en el debut de la diabetes tipo 1. Se reclutaron 184 niños y adolescentes con 9 años de edad promedio, con glucemias superiores a 200 mg/dL que consultaron entre 1994 y 2000. Los pacientes fueron seguidos por medio de llamadas tele-

fónicas y a través de un registro nacional de los pacientes con diabetes tipo 1. La evolución en el tiempo demostró que 156 niños (84%) correspondían a una diabetes tipo 1 mientras que los 28 adolescentes restantes (15.2%) no presentaron nuevas elevaciones de la glucemia, por lo que fueron catalogados como hiperglucemia transitoria, seguramente secundaria a estrés.

En los pacientes con debut de diabetes tipo 1, los valores promedio de A1C fueron $11.4 \pm 2.0\%$, y todos presentaron síntomas característicos de la enfermedad. Por el contrario, en el grupo de pacientes con hiperglucemia transitoria los valores promedio de A1C fueron $5.3 \pm 0.4\%$ y ningún paciente presentó síntomas característicos de la enfermedad.

Todos los pacientes con A1C mayor a 6.35% debutaron con diabetes tipo 1, mientras que todos los pacientes con A1C menor a 6.35% correspondieron a cuadros de hiperglucemia transitoria. Estos valores le otorgan al punto de corte de A1c de 6.35% una sensibilidad y especificidad del 100% para discriminar entre debut de diabetes e hiperglucemia transitoria.

Este es el primer estudio que determina un punto de corte de A1C por debajo del cual se sugiere hiperglucemia de stress. Debido a potenciales diferencias en las técnicas de laboratorio de medición de la A1C, el punto de corte de 6.35% reportado en este trabajo debe ser tomado con cautela cuando se utilizan métodos para medir la A1C diferentes al empleado en este estudio (nefelometría – DCA 2000).

¿Qué riesgos implica para un neonato el que su madre tenga diabetes tipo 1?

What are the neonatal risks of having a mother with type 1 diabetes?

Eidem I et al. Diabetologia. 2011;54:2771-2778



A pesar de los avances en el manejo de la diabetes tipo 1 (DM1) aún el manejo del embarazo en las pacientes con esta condición es complejo. El objetivo de este estudio fue estimar el riesgo de óbito fetal, mortalidad infantil, parto prematuro y preeclampsia en mujeres noruegas con DM1 comparadas con mujeres de la población general, y estimar el riesgo de eventos adversos post parto en recién nacidos de pre-término y de término.

Para este estudio se estudiaron en forma retrospectiva 1.307 recién nacidos producto de embarazos en madres con diabetes tipo 1 pregestacional y

1.161.092 recién nacidos producto de embarazos en madres sin diabetes; utilizando el Registro Nacional de Partos de Noruega, que estudia todos los partos ocurridos en ese país. Para este estudio en particular, se evaluaron los partos ocurridos entre los años 1985 y 2004. La presencia de DM1 en la madre se determinó a través del Registro Nacional Noruego de Diabetes de la Infancia. Se consignaron los óbitos (definidos como muerte del feto antes o durante el parto), las muertes perinatales (óbitos más las muertes los primeros 7 días de vida), las muertes neonatales precoces y neonatales (muertes los primeros 7 y 28 días respectivamente) y las muertes infantiles (muertes durante el primer año

de vida). Se catalogó como recién nacidos prematuros y muy prematuros a los nacidos antes de las 37 y 32 semanas de embarazo según la fecha de la última regla, respectivamente. Se definió preeclampsia de acuerdo a guías nacionales, y en ella se contabilizaron los episodios de eclampsia y síndrome HELLP (elevación de las enzimas hepáticas con trombocitopenia).

En las mujeres con DM1 se observó que los odds ratio (OR) de óbitos y de muerte perinatal fueron de 3.6 (IC 95% 2.5-5.3) y de 2.9 (IC 95% 2.0-4.1) respectivamente. De la misma manera, los OR para muerte infantil y la combinación de óbito o muerte infantil fueron de 1.9 (IC 95% 1.1-3.2) y de 2.8 (IC 95% 2.0-3.8) respectivamente en pos de las mujeres con DM1. Los riesgos de parto prematuro y de preeclampsia fueron casi 5 y 6 veces mayores para las embarazadas con DM1 (OR 4.9 (IC 95% 4.3-5.5) y 6.3 (IC 95% 5.5-7.2)). Cuando los grupos de recién nacidos de término y de pre término fueron evaluados por separado, se observó que el mayor aumento del riesgo de óbito, muerte perinatal y de óbito o muerte infantil fue en los recién nacidos hijos de madre con DM1 nacidos a término (OR para óbito de 3.6 (IC 95% 1.7-7.7), para muerte perinatal de 2.7 (IC 95% 1.3-5.7), y para óbito o muerte infantil de 2.2 (IC 95% 1.6-4.3).

Al comparar resultados perinatales entre los períodos 1985-1991, 1992-1998 y 1999-2004 se observó que el riesgo de óbito, de muerte perinatal y de óbito o muerte infantil era significativamente mayor en las mujeres con DM1 vs. embarazos sin diabetes en todos los períodos. Si bien las complicaciones del embarazo en mujeres con DM1 disminuyeron en el tiempo (comparación entre diferentes períodos), este descenso sólo alcanzó significancia estadística para los óbitos o muertes infantiles.

Dentro de los resultados obtenidos destaca el hallazgo de un menor riesgo de óbito, muerte perinatal y de óbito o muerte infantil en los recién nacidos de pre-término hijos de madres con DM1 en comparación a los recién nacidos de pre-término de la población general. Según los autores, esto podría interpretarse como un mayor cuidado de los médicos hacia las pacientes con DM1 con parto prematuro y de su recién nacido pre-término.

En conclusión, este estudio demuestra que existe un riesgo aumentado tres a cuatro veces de óbito y mortalidad perinatal en los recién nacidos hijos de madres con DM1, y que este riesgo es predominante en los recién nacidos a término. También este estudio documenta por primera vez una duplicación del riesgo de mortalidad infantil en estos niños.

¿Para dónde va la diabetes?

Where is diabetes going?

The Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). Lancet;2011;378:31-40

El objetivo de este estudio fue describir la tendencia de los niveles de la glucemia de ayuno y de la prevalencia de diabetes en diversos países del mundo durante las últimas décadas. Se utilizaron estudios epidemiológicos y de evaluaciones de salud en 370 países/año, que incluyeron 199 países y 2,7 millones de participantes. Se incluyeron países de los 21 subregiones del Global Burden of Diseases y de Injuries and Risk Factors Study de la Organización Mundial de la Salud. Se empleó la glucemia de ayuno entre los años 1980 y 2008 por ser el método más utilizado en estudios poblacionales; para estandarizar las medi-

das se convirtieron en forma sistemática los valores en diferentes tipos de muestras (plasma, suero). Se llamó diabetes a una glucemia de ayuno mayor o igual a 126 mg/dL o al uso de antidiabéticos orales.

A nivel mundial, en el año 2008, el promedio de glucemia de ayuno estandarizado por edad fue 99 mg/dL (IC 95% 81-101) para hombres y 98 mg/dL (IC 95% 95-100) para mujeres. Desde el año 1980 y hasta el año 2008, ambos sexos presentaron un alza promedio en la glucemia de ayuno: 1.5 mg/dL (IC 95% - 0.3-3) por década para los hombres y 1.6 mg/dL (IC 95% 0-3) para las mujeres.

	1980		2008	
	Hombres (%)	Mujeres (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
Mundial	8.3	7.5	9.8	9.2
Argentina	9.4	7.6	11.0	10.3
Brasil	6.4	7.6	10.4	10.0
Chile	9.4	8.2	11.2	9.5
Estados Unidos	6.1	5.1	12.6	9.1
España	5.2	4.4	11.0	8.8
Francia	7.1	4.9	7.2	4.3
Italia	6.1	6.1	8.8	5.4
Rusia	9.8	10.1	10.5	10.7

Tabla 1: Prevalencia de diabetes en 1980 y 2008 en algunos países representativos.

En cuanto a la prevalencia de diabetes, hacia el año 1980 la prevalencia estandarizada por edad fue 8.3% en hombres (IC 95% 6.5-10.4) y 7.5% en mujeres (IC 95% 5.8-9.6). Al año 2008, la prevalencia de diabetes estandarizada por edad fue 9.8% en hombres (IC 95% 8.6-11.2) y 9.2% en mujeres (IC 95% 8.0-10.5). De los casi 194 millones de nuevos casos de diabetes durante el periodo estudiado, el 70% fueron atribuibles al crecimiento y envejecimiento poblacional, mientras que el 30% restante fueron atribuibles al aumento de la prevalencia dentro de cada grupo etáreo. En la gran mayoría de las regiones, la glucemia de ayuno se mantuvo estacionaria o se elevó. La prevalencia de diabetes en distintos países se observa en la tabla 1.

Este estudio pone de manifiesto que la prevalencia de diabetes en el mundo casi se triplicó durante los últimos 30 años. El análisis incluyó una amplia gama de estudios originales, procedentes de poblaciones disímiles en su genética y medio ambiente. Sin embargo, una limitación importante fue la escasez de datos de inicios de la década de 1980, así como la heterogeneidad en la definición de diabetes. Por último, es destacable que, mientras la prevalencia de diabetes avanza, las de hipertensión arterial sistólica e hipercolesterolemia prácticamente se estabilizaron. Se puede deber este contraste a la escasez de métodos farmacológicos para la prevención primaria de diabetes?

Ejercicio y Diabetes Mellitus

Exercise and diabetes mellitus

Duperly J

Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad de los Andes
Fundación Santa Fé de Bogotá

Lobelo F

Epidemiólogo Líder Global Health Promotion Office Center for Disease Control, Atlanta, Estados Unidos

Resumen

El ejercicio o la actividad física regular constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la diabetes. A pesar de ello la mayoría de los pacientes con diabetes son sedentarios, en buena medida debido a la falta de conocimientos y familiaridad de los médicos con el ejercicio como auténtica medida terapéutica. En esta revisión se tratan aspectos fundamentales de los mecanismos de acción del ejercicio, su impacto metabólico en pacientes con diabetes, así como recomendaciones para aplicar en la práctica clínica diaria.

Abstract

Exercise or regular physical activity constitute one of the cornerstones of diabetes treatment. Despite this, most patients with diabetes remain sedentary, partially because physicians are not knowledgeable or familiar enough with the concept of exercise as a veritable therapeutic intervention. In this review, we will touch upon the fundamental biological mechanisms of exercise, its metabolic impact on patients with diabetes, and some useful recommendations for daily practice.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una causa importante de morbilidad y mortalidad prematura relacionada con enfermedad cardiovascular (ECV), ceguera, enfermedad renal, neuropatía y amputaciones. Aunque la actividad física regular puede prevenir o retrasar el desarrollo de la DM y sus complicaciones, todavía la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 permanecen sedentarias.

La (DM) se ha convertido en una epidemia mundial, principalmente debido al aumento exponencial en la incidencia y prevalencia de DM tipo 2, relacionada con sobrepeso y obesidad, nutrición inadecuada y sedentarismo. De acuerdo con los Centros para el Con-

trol y Prevención de Enfermedades (CDC), en el 2007 casi 24 millones de estadounidenses tenía diabetes, y una cuarta parte de ellos no había sido diagnosticada. Actualmente, se estima que casi 60 millones de residentes en los Estados Unidos padecen prediabetes. Los cálculos epidemiológicos sugieren que uno de cada tres estadounidenses nacidos a partir del año 2000 desarrollará diabetes. En grupos étnicos de alto riesgo, como los Hispanos/Latinos, cerca de un 50% pueden llegar a desarrollarla.

En otros países, en especial en regiones en vías de desarrollo como en Latinoamérica, la magnitud del problema parece ser aun mayor. Algunos estudios sugieren

que en poblaciones expuestas a desnutrición in útero y en los primeros años de vida, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es aun mayor debido a alteraciones de orden epigenético (1-5).

El objetivo fundamental del tratamiento de la DM es lograr y mantener niveles óptimos de glucemia, lípidos y presión arterial para prevenir o retrasar las complicaciones crónicas de la enfermedad. Muchas personas con DM tipo 2 pueden lograr un control glucémico óptimo siguiendo un plan de alimentación adecuado y un programa de ejercicio integral que permita alcanzar el peso y la composición corporal (masa muscular y tejido adiposo) recomendados.

El término “actividad física” (AF) definido como “movimiento corporal producido por la contracción de los músculos esqueléticos, que aumenta considerablemente el gasto de energía” se usa en este manuscrito indistintamente con el de “ejercicio”, que se define como “un subconjunto de actividades físicas hechas con la intención de desarrollar la aptitud física o “fitness” (capacidad aeróbica, fuerza y flexibilidad)”. La intención es reconocer que muchos tipos de movimiento físico pueden tener un efecto positivo sobre la aptitud física, así como la morbilidad y la mortalidad en individuos con DM.

La dieta y el ejercicio son fundamentales para la gestión y la prevención de la DM tipo 2 ya que ayudan en el manejo de la glucemia, los lípidos, las anomalías de la presión arterial, la disfunción endotelial, la reducción del tejido adiposo y el aumento en la masa y metabolismo muscular. La terapia farmacológica para controlar la DM tipo 2, debe siempre ser adicional y complementaria a los cambios terapéuticos en el estilo de vida y nunca puede remplazarlos, como ocurre lamentablemente con frecuencia en la práctica clínica.

Efectos biológicos del ejercicio

Se han identificado con claridad numerosos efectos biológicos favorables del ejercicio. Prácticamente todos los órganos y sistemas del cuerpo humano responden favorablemente al estímulo del ejercicio. La evidencia epidemiológica es abundante y documenta la reducciones en la mortalidad cardiovascular, la incidencia DM tipo 2, osteoporosis, enfermedades neurodegenerati-

vas y algunos tipos de cáncer. Más aún, han sido identificados hasta el momento más de 800 genes en los seres humanos que modifican su expresión como respuesta aguda y crónica al ejercicio (6-14).

Estos efectos son inducidos por el ejercicio a través de múltiples mecanismos, la mayoría de ellos relacionados con el aporte y utilización de nutrientes para la producción de energía en los músculos, así como con los procesos de microtrauma, inflamación y reparación tisular necesarios para la adaptación. Los más importantes son el mayor aporte sanguíneo hacia los músculos entrenados, la mayor captación de glucosa por la célula muscular y una mejor utilización de la glucosa intracelular, primordialmente para la producción de energía. Es interesante ver como estos efectos aparecen pocos minutos después de unas pocas contracciones musculares, pero también desaparecen rápidamente si no se mantiene un estímulo frecuente al músculo. Pocos días después de haber realizado actividad física hay cierta regresión de los efectos favorables del ejercicio, por lo cual sea hace evidente la necesidad de mantener cierta regularidad en la actividad física para alcanzar niveles óptimos de adaptación y de salud.

La actividad contráctil estimula por medio de conexiones nerviosas del sistema simpático los centros cardiorrespiratorios en el cerebro para garantizar no solo el aporte de oxígeno (O₂), nutrientes y hormonas al tejido muscular activo, sino también la eliminación y transporte de productos metabólicos de la contracción, como el bióxido de carbono (CO₂), el lactato y la glutamina a otros órganos y sistemas. El cerebro debe integrar entonces mensajes periféricos como tensión, presión, temperatura, pH, y concentraciones de diversas moléculas (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, sodio, potasio, magnesio, adenosina) para optimizar el funcionamiento de todos los órganos durante el esfuerzo físico. Un adecuado funcionamiento de las glándulas sudoríparas, los riñones, el tubo digestivo y el hígado son indispensables en el equilibrio electrolítico y metabólico. La inhibición de la secreción pancreática de insulina y la estimulación de la producción de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento son algunos de los cambios fisiológicos esenciales para garantizar el óptimo funcionamiento del organismo durante el ejercicio.

El punto de partida para la activación metabólica en

la célula muscular, está dado por la caída en los niveles de Adenosina-trifosfato (ATP) como resultado de la contracción muscular. Recordemos que se consume ATP tanto en la fase de contracción como en la fase de relajación muscular. Sin embargo, los niveles intracelulares de ATP, que se mantienen regularmente alrededor de 5 mmol/l no caen en forma cuantificable hasta muy avanzado el déficit de energía. Este fenómeno se debe a la resíntesis inmediata de ATP a partir de ADP + Creatinafosfato (CP). Como resultado de esta reacción facilitada por la conocida enzima Creatin-Kinasa (CPK), los niveles de CP caen rápidamente en los primeros segundos de la contracción muscular. Simultáneamente, si persiste la actividad contráctil, se activan otras vías metabólicas de gran importancia para el ejercicio prolongado como la glicólisis aeróbica y la oxidación de ácidos grasos, que buscan generar ATP a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa (15, 16).

Captación y metabolismo de la glucosa

El mantenimiento de la glicemia en reposo y durante el ejercicio depende de la coordinación e integración los sistemas nervioso simpático y endocrino. Aunque la contracción muscular aumenta el uso de glucosa, por lo general los niveles de glucemia se mantienen estables debido a la producción de glucosa hepática a través de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, así como de la movilización de combustibles alternativos, tales como los ácidos grasos libres (AGL). (17)

El tipo de combustible utilizado depende de varios factores pero los más importantes son la intensidad y la duración de la AF. Cualquier AF induce un cambio metabólico en la utilización predominante de ácidos grasos libres en reposo, al uso de mezclas de grasa, glucosa y una pequeña contribución de aminoácidos (18). Con el aumento en la intensidad del ejercicio, hay una mayor utilización de los hidratos de carbono, siempre y cuando su disponibilidad en el músculo y la sangre sean suficientes. Al inicio del ejercicio, el glucógeno constituye la mayor parte del combustible para los músculos. Las reservas de glucógeno se agotan progresivamente y los músculos aumentan su absorción y el uso de glucosa circulante, junto con AGL liberados desde el tejido adiposo (19). Las reservas intramusculares de lípidos participan más durante el ejercicio de larga duración y las actividades de recuperación. La producción hepática de glucosa también se desplaza progresivamente de la glucogenólisis a la gluconeogénesis (20).

La captación de glucosa por parte del músculo ocurre por dos vías bien definidas. En el reposo y después de la ingesta, la absorción de glucosa es regulada por la insulina, mientras que durante y después el ejercicio, las contracciones aumentan la captación de glucosa, independientemente de la acción insulínica y aún en presencia de resistencia a la insulina propia del paciente con DM tipo 2. (21)

El transporte de glucosa en el músculo esquelético se da a través de las proteínas GLUT4, la isoforma principal de este transportador en el músculo esquelético, modulada por la insulina y por la contracción muscular. La insulina activa la translocación de GLUT4 a través de la una compleja cascada de señales. Por otro lado, las contracciones musculares, a través de la activación de la 5'-AMPK (proteín-kinasa dependiente de AMP), son capaces de inducir la translocación de GLUT4 a la membrana y aumentar su expresión y síntesis en la célula muscular como respuesta al ejercicio. Tanto el ejercicio aeróbico como el de fuerza o resistencia aumentan la disponibilidad de GLUT4 y la captación de glucosa, incluso en presencia de DM tipo 2 (22).

Adicionalmente, se han identificado numerosas adaptaciones metabólicas y ultraestructurales inducidas por el ejercicio en el mediano y largo plazo. Se han documentado una mejor capacidad oxidativa tanto para la glucosa como para los ácidos grasos, debido a una mayor población y tamaño de mitocondrias ricas en enzimas oxidativas y transportadores de membrana. Estas adaptaciones en la utilización de los sustratos energéticos como la glucosa y los lípidos se acompañan de incrementos en la capilarización y el contenido de mioglobina para garantizar una optimización en el aporte de oxígeno al tejido muscular activo. Dentro de las adaptaciones bioquímicas vale la pena resaltar el incremento en la actividad de la Hexokinasa II y la activación de la Piruvato-deshidrogenasa (PDH), reguladora primordial de la glucólisis y del ciclo de Krebs. La síntesis de glucógeno muscular, regulada por la actividad de la glucógeno-sintetasa, se ve también favorecida como resultado del entrenamiento aeróbico y de fuerza. La tasa de resíntesis de glucógeno muscular posterior al ejercicio depende entre otros del tipo de ejercicio, del aporte de oxígeno a la mitocondria, de la disponibilidad de glucosa y de los niveles tisulares de insulina y sus hormonas contrareguladoras (23, 24).

Durante el ejercicio aeróbico de moderada intensidad, los niveles de glucemia tienden a disminuir en pacientes con DM tipo 2, dado que la utilización de glucosa por parte de los músculos es generalmente mayor que su producción a nivel hepático. En la práctica, es importante considerar que estos efectos metabólicos son similares para una sesión prolongada o varias sesiones cortas, con una duración total acumulada equivalente. El ejercicio aeróbico intenso de corta duración, aumenta notablemente los niveles plasmáticos de catecolaminas, generando un importante aumento en la producción de glucosa. La hiperglucemia resultante de esta actividad puede persistir hasta 2h post ejercicio, debido a los niveles elevados de catecolaminas plasmáticas.

La combinación del entrenamiento aeróbico y de resistencia parece ser más efectiva sobre los niveles de glicemia que cualquier tipo de ejercicio por sí solo. El aumento de la masa muscular que resulta del entrenamiento de fuerza puede contribuir favorablemente al equilibrio metabólico y la absorción de glucosa. (25, 26)

Efectos del ejercicio sobre los lípidos

El impacto favorable de la actividad física sobre el metabolismo de los lípidos y en especial sobre las lipoproteínas circulantes ha sido ampliamente estudiado. Se han demostrado incrementos en la actividad de la Lipoprotein Lipasa (LPL) muscular, captación de VLDL y producción de HDL en el tejido muscular entrenado, así como incrementos en el mRNA, masa proteica y actividad de la LPL como resultado del entrenamiento aeróbico en individuos sedentarios. Adicionalmente, se han documentado mayor remoción de triglicéridos plasmáticos y numerosas adaptaciones metabólicas que facilitan la oxidación de las grasas a nivel mitocondrial, especialmente un incremento en las reservas y oxidación de los ácidos grasos intramiofibrilares. Los efectos favorables del ejercicio sobre los niveles de colesterol de LDL, en especial de las partículas más pequeñas y aterogénicas, la reducción en los niveles de triglicéridos sanguíneos y el incremento en los niveles de colesterol de HDL ha mostrado más impacto en aquellos individuos con alteraciones mayores, dependiendo de las características específicas de género, edad y comorbilidades en cada intervención, en especial si se acompañan de intervenciones nutricionales y reducción de peso/grasa corporal (27-30).

Ejercicio, hipertension arterial y mortalidad cardiovascular

La hipertensión arterial afecta a más de la mitad de los pacientes con DM tipo 2, lo cual aumenta significativamente el riesgo de complicaciones vasculares (31). Las modificaciones en las cifras de presión arterial como resultado de programas de entrenamiento aeróbico son modestas y por lo general se asocian a pérdidas significativas de tejido adiposo. En obesos se han demostrado reducciones de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, tanto durante el ejercicio como en reposo, como respuesta al entrenamiento aeróbico. Al comparar el manejo nutricional aislado con la combinación de dieta y ejercicio en tratamientos para la obesidad, se ha documentado una mayor reducción en las cifras de presión arterial y en la masa ventricular izquierda para el manejo combinado de dieta y ejercicio (32-34).

Igualmente han sido descritos cambios agudos en la presión arterial durante e inmediatamente después del ejercicio. Durante el ejercicio ocurre normalmente un incremento de la presión arterial, proporcional a la intensidad de la carga. Por otra parte, se han observado reducciones en la presión arterial sistólica cerca de 10 mmHg en el post-ejercicio inmediato, asociadas a disminución en la resistencia vascular periférica en los grupos musculares activos. Estos cambios desaparecen rápidamente a las dos horas post-ejercicio. Algunas revisiones recientes de la literatura plantean disminuciones en las cifras de tensión arterial diastólica de 4 a 10 mmHg como resultado de programas de actividad física regular, dependiendo de múltiples factores como raza, edad y severidad de la hipertensión, así como de las características en intensidad, duración y frecuencia de las sesiones de ejercicio. Los mecanismos biológicos más probablemente implicados en la reducción de las cifras tensionales en los pacientes obesos y diabéticos son la pérdida de peso, la disminución en la actividad simpática, las pérdidas de sodio por sudoración y las modificaciones en la regulación endotelial por la insulina y el óxido nítrico (32- 36).

Tanto los mayores niveles de "fitness" cardiorespiratorio como de actividad física regular se asocian claramente a una menor mortalidad cardiovascular. Adicionalmente, se han demostrado efectos favorables sobre

la mortalidad por eventos cardiovasculares para individuos que aumentan su “fitness” o nivel de actividad física semanal. (42, 43)

Recomendaciones Prácticas

El ejercicio regular hace parte fundamental del plan de manejo del paciente diabético. Todo paciente diabético debe realizar por lo menos 150 min/semana de actividad física aeróbica, de moderada intensidad (50-70% de la frecuencia cardiaca (FC) máxima). Si el paciente tiene sobrepeso u obesidad, se obtienen mayores beneficios si se aumenta la duración del ejercicio a 60 o 90 minutos cada día. Este tiempo mínimo de actividad física semanal debe ser distribuido idealmente en 3 a 5 días a la semana. Adicionalmente, se recomienda el entrenamiento de la fuerza muscular 2 a 3 días por semana, evitando maniobras de valsalva y considerando contraindicaciones específicas. El trabajo de fuerza debe incluir los grandes grupos musculares y consta de 1-2 sets de 10 a 15 repeticiones. La sobrecarga es necesaria para generar los efectos adaptativos y debe progresar lentamente desde niveles muy bajos hasta esfuerzos moderados o mayores según las características individuales y tolerancia física y psicológica de cada paciente. (1, 6)

El tamizaje y estratificación para riesgo cardiovascular hacen parte del manejo integral del paciente diabético. Este proceso de evaluación debe ser guiado por el juicio clínico e incluye los factores de riesgo tradicionales y frecuentemente la realización de una prueba de esfuerzo cardiológica. Aunque no existe consenso sobre la obligatoriedad de la prueba de esfuerzo, esta ofrece gran cantidad de información muy útil en la prescripción del ejercicio en pacientes con riesgo moderado o alto. Vale la pena resaltar la alta prevalencia de isquemia silente, hipertensión arterial, dislipidemia, disautonomía, disfunción endotelial y enfermedad macro y microvascular en estos pacientes, lo cual amerita sin duda un análisis cuidadoso de la respuesta cardiovascular (eléctrica, contráctil, presora y cronotrópica) al ejercicio. Adicionalmente, la prueba de esfuerzo ofrece información valiosa y objetiva sobre la capacidad cardiorespiratoria o fitness, variable con gran poder pronóstico y frecuentemente subvalorada en la práctica clínica (42).

Con relación al control glucémico, es frecuente encontrar pacientes con cifras subóptimas en la práctica dia-

ria de los programas de ejercicio. En general se toleran cifras menores a 240mg/dL antes de iniciar la sesión de ejercicio, de lo contrario es recomendable revisar adherencia y posibles ajustes a la medicación o a los cambios en el estilo de vida. En DM tipo 1 es importante la cuantificación de cetonas en orina para prevenir estados de descompensación por déficit de insulina.

La frecuencia de hipoglucemia relacionada con el ejercicio en pacientes sin insulina es baja. Sin embargo es recomendable realizar periódicamente glucometrías antes del ejercicio y adicionar un refrigerio o porción de carbohidratos si los valores muestran niveles menores a 100mg/dL. En pacientes con insulina el control debe ser más estricto y se recomienda siempre garantizar el acceso a carbohidratos de absorción rápida (1, 6).

La frecuente coexistencia de neuropatía periférica, no es una contraindicación para realizar actividad física. Sin embargo, dadas las alteraciones en la sensibilidad y propiocepción se recomienda vigilar pequeños daños en tejidos blandos en especial en los pies para prevenir complicaciones. El adecuado cuidado de la piel y el uso de calzado adecuado son esenciales. (1, 6)

Consejos Útiles:

- Buscar una actividad que le agrade y que no ofrezca riesgos innecesarios.
- Realizar una evaluación médica que incluya en lo posible control de presión arterial, prueba de esfuerzo cardiológica, control de colesterol y triglicéridos, creatinina, parcial de orina y hemoglobina glucosilada. De acuerdo con el criterio médico, debe realizarse control por oftalmología y eventualmente neurología u otras especialidades.
- NO iniciar un programa solo, debe buscar orientación con profesionales calificados y preferiblemente con experiencia en DM.
- Antes de iniciar una sesión verificar que los niveles de glicemia se encuentren dentro de rangos tolerables (100 – 240 mg/dl) para evitar complicaciones.
- Controlar la presión arterial que debe estar igualmente en rangos normales alrededor de 120/80 mm/Hg.

- Garantizar una adecuada hidratación antes durante y después del ejercicio, preferiblemente con agua fresca.
- No aplicar insulina sobre los músculos activos, en especial los muslos.
- Reducir las dosis de insulina de acuerdo a la duración del ejercicio.
- No realizar actividades de alta intensidad y preferir el ejercicio de intensidad moderada y de larga duración.
- Buscar siempre progresión, es decir un aumento lento pero continuo de la cantidad de ejercicio.
- Estar atento a signos de alarma como mareo, ahogo, dolor en el pecho, palpitaciones, dolor de cabeza, visión borrosa etc.
- Portar siempre un documento de identidad que contenga datos personales y toda su medicación con las dosis respectivas, así como los datos de su médico tratante.

El ejercicio constituye un pilar fundamental en la prevención y el manejo del paciente diabético, es una herramienta valiosa, integral y al alcance de toda la población.

Referencias

1. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 (Suppl 1):S4-S10.
2. Basu S, Stuckler D, McKee M et al. Nutritional determinants of worldwide diabetes: an econometric study of food markets and diabetes prevalence in 173 countries. *Public Health Nutr* 2012;13:1-8.
3. Jayawardena R, Ranasinghe P, Byrne NM et al. Prevalence and trends of the diabetes epidemic in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12:380.
4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 ;379:2279-90.
5. Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011;5:119-31.
6. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B et al. American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: Joint Position Statement. *Diabetes Care* 2010;33:e147-67.
7. Weiler R, Stamatakis E, Blair SN. Physical activity and health: it is a democratic right to ignore scientific evidence and common sense, but it is not wise. *Br J Gen Pract* 2012;62:70-1.
8. McAuley PA, Artero EG, Sui X et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-51.
9. Blair SN, Sallis RE, Hutber A et al. Exercise therapy - the public health message. *Scand J Med Sci Sports* 2012 doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01462.x. [Epub ahead of print].
10. Mattson MP. Evolutionary aspects of human exercise-Born to run purposefully. *Ageing Res Rev* 2012;11:347-52.
11. Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol* 2011;111:1497-504.
12. Booth FW, Hargreaves M. Understanding multi-organ pathology from insufficient exercise. *J Appl Physiol* 2011;111:1199-1200.
13. Booth FW, Laye MJ. The future: genes, physical activity and health. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199:549-56.
14. Hawley JA, Holloszy JO: Exercise: it's the real thing! *Nutr Rev* 2009;67:172-8.
15. McConell GK, Rattigan S, Lee-Young RS et al. Skeletal muscle nitric oxide signalling and exercise: a focus on glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012 [Epub ahead of print].
16. Tipton CM. Current issues in exercise metabolism: the crossover concept. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:887-8.

17. Suh SH, Paik IY, Jacobs K: Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells* 2007;23:272–9.
18. Burke LM, Hawley JA: Carbohydrate and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:515–20
19. Boon H, Blaak EE, Saris WH et al. Substrate source utilization in long-term diagnosed type 2 diabetes patients at rest and during exercise and subsequent recovery. *Diabetologia* 2007;50:103–12.
20. Wahren J, Ekberg K: Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr* 2007;27:329–45
21. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, et al: Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol* 2009;106:1079–85.
22. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:13–40.
23. Shulman RG, Rothman DL, Price TB. Nuclear magnetic resonance studies of muscle and applications to exercise and Diabetes. *Diabetes* 1996;45: S593 – S598.
24. Perseghin G, Price T, Petersen K. Increased glucose transport - phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335:1357–1362.
25. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucose regulation: implications for diabetes. *Diabetes* 2002;51(Suppl 1):S271–S283.
26. Boulé NG, Weisnagel SJ, Lakka TA et al: Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE family study. *Diabetes Care* 2005;28:108.
27. Buemann B, Tremblay A. Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. *Sports Med* 1996;21:191–212.
28. Lokey EA, Tran ZY. Effects of exercise training on serum lipid and lipoprotein concentrations in women: a metaanalysis. *Int J Sports Med* 1992;10:424–429.
29. Jeukendrup AE, Saris WHM, Wagenmakers AJM. Fat metabolism during exercise: a review. *Int J Sports Med* 1998;19:293–392.
30. Kelley GA, Kelley KS: Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007;121:643–55.
31. Mourad JJ, Le Jeune S: Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *J Hypertens Suppl* 2008;26:S7–S13.
32. Wirth A, Kröger H. Improvement of left ventricular morphology and function in obese subjects following a diet and exercise program. *Int J Obes* 1995;19:61–66.
33. Rueckert P, Slane P, Lillis DL et al. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 24–32
34. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med* 2006;36:109-16.
35. Arnoll B, Beagliehole R. Exercise for hypertension. *Lancet* 1993;34:1248–1249.
36. Van Baak MA. Exercise and hypertension: facts and uncertainties. *Br J Sports Med* 1998;32:6–10.
37. Morris JN. Exercise in the prevention of coronary heart disease: today's best buy in public health. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 807–814.
38. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP et al: Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:83–8.
39. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men

with diabetes. Arch Intern Med 2005;165:2114–20.

40. Kokkinos P, Myers J, Nysten E et al: Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:623–8.
41. Forman DE, Myers J, Lavie CJ et al. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. Postgrad Med 2010;122:68-86.
42. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention: Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:191-225.

Artículo original

Evaluación económica de insulina glargina e insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Honduras.

Economic evaluation of insulin glargine and insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Honduras

Reyes-López A
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México.

Chiari-Chan I
Asesora Médica, Sanofi Centroamérica y West Indies Panamá

Autor de correspondencia:

Reyes-López A
Doctor Márquez 162 2º piso, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP. 06720, México, DF.
Correo electrónico: alreypez@hotmail.com

Estudio patrocinado por Sanofi-Aventis Centroamérica.

Resumen

Antecedentes. El uso de análogos de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 busca imitar de forma más cercana las condiciones fisiológicas del paciente, sin embargo la decisión sobre su utilización debe tomarse no sólo a partir de criterios de eficacia clínica, sino también incorporando información económica.

Objetivo. Realizar una evaluación económica de las insulinas glargina y detemir para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, desde la perspectiva de los pacientes en Honduras.

Métodos. La información sobre eficacia y seguridad se tomó de un ensayo de no inferioridad donde se compararon directamente ambas insulinas. Se incluyeron únicamente los costos de los medicamentos, de las tiras reactivas para glucometría y de las agujas de 8mm para plumas de insulina. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para incorporar la incertidumbre

presente en la información que se utilizó para las estimaciones de costo-efectividad.

Resultados: Para un resultado equivalente, el costo anual de la terapia ascendió a U\$ 1,374 por paciente con insulina detemir y a U\$ 1,112 por paciente con insulina glargina, para una diferencia de U\$ 262. Es decir, con el uso de insulina glargina se obtuvo el mismo beneficio clínico que con insulina detemir en términos de eficacia y seguridad, pero además se obtuvo un ahorro anual del 19%.

Conclusión: En este estudio que empleó los resultados de un estudio anterior y simuló los costos de la terapia empleando los costos actuales en Honduras, el tratamiento con insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 resultó costo-ahorrador en comparación con insulina detemir, sobre un horizonte temporal de un año. El ahorro encontrado varió en función de las características de los pacientes y de su respuesta al tratamiento.

Abstract

Introduction: The use of insulin analogues in patients with type 2 diabetes aims to mimic as closely as possible normal physiology. However, the decision about whether to use them should rely not only on efficacy grounds, but also on available economic information.

Objective: To perform an economic evaluation of insulins glargine and detemir for the management of type 2 diabetes from the perspective of the patient in Honduras.

Methods: The efficacy and safety information was extracted from a non-inferiority trial that directly compared both insulins. We only included the costs of medications, blood glucose test strips and 8mm needles for insulin pens. We performed a probabilistic sensitivity analysis to incorporate uncertainty about the data used for estimating cost-effectiveness ratios.

Results: The total annual cost per patient with insulin detemir therapy was U\$ 1,374, while the total annual cost per patient to obtain an equivalent clinical result with insulin glargine was \$US 1,112, yielding a cost saving of \$US 262. In other words, insulin glargine provided similar efficacy and safety benefits as insulin detemir, but with cost savings.

Conclusion: In this post-hoc analysis of data from a previously published clinical trial, and applying current costs of medications and supplies in Honduras; treatment with insulin glargine in type 2 diabetes was cost-saving over a one-year time window. The observed savings varied in function of patient profile and response to treatment.

Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más devastadoras desde el punto de vista clínico y económico, ya que repercute en las condiciones generales de salud de la población que la padece, en su esperanza y calidad de vida, e implica una enorme carga económica para la sociedad en su conjunto. De acuerdo con los resultados de la Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas, realizada en Tegucigalpa, Honduras, la prevalencia de diabetes

en la población estudiada fue de 6,2%; mientras que en las personas de 40 años en adelante la prevalencia fue de 7,9%. En la población masculina la prevalencia fue de 6,4% y en las mujeres de 5,9% (1).

Con base en estimaciones internacionales (2), los costos totales de la enfermedad en Honduras superaron la cifra de 239 millones de dólares, a precios del año 2000; de los cuales, más de 125 millones correspondieron a costos indirectos, mientras que los costos directos fueron de casi 114 millones de dólares. El costo directo per cápita fue de 590 dólares y el gasto en salud per cápita ascendió a 59 dólares, lo que significó un costo en exceso equivalente a 1000% en relación al gasto en salud promedio per cápita de América Latina. Para la estimación de los costos indirectos los autores tomaron en cuenta los años de vida productiva perdidos por la mortalidad atribuida a la enfermedad, así como por la discapacidad temporal o permanente. Los costos directos resultaron de sumar los costos de la medicación, hospitalizaciones, consultas y complicaciones.

Este panorama nos lleva a reflexionar sobre la importancia de incorporar criterios económicos en las decisiones sobre los tratamientos disponibles para esta enfermedad. Si bien el tratamiento de la diabetes ha mejorado enormemente en años recientes con nuevas estrategias centradas en el control agresivo de la glucosa, los productos de insulina humana se han quedado cortos para proporcionar una terapéutica óptima. En consecuencia, han surgido los análogos de la insulina que se parecen más a los perfiles fisiológicos de la insulina, por sus mejores características farmacocinéticas con efectos farmacodinámicos más rápidos o prolongados (3).

El uso de insulina mejora de manera notable las condiciones de pacientes con diabetes tipo 2 no controlada ya que estos pacientes al tener una disminución en la función de las células beta, pueden estar con menos del 50% de la secreción normal de insulina al momento del diagnóstico y menos del 25% a los seis años de haberse hecho el diagnóstico, lo que condiciona una falta de respuesta a los antidiabéticos orales (4). En el pasado, la hipoglucemia era la principal preocupación de los médicos que buscaban un estricto control glucémico en sus pacientes, pero el mejor entendimiento de la fisiología del reemplazo con insulina basal y prandial ha simplificado el ajuste de las dosis, reduciendo así los episodios de hipoglucemia.

Las ideas preconcebidas y las percepciones de los pacientes acerca del tratamiento con análogos de insulina basal, pueden limitar su óptima utilización. Es por ello que para favorecer la toma de decisiones sobre el inicio del tratamiento insulínico, el paciente y su familia deben disponer de información relevante, no solo la relacionada con los beneficios clínicos que se obtienen con estos medicamentos, sino también sobre las implicaciones económicas por su uso. Así por ejemplo, en un análisis de los costos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con insulina glargina (IG) e insulina detemir (ID) en España, se encontró que la utilización de IG estaría asociada a un ahorro anual de 534,96 euros por paciente (5).

El objetivo de este estudio es precisamente realizar una evaluación económica de los análogos de insulina basal, glargina y detemir, para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, en base al estudio de no inferioridad publicado por Rosenstock y colaboradores (6), desde la perspectiva de análisis de los pacientes en Honduras de acuerdo a la data de precios de mercado de Honduras durante el mes de Junio de 2010.

Materiales y métodos

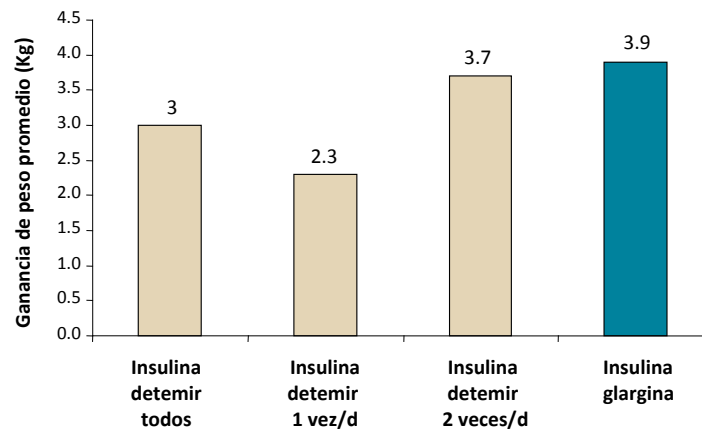
La evaluación económica en el campo de la salud consiste en la comparación de dos o más alternativas de tratamiento en términos de su eficacia o efectividad y de sus respectivos costos. Cuando la comparación se centra en medicamentos, recibe el nombre de farmacoeconomía, y lo que se busca con esta herramienta es que los tomadores de decisiones (autoridades de salud, médicos y pacientes), tengan más elementos de juicio al momento de elegir las terapias disponibles en el mercado.

Esta evaluación se realizó a partir de la información generada por un ensayo de no inferioridad en el que IG fue comparada directamente con ID (6). Dicho estudio tuvo una duración de 52 semanas y fue realizado entre 2003 y 2004 en 80 sitios de Europa y los Estados Unidos e incluyó 582 pacientes con diabetes tipo 2 que no habían sido tratados con insulina; quienes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento para recibir IG o ID, como terapia adicional a los hipoglucemiantes orales. Los resultados de dicho ensayo sugieren que ambas insulinas son similares en cuanto al control glucémico, así como en lo relacionado al bajo

riesgo de eventos de hipoglucemia. Sin embargo, del total de pacientes tratados con ID, solo el 45% completaron el ensayo con una dosis diaria, mientras que al restante 55% fue necesario administrarle una dosis adicional.

Dentro de los parámetros clave que se reportan en la citada publicación, para realizar esta evaluación económica se utilizaron las dosis de insulina y la ganancia promedio de peso. La dosis de insulina por paciente al inicio del ensayo fue la misma para ambos grupos de tratamiento (12 U una vez al día), mientras que la dosis promedio diaria que los pacientes estaban recibiendo al concluir dicho ensayo fue variable: 0.44 U/kg para el grupo IG, 0.52 U/kg para el grupo que recibió ID un vez al día y 1 U/kg para los que recibieron ID dos veces al día. En ambos grupos de tratamiento, el peso promedio inicial de los pacientes fue de 87.4 kg; sin embargo, los autores reportaron diferencias en ganancia de peso, no solo entre ambas insulinas sino también al interior del grupo que recibió ID (**Figura 1**)

Figura 1: Cambios en el peso corporal con insulina glargina o insulina detemir en el estudio de Rosenstock (6).



Dado que los investigadores no mencionan en el citado artículo la forma como fue incrementándose el peso corporal a lo largo del estudio, asumimos de forma conservadora que los pacientes mantuvieron un peso promedio durante el transcurso del ensayo, calculado a partir del peso inicial extraído de dicha publicación y el peso final que nosotros calculamos con los datos sobre la ganancia de peso reportada por los autores. Para

el grupo que fue tratado con IG, calculamos un peso promedio de 89.35 kg, mientras que para el grupo que recibió ID se obtuvieron dos valores distintos: 88.55 kg para los que concluyeron con una aplicación diaria y 89.25 kg para aquellos que requirieron dos aplicaciones al día.

Para las dosis de insulina por kg de peso nos apegamos al mismo criterio; es decir, asumimos nuevamente que los pacientes recibieron una dosis promedio a lo largo del ensayo. Para ello calculamos la dosis inicial en U/kg a partir del peso promedio inicial y la dosis diaria por paciente al inicio del estudio (12 U), dando como resultado 0.14 U/kg para ambos grupos de tratamiento; con este valor y los correspondientes a las dosis por kg finales, obtuvimos los siguientes promedios: 0.29 U/kg para el grupo IG, 0.33 U/kg para el grupo que recibió ID una vez al día, y 0.57 U/kg para los que recibieron ID dos veces al día.

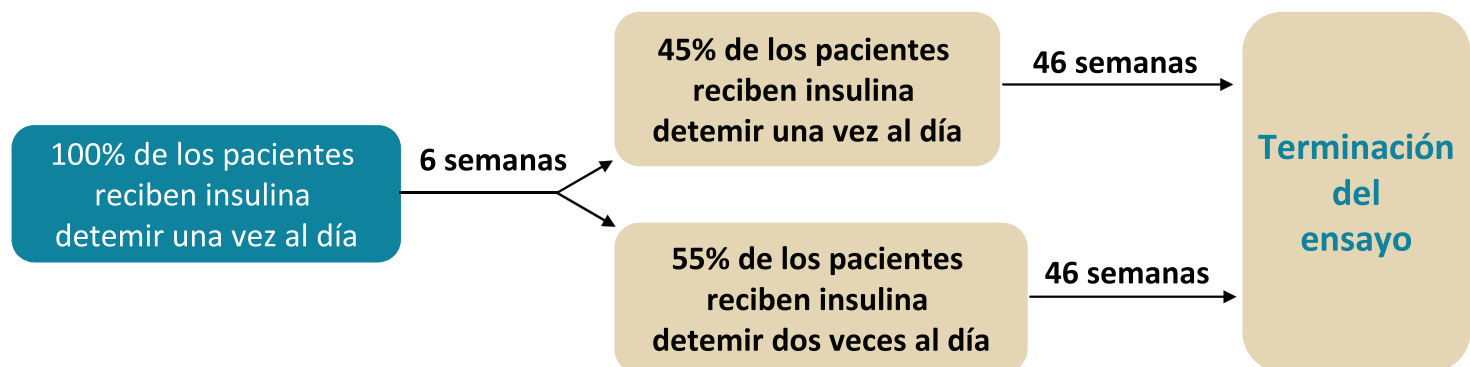
Para calcular la dosis promedio diaria por paciente multiplicamos el peso promedio a lo largo del estudio por la dosis por kg promedio también a lo largo del estudio, resultando en los siguientes valores: 25.8 U de IG, 29.1 y 50.8 U de ID respectivamente para los grupos que recibieron el medicamento una y dos veces al día. Estos valores multiplicados por el costo por U de insulina nos permitieron obtener el costo diario de cada esquema de tratamiento. El costo por U de insulina se calculó a partir de los precios de mercado de cada insulina (\$US 130.74 para IG y \$US 97.47 para ID) divididos entre 1500 U (5 x 3 ml); finalmente, el resultado se multiplicó

por la dosis promedio diaria por paciente para obtener el costo diario con cada insulina. Se decidió utilizar como precio de las insulinas, el valor total de 1500 U equivalente a 5 plumas de cada insulina (5 x 3ml) debido a que la insulina detemir se vende en presentaciones de 5 x 3 ml.

Un aspecto relevante que fue tomado en cuenta para la estimación de costos tiene que ver con el momento en que los pacientes asignados al tratamiento con ID fueron transferidos al régimen de dos aplicaciones diarias. Los autores del ensayo solo refieren que esto ocurrió dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento, razón por la cual decidimos utilizar el valor mediano de este intervalo temporal a fin de equilibrar las proporciones de pacientes que iban trasladándose al esquema de dos aplicaciones a lo largo de este periodo; es decir, asumimos que el 100% de los pacientes del grupo ID recibieron el esquema de una aplicación diaria sólo durante 6 semanas y el resto del tiempo sólo el 45% continuo con el mismo esquema. En la **Figura 2** se describe este supuesto de forma esquemática.

Al costo del tratamiento con insulina se adicionaron los costos derivados de la utilización de tiras reactivas para prueba de glucemia y de las agujas de 8mm para plumas de insulina según el precio proporcionado por el único distribuidor de estos insumos en el país: Droguería Farinter. Costo unitario de agujas para plumas de insulinas: 0.14 USD. Costo unitario de tiras reactivas 0.66 USD. Para el caso de las tiras reactivas se tomó en cuenta el promedio del costo de las tiras reactivas dis-

Figura 2: Esquema utilizado para calcular el costo total del tratamiento con insulina detemir.



ponibles para glucómetro Accucheck Active (0.65 USD/unidad) y de glucómetro Accucheck Advantage (0.67 USD/unidad). Se asumió que los pacientes que reciben dos aplicaciones diarias de ID, usan el doble de tiras reactivas y agujas, por lo tanto el costo de estos insumos también se estimó de acuerdo con el esquema de la Figura 2. Los precios de mercado en Honduras, de las tiras reactivas y las agujas también están expresados en dólares americanos.

Es importante recalcar que las estimaciones de costos realizadas a partir de valores promedio reflejan una tendencia central de la evaluación muy útil para tener una primera imagen de las repercusiones económicas de cada tratamiento. Sin embargo, al provenir nuestras estimaciones de los resultados de un ensayo clínico, estas están sujetas a las características de los participantes del estudio, y más aun, dichas características pueden no necesariamente reflejar lo que ocurre en la vida real con los pacientes que no están sometidos a un seguimiento tan estrecho. Por esta razón, cualquier evaluación económica quedaría incompleta si no se tomara en cuenta la incertidumbre inherente en los parámetros utilizados como insumos.

La forma más rigurosa de incorporar la incertidumbre de los parámetros es a través de un análisis de sensibilidad probabilístico, que consiste en elegir para cada parámetro una distribución de probabilidad apropiada de acuerdo al tipo de variable (continua, discreta, dicotómica, etc.), con la que sea posible generar resultados aleatorios de manera iterativa mediante simulación de MonteCarlo. Los parámetros que fueron considerados como posibles fuentes de incertidumbre son el peso del paciente y la proporción de pacientes que se mantienen con una aplicación diaria de ID.

En relación al peso inicial de los pacientes, los autores reportaron una desviación estándar de 17.4 kg para el grupo IG y 16.6 kg para el grupo ID. Estas medidas de dispersión junto con el promedio de peso inicial (87.4 kg) fueron utilizadas para generar resultados aleatorios, asumiendo que la variable tiene una distribución normal. Por otro lado, al ser un dato binomial, la proporción (p) de pacientes que se mantuvieron con una aplicación diaria de ID (45%) está sujeto a ciertas reglas, como por ejemplo, que la suma de las probabilidades debe ser igual a la unidad por ser eventos mutuamente excluyentes, y que las probabilidades solo pueden tomar valores entre cero y uno.

La distribución beta guarda estrecha relación con los datos binomiales (7), ya que está restringida al intervalo 0-1 y está caracterizada por dos parámetros alfa y beta; por esa razón es un candidato natural para representar la incertidumbre de los datos provenientes de una variable binomial. Para utilizar esta distribución en el análisis de sensibilidad fue necesario calcular los parámetros alfa y beta, con las siguientes fórmulas:

$$\alpha = \left(\frac{p^2(1-p)}{\left[\frac{p(1-p)}{n} \right]} \right) - p$$

$$\beta = \alpha \left(\frac{1-p}{p} \right)$$

Donde:

p = proporción de pacientes que se mantuvieron con una aplicación diaria de ID

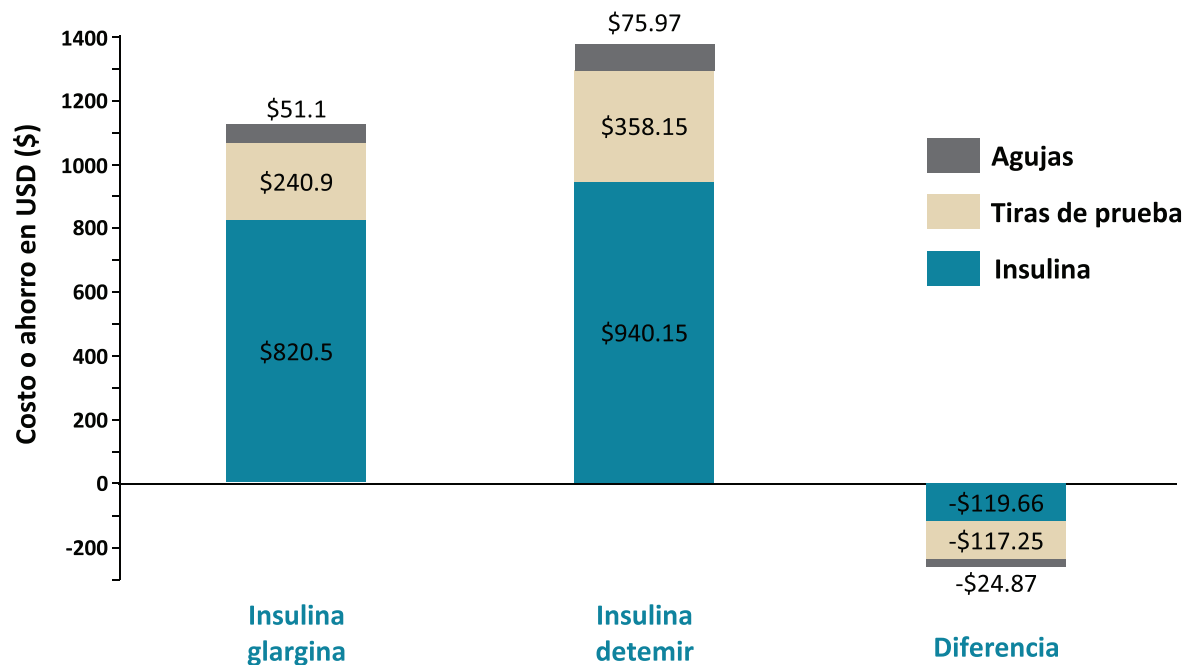
n = número de pacientes que fueron tratados con ID (233)

En la **Figura 3** se muestran los resultados económicos del tratamiento con cada insulina de acuerdo a los componentes del costo, así como la diferencia entre ambos tratamientos. El costo anual de la terapia con ID ascendió a \$US 1,374.27 y con IG se obtuvo un resultado equivalente a \$US 1,112.50, dando una diferencia de \$US 261.78; es decir, con el uso de IG se obtendría el mismo beneficio clínico que ID en términos de eficacia y seguridad, pero además se obtendrían ahorros debido a su menor costo anual.

La evaluación de los componentes del costo nos revela que la insulina representa el 84.5% del costo anual total del tratamiento con ID y el 73.8% para IG; las tiras reactivas para la prueba de glicemia, constituyen el 32.2% y 21.7% respectivamente para ID e IG. Finalmente, el costo de las agujas solo forma el 6.8% y 4.6% de los costos totales de ID e IG, respectivamente.

El análisis de sensibilidad probabilístico reveló que las estimaciones de costos son robustas ya que, al incorporar la variabilidad de los parámetros clave, los resultados aleatorios fueron consistentes con los muestra-

Figura 3: Resultados del costo anual del tratamiento con cada insulina y los componentes del costo total. Costos expresados en dólares americanos. Tasa de cambio a Junio de 2010: 1\$USD=18.98 Lempiras.



dos en la Figura 3. Por ejemplo, al hacer variar el peso inicial de los pacientes, manteniendo fija la ganancia de peso en cada grupo de tratamiento, se generaron mediante simulación Monte Carlo 1000 resultados probabilísticos del peso final (a un año de tratamiento), a partir de los cuales se encontró que el peso promedio que mantienen los pacientes a lo largo de ese periodo es muy similar entre grupos de tratamiento (**Figura 4**).

Las variaciones en el porcentaje de pacientes que se mantienen con una sola aplicación diaria de ID tienen un efecto significativo sobre los resultados de costos y ahorros, tal y como podemos apreciar en la **Figura 5**. Al analizar los percentiles de la distribución de ahorros obtenidos con IG, vemos que pueden llegar a ser hasta de \$US 454 (percentil 5), aunque en el percentil 95 se ubica un valor de los ahorros equivalente a \$US 42.83.

Discusión

Actualmente no es ya suficiente con elegir tratamientos basándose únicamente en información clínica. Las autoridades sanitarias encargadas de tomar decisiones, los médicos, los pacientes y sus familiares requieren

también información económica, no sólo la referente a los precios de los medicamentos, sino la resultante de evaluaciones económicas que integren los diferentes elementos que implican un costo en la atención, así como variaciones en los supuestos asumidos para realizar los cálculos.

En esta evaluación económica hemos visto que IG, a pesar de tener un precio de mercado mayor que ID, resultó menos costosa cuando se tomaron en consideración aspectos relativos a la administración de insulina como las características individuales de los pacientes, su respuesta metabólica, los ajustes necesarios en la dosificación para alcanzar un óptimo control de la glicemia y otros factores que también pueden influir en el costo total de cada alternativa y que los ensayos clínicos, por su propia naturaleza, no pueden medir.

El escenario ideal para llevar a cabo una evaluación económica es a través de ensayos pragmáticos, o incluso dentro de ensayos clínicos que expresamente consideren dentro del diseño, la recolección de datos sobre uso de recursos y costos unitarios. Pero el estándar de oro sería el ensayo pragmático, que, básicamente, sigue

los mismos principios metodológicos del ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), pero con mínimos criterios de inclusión y restricciones, a fin de reproducir los que sucede en la vida real de los pacientes que no están sujetos a seguimientos tan estrechos como ocurre dentro de un ECCA.

Ante la dificultad de llevar a cabo ensayos pragmáticos, que por lo general requieren un seguimiento más largo que los ECCA, es necesario enfatizar nuevamente sobre la importancia de acompañar toda evaluación económica que se realice a partir de información ya publicada, de un análisis de sensibilidad, ya sea de tipo determinista o preferentemente probabilístico. La información publicada siempre va a estar limitada e incompleta, lo que genera incertidumbre sobre los resultados de las evaluaciones económicas, razón por la cual se vuelve imprescindible poner a prueba los supuestos y valores de los parámetros que son utilizados como insumos para las estimaciones de costo-efectividad.

También es importante señalar que las evaluaciones económicas en el campo de la salud son una especie de

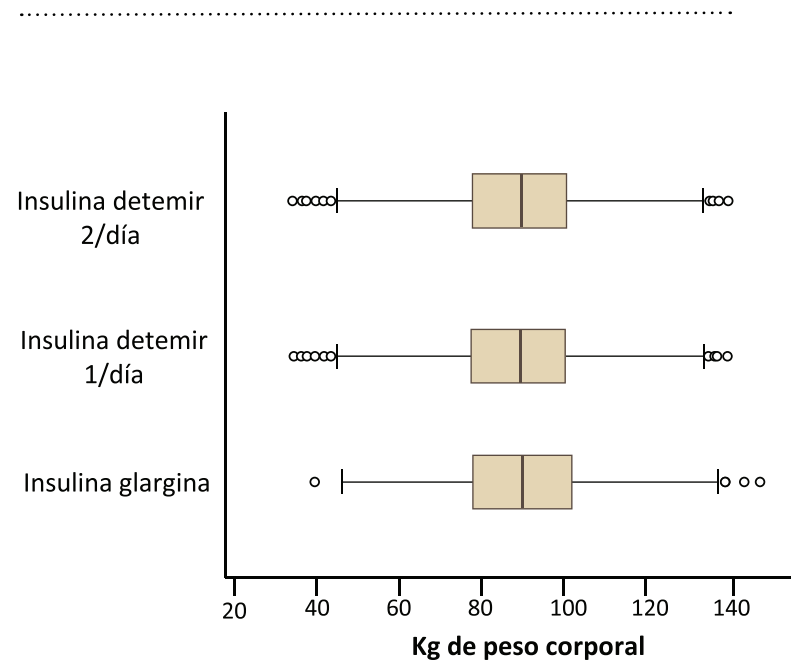


Figura 4: Comportamiento de las distribuciones del peso promedio que mantienen los pacientes durante un año con cada esquema de tratamiento de los parámetros en el análisis de sensibilidad probabilístico.

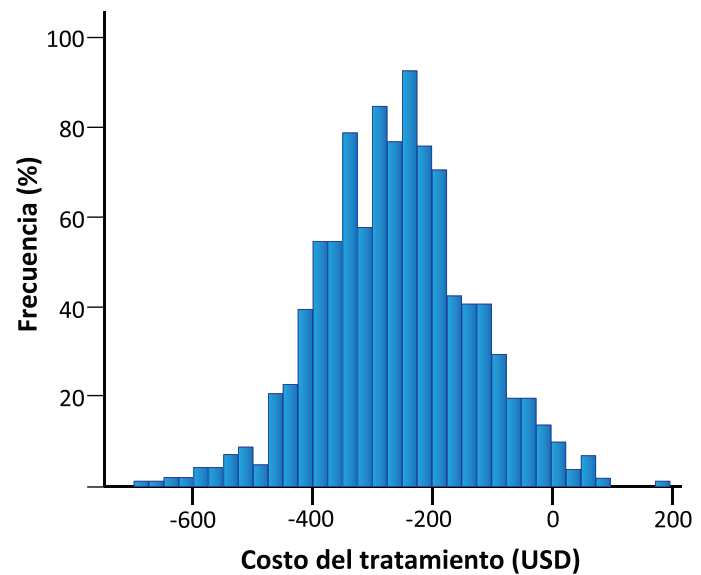
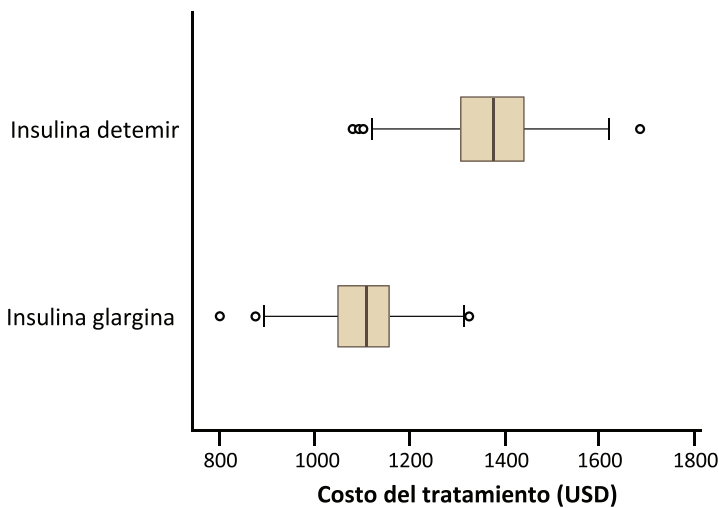


Figura 5: Resultados probabilísticos de los costos totales con cada esquema de tratamiento (izquierda) y de los ahorros que se obtienen con la utilización de insulina glargina o insulina detemir (derecha).

traje a la medida; es decir, no gozan de las cualidades necesarias para que sus resultados puedan generalizarse a otros entornos, aunque sean muy parecidos. Por esta razón, se recomienda indicar desde el principio la perspectiva a utilizar en los análisis, ya que de ello depende el tipo de información relevante a considerar para ser utilizada como insumo para realizar los cálculos de costos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud: Encuesta CAMDI inicia el proceso de vigilancia epidemiológica sobre diabetes. Disponible en: http://new.paho.org/hon/index.php?option=com_joomlabook&Itemid=259&task=display&id=221. Consultado el 22 de diciembre de 2010.
2. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S et al The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81:19-27.
3. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res* 2008;6:54-67.
4. DeWitt DE, Dugdale DC. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes: Clinical applications. *JAMA* 2003;289:2265-2269.
5. Alvarez F, Casal C, Rubio-Terrés C. Análisis de costes del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con insulina glargina e insulina detemir en España. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6:304-310.
6. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:408-416.
7. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Analysing and presenting simulation output from probabilistic models. In: *Decision modeling for health economic evaluation*. Oxford University Press 2006, pags: 86-89.

Artículo original

Polineuropatía diabética: Prevalencia y factores asociados en una población colombiana.

Diabetic polyneuropathy: Prevalence and associated factors in colombian population

Vizcaíno E.

Díaz O

Hernández JD

Rodríguez M

Franco H

Gómez Y

Villa M

Suárez A

Mora LM

Orduz A

Serrano C

Mateus A

*Hospital Central de La Policía,
Bogotá, Colombia*

Mendivil CO

*Universidad de los Andes y Fundación Santafé de Bogotá,
Bogotá, Colombia*

Autor de correspondencia:

Dr. Carlos O. Mendivil

Cra 7ª # 116-05, Edificio Centro de Prácticas, Of. 413. Bogotá, Colombia

Correo electrónico: carlosolimpo@gmail.com

Resumen

Introducción

La polineuropatía distal simétrica (PDS) es la forma más frecuente de neuropatía diabética, y acarrea una carga importante de morbimortalidad y costos para el sistema de salud. Existe escasa documentación sobre la prevalencia de PDS y sus factores asociados en población latinoamericana.

Métodos

Seiscientos setenta y siete pacientes de ambos sexos

con diabetes tipo 2, pertenecientes a los programas de diabetes y riesgo cardiovascular del Hospital Central de la Policía en Bogotá, Colombia; fueron evaluados entre Mayo y Noviembre de 2010. En todos se aplicó la Escala Total de Síntomas de neuropatía (Total Symptom Score - TSS), además de una valoración con la instrumentación apropiada para el cálculo de la Escala de Discapacidad por Neuropatía (Neuropathy Disability Score – NDS, una escala basada en signos). Se definió el diagnóstico

de PDS como un valor ≥ 5 en la escala TSS en presencia de un valor de 3, 4 o 5 en la escala NDS; o como un valor ≥ 6 en la escala NDS independientemente del valor en la escala TSS.

Resultados

La prevalencia global de PDS en la muestra estudiada fue 25.0%, sin diferencia entre sexos. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realizó por el criterio de NDS ≥ 6 . La severidad de todos los síntomas de PDS fue significativamente mayor en mujeres, sin embargo la prevalencia de todos los signos de PDS estudiados fue igual en ambos sexos. La edad y el tiempo de duración de la diabetes guardaron una correlación positiva y significativa con la prevalencia de signos de PDS, pero no con sus síntomas. Encontramos PDS asintomática (NDS ≥ 6 con TSS=0) en 3.2% de los hombres y 2.0% de las mujeres estudiadas.

Discusión

Encontramos una prevalencia alarmantemente alta de PDS en pacientes con diabetes tipo 2, en algunos casos completamente asintomática. La correlación positiva entre NDS y duración de la diabetes indica que es urgente optimizar el manejo de la diabetes tipo 2 para prevenir la progresión de la enfermedad.

Abstract

Introduction

Diabetic Symmetrical Polyneuropathy (DSP) is the most common presentation of diabetic neuropathy, one that carries an important morbidity, mortality and cost burden to individuals and health systems. There is very scant information about the prevalence of DSP and its associated factors in Latin American populations.

Methods

Six hundred and seventy-seven patients of both sexes with type 2 diabetes, who attended the diabetes and cardiovascular prevention programs of the Hospital Central de la Policía in Bogotá, Colombia; were evaluated between May and November 2010.

In all patients we applied the Total Symptom Score - TSS, plus the clinical sign-based Neuropathy Disability Score - NDS, using appropriate instrumentation. A diagnosis of DSP was defined as a TSS ≥ 5 plus a NDS of 3, 4 or 5; or as a NDS ≥ 6 , irrespective of the TSS.

Results

The global prevalence of DSP in the study sample was 25.0%, without a significant difference between sexes. In most cases, DSP was diagnosed by the NDS ≥ 6 criterion. The severity of every symptom contemplated in TSS was significantly higher among women, but the prevalence of clinical signs assessed by NDS was not different between sexes. Age and diabetes duration showed a positive and significant correlation with NDS-signs, but not with TSS-symptoms. We found entirely asymptomatic DSP (NDS ≥ 6 plus TSS=0) in 3.2% of men and 2.0% of women.

Discussion

We found a remarkably high prevalence of DSP among patients with type 2 diabetes, sometimes in patients with absolutely no symptoms. The positive correlation between NDS and diabetes duration highlights the urgency of optimizing diabetes control to prevent DSP progression.

Introducción

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes y peor comprendidas de la diabetes. Ocasiona una altísima carga de morbilidad, además de un deterioro ostensible en la calidad de vida para el paciente, y un incremento en los costos asociados al tratamiento de la diabetes (1). La neuropatía autonómica diabética se ha asociado también con un incremento dramático del riesgo de mortalidad total, que puede llegar a duplicarse en estos pacientes (2). La relación entre neuropatía y diabetes es bidireccional: La diabetes es la primera causa de neuropatía en la población general (3), y se estima que entre el 30 y el 50% de los pacientes con diabetes desarrollarán problemas neuropáticos en algún momento de su enfermedad (4).

La neuropatía diabética puede ocurrir en diferentes patrones sindrómicos: polineuropatía distal simétrica (PDS), neuropatía autonómica diabética (NAD), neuropatía de fibras pequeñas, radiculoplexopatías, o mononeuropatías. La PDS es sin duda la modalidad más frecuente de neuropatía diabética (5), y es el objeto del presente estudio. La PDS característicamente inicia en áreas distales de las extremidades (más frecuentemente miembros inferiores), y progresa en sentido proximal generando lo que se conoce como un patrón de síntomas en “guantes y medias”. Los síntomas caracte-

rísticos de PDS incluyen adormecimiento, hormigueo, dolor quemante o lancinante, y en algunos casos debilidad muscular.

Además de la inmensa discapacidad y limitaciones impuestos por el dolor neuropático, la PSD incrementa el riesgo de caídas que pueden llevar a fracturas, el riesgo de úlceras y amputación de miembros inferiores, y genera costos directos e indirectos que pueden llegar a constituir el 25% de los costos totales del tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) (6).

A pesar de la relevancia que reviste la PSD desde una perspectiva clínica y de salud pública, existen relativamente pocos estudios que exploren su prevalencia en pacientes con DM 2, particularmente en población latinoamericana. Una dificultad particular en ese sentido es que diferentes estudios han definido el diagnóstico de diferente forma: unos basándose en síntomas auto-reportados, otros en signos clínicos documentados por personal entrenado, otros en pruebas de conducción nerviosa y un último grupo en combinaciones de los anteriores criterios (7).

Algunos estudios han comparado la prevalencia de PDS en población Hispana residente en Estados Unidos versus población caucásica, con resultados divergentes (prevalencia igual, menor o no significativamente mayor) (8). Sin embargo, los hallazgos de estos estudios pueden no aplicar a los pacientes con DM2 de Latinoamérica, por cuanto el entorno y las características sociodemográficas de los pacientes con DM2 difieren entre quienes residen en EEUU y quienes residen en sus países de origen.

Con estas motivaciones, decidimos realizar un estudio enfocado en pacientes con DM2, en el que se explorara la prevalencia de PDS mediante una escala guiada por síntomas (Total Symptom Score – Ver Métodos), y una escala guiada por signos clínicos (Neuropathy Disability Score – NDS, Ver Métodos). Exploramos también si el diagnóstico de neuropatía guardaba alguna relación con la edad o la duración de la enfermedad, y si la información provista por el reporte de síntomas era equiparable a la obtenida mediante la colección de signos clínicos de PDS.

Métodos

Pacientes

La muestra no probabilística estuvo constituida por pacientes con DM2 que fueron atendidos en los programas de diabetes y riesgo cardiovascular del Hospital Central de la Policía en Bogotá, Colombia entre el 14 de Mayo y el 14 de Noviembre de 2010. Se excluyeron pacientes en quienes no se pudo completar toda la evaluación de las escalas de neuropatía, o en quienes no era posible obtener información confiable sobre datos sociodemográficos. No hubo criterios de exclusión en cuanto a tratamiento o duración de la diabetes.

Evaluación

Las evaluaciones fueron realizadas por un equipo de ocho médicos generales previamente entrenados por un médico internista especialista en pie, un diabetólogo y un podólogo.

Mediante entrevista individual se obtuvieron datos sociodemográficos básicos e información sobre duración de la DM2 (tiempo desde el diagnóstico).

La evaluación de síntomas de PDS se realizó mediante la Escala Total de Síntomas (Total Symptom Score – TSS) (9). Brevemente: La escala contempla 4 síntomas, y para cada síntoma asigna un puntaje asociado a su severidad. Los 4 síntomas evaluados son dolor quemante, dolor lancinante, adormecimiento y hormigueo o parestesias. La manera como se computa el puntaje por severidad es teniendo en cuenta su frecuencia y su intensidad como se muestra en la Tabla 1. El puntaje por severidad de cada síntoma puede oscilar entre 0 y 3.66, de forma que el máximo puntaje que un paciente puede obtener en la escala TSS es $4 \times 3.66 = 14.64$. Para homogeneizar la forma en que se describen la frecuencia y la severidad de los síntomas; fueron descritos según la propuesta de la escala NTSS-6 (Basty et al., 2005)

Para la valoración de los signos clínicos de PDS se empleó una versión ligeramente modificada de la Escala de Discapacidad por Neuropatía (Neuropathy Disability Score – NDS) (10), que tiene en cuenta 4 signos que evalúan aspectos diferentes de la PDS: Percepción de vibración, percepción de temperatura, percepción de la presión con un pin y reflejo aquiliano. La modificación consistió en que el paciente puntuaba

si no percibía el pin, o la presión con un monofilamento de 10 gr. El puntaje para cada signo es cero cuando se encuentra inalterado, 1 (uno) si se encuentra alterado en un pie y 2 (dos) si se encuentra alterado en los dos pies. La excepción es el puntaje para reflejo aquiliano, que se calcula para cada pie como 0 si está inalterado, 1 si está disminuido ó 2 si está ausente; de forma que el puntaje total para reflejo aquiliano oscila entre 0 y 4. Al final se suma el puntaje para cada pié, y la suma de los puntajes de los dos piés constituye el puntaje NDS para el paciente. Por tanto, el puntaje NDS total puede tomar valores enteros entre 0 y 10.

Variables

Para efectos de este estudio, se definió el diagnóstico de neuropatía diabética como: i. Un puntaje TSS ≥ 5 acompañado de un puntaje NDS de 3, 4 o 5, ó ii. Un puntaje NDS ≥ 6 en compañía de cualquier puntaje TSS. Las variables que se tuvieron en cuenta como factores asociados al diagnóstico de PDS o a cada uno de los componentes que lo conforman fueron el sexo, la edad, y la duración de la DM2. Las prevalencias por sexos se compararon mediante una prueba chi-cuadrado de Pearson. Las correlaciones entre puntajes (scores) y otras variables se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Spearman por ser las escalas variables discretas. Las medias de variables continuas entre sexos se compararon con pruebas t para muestras independientes, con corrección para desigualdad de varianzas cuando la hubiere. Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significancia de 0.05, y a dos colas. Los análisis se realizaron en el software SPSS® 17.0 for Windows.

Aspectos éticos

Por ser este un estudio observacional de corte transversal de riesgo mínimo, no ameritaba consentimiento informado por parte de los participantes. Sin embargo la base de datos fue anonimizada antes de su análisis estadístico como medida de protección a la privacidad de los participantes.

Resultados

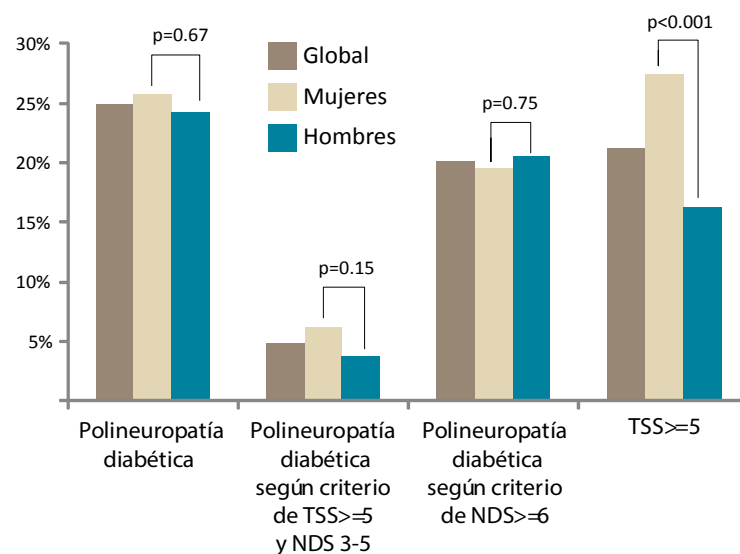
La muestra estuvo constituida por 677 pacientes, 370 hombres y 307 mujeres; todos con DM2. La edad promedio de toda la muestra fue 65.3 \pm 11.3 años, los hombres fueron ligera pero significativamente ma-

yores que las mujeres (edad promedio 66.8 \pm 11.1 años en hombres versus 63.6 \pm 11.2 años en mujeres, $p < 0.001$). Los pacientes habían sido diagnosticados con diabetes en promedio 11.1 \pm 8.8 años, en este caso la diferencia entre hombres y mujeres no alcanzó significancia estadística (11.6 \pm 9.0 años para hombres, 10.5 \pm 8.4 años para mujeres).

Prevalencia de polineuropatía distal simétrica

La prevalencia de PDS en toda la muestra de acuerdo a los criterios establecidos para este estudio fue 25.0%, con una diferencia no significativa entre hombres y mujeres (hombres 24.3%, mujeres 25.7%, $p = 0.67$). La mayor parte de quienes fueron diagnosticados con neuropatía, lo fueron por el criterio de NDS ≥ 6 (20.5% de los hombres, 19.5% de las mujeres, $p = 0.75$), mientras que sólo 3.8% de los hombres y 6.2% de las mujeres fueron diagnosticados por el criterio de TSS ≥ 5 con NDS entre 3 y 5 ($p = 0.15$). De manera exploratoria, examinamos la prevalencia de un TSS ≥ 5 en ambos sexos, lo cual aisladamente no constituye un criterio diagnóstico de PDS pero si brinda una idea de la carga sintomática que experimenta cada sexo. La prevalencia de un TSS ≥ 5 fue 27.4% en mujeres, contra 16.2% en hombres ($p < 0.001$) (Figura 1).

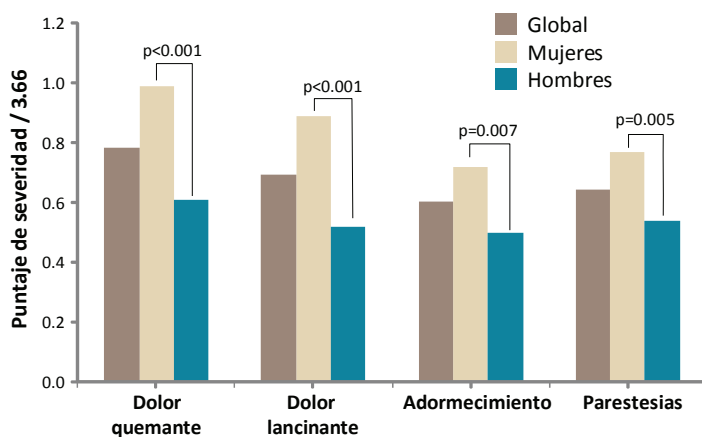
Figura 1: Prevalencia de neuropatía en general y por cada uno de los criterios utilizados, y prevalencia de un TSS ≥ 5 , global y por sexos.



Severidad de síntomas y prevalencia de signos específicos por sexo

Las mujeres tuvieron mayores puntajes de severidad que los hombres en los 4 componentes de la escala TSS. En el componente de dolor quemante, el promedio para mujeres fue 0.99 sobre un máximo posible de 3.66 (0.99/3.66), mientras que para hombres fue 0.61/3.66 ($p < 0.001$). Un comportamiento similar se observó en los componentes de dolor lancinante (mujeres 0.89/3.66, hombres 0.52/3.66; $p < 0.001$), adormecimiento (mujeres 0.72/3.66, hombres 0.50/3.66; $p = 0.007$) y parestesias (mujeres 0.77/3.66, hombres 0.54/3.66; $p = 0.005$) (Figura 2).

Figura 2: Prevalencia de cada uno de los componentes de la Escala Total Sintomática, global y por sexos.

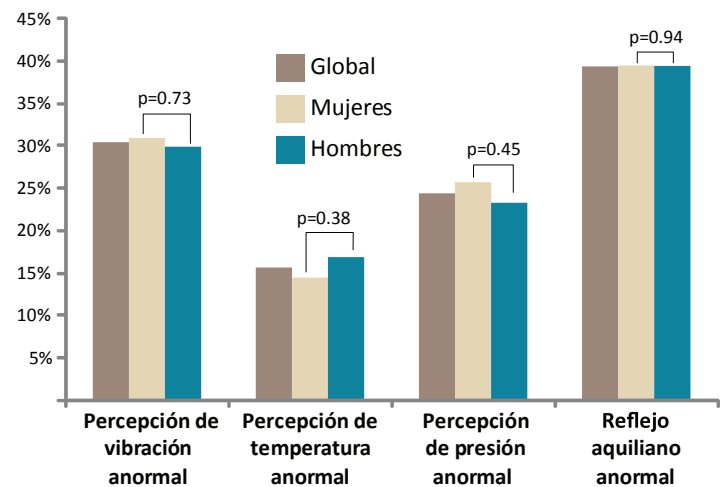


En cuanto a signos, en la totalidad de la muestra el componente más frecuentemente alterado fue el reflejo aquiliano (39.3%), seguido por la alteración de la percepción de vibración (30.3%), la alteración en la percepción de presión (24.4%) y por último la alteración en la percepción de temperatura (15.7%). En ninguno de los signos hubo una diferencia significativa en la prevalencia entre hombres y mujeres (Figura 3), en marcado contraste con lo encontrado en los puntajes de severidad de síntomas.

Asociación entre edad o duración de diabetes y neuropatía

Inesperadamente, no se encontró una asociación entre edad y el puntaje sintomático TSS (Figura 4, panel izquierdo), en ninguno de los dos sexos. Por el contrario,

Figura 3: Prevalencia de cada uno de los componentes de la Escala de Discapacidad por Neuropatía, global y por sexos.



se halló una importante correlación positiva entre el puntaje NDS y la edad, que fue significativo en ambos sexos (Figura 4, panel derecho). El tiempo de evolución de la diabetes, estimado indirectamente como años desde el diagnóstico, se correlacionó positiva y significativamente tanto con síntomas como con signos de PDS. Sin embargo la asociación fue más fuerte para signos (escala NDS, $r = 0.35$, $p < 0.001$) que para síntomas (escala TSS, $r = 0.167$, $p < 0.001$).

Los participantes con PDS fueron en promedio 5 años mayores que los participantes sin ella (69.6 versus 64 años, $p < 0.001$), y tuvieron una diabetes en promedio 6 años más larga (15.8 versus 9.5 años, $p < 0.001$) (Figura 5).

Proveen los síntomas y signos de PDS la misma información?

La correlación lineal entre los puntajes TSS y NDS de los participantes en el estudio fue $r = 0.45$ ($p < 0.001$). El coeficiente de determinación fue $r^2 = 0.20$, indicando que en esta muestra a partir de síntomas sólo sería posible predecir en un 20% la severidad de los signos de PDS, y viceversa.

Se encontró neuropatía asintomática?

Aunque fue infrecuente, en algunos participantes de ambos sexos se encontró PDS completamente asintomática, manifiesta por un score NDS ≥ 6 en presencia de un score TSS=0. Esta situación fue más frecuente en

Figura 4: Correlación entre edad y la Escala Total de Síntomas (panel izquierdo) o la Escala de Discapacidad por Neuropatía (panel derecho), por sexos.

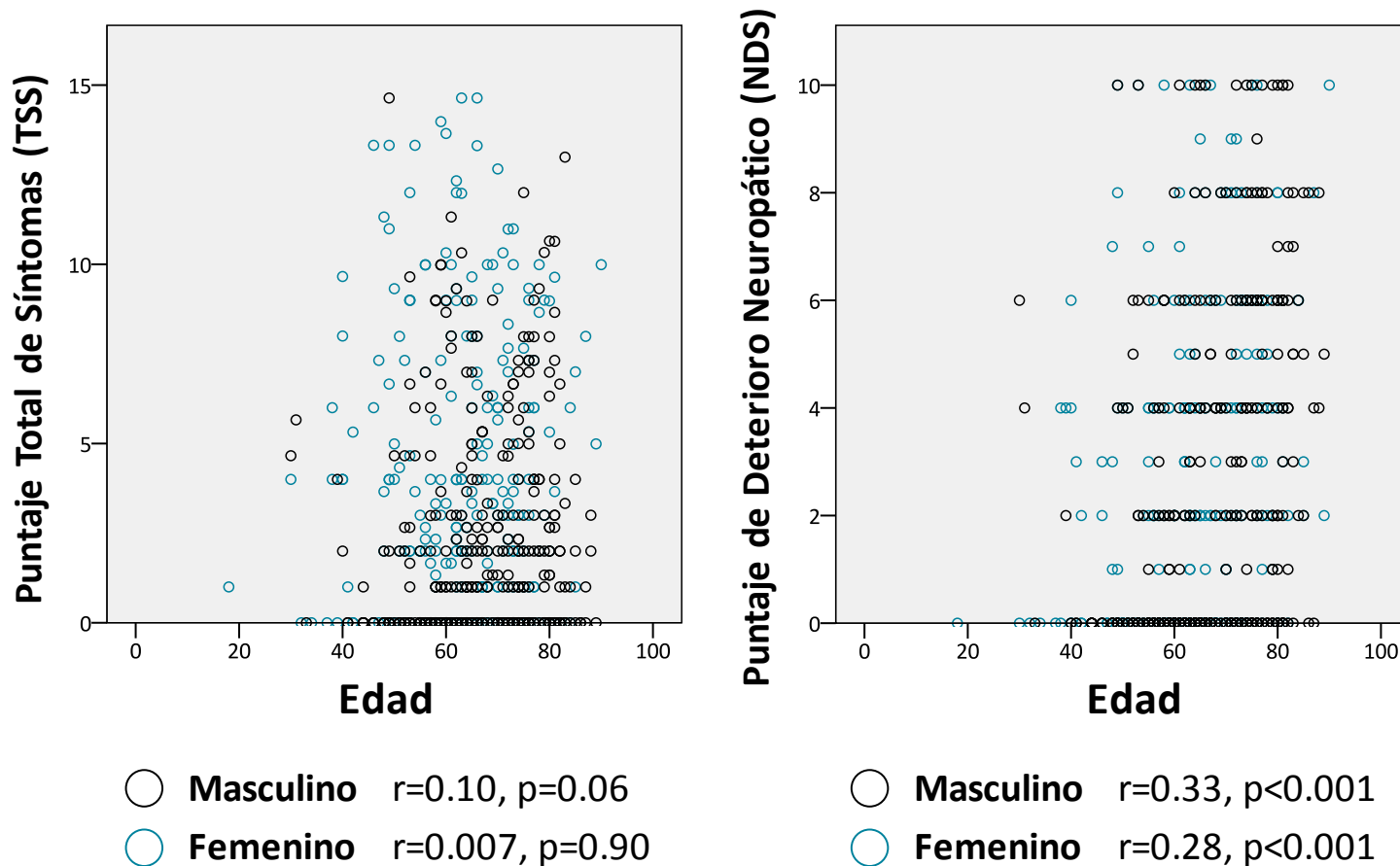


Figura 5: Promedios de edad y duración de la diabetes en pacientes con y sin polineuropatía diabética simétrica, por sexos.

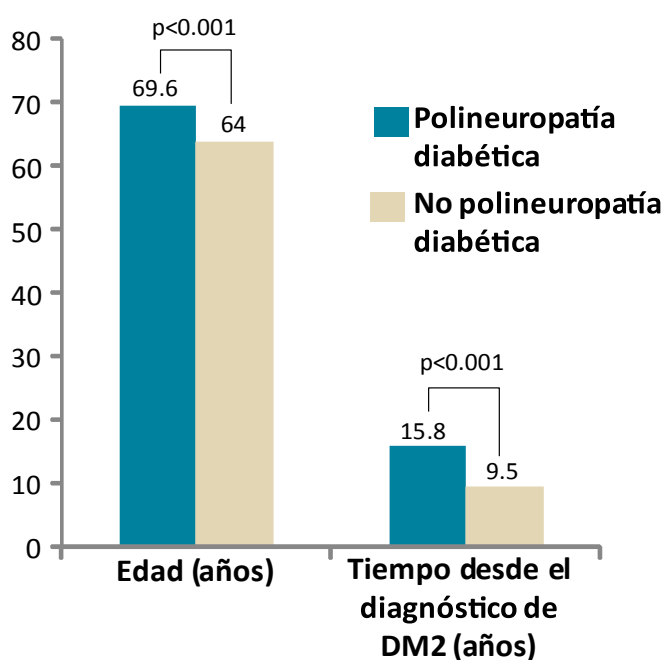
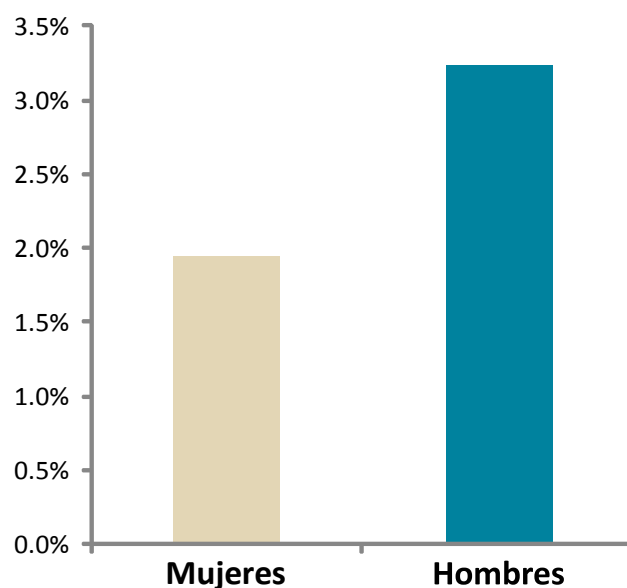


Figura 6: Prevalencia de polineuropatía diabética simétrica asintomática, por sexos.



hombres (12 participantes) que en mujeres (6 participantes), para una prevalencia de 3.2% y 2.0%, respectivamente (Figura 6).

Discusión y conclusiones

Este estudio documenta una alta prevalencia de PDS (25%) en pacientes con el perfil clásico del paciente con DM2 que emplea los sistemas sanitarios de América Latina (65 años de edad, 11 años desde el diagnóstico). El tamaño de muestra es importante y la metodología seguida fue estructurada y homogénea. La prevalencia fue virtualmente igual en ambos sexos, y se encontró fundamentalmente a expensas de la colección de signos clínicos estandarizados como sólo se puede lograr mediante un examen físico juicioso. El hallazgo de PDS en uno de cada cuatro pacientes con DM2 debe constituir un llamado de alerta a los médicos clínicos para aguzar sus habilidades en la búsqueda de neuropatía en sus pacientes con DM2, y para los sistemas de salud de nuestros países en cuanto a la intervención temprana y agresiva de la DM2, toda vez que se ha documentado una disminución sustancial del riesgo de desarrollar PDS cuando se realiza un control oportuno de factores de riesgo como hiperglucemia (11, 12), dislipidemia e insulinoresistencia.

Ya desde 1989 se había reportado una prevalencia de PDS (en este caso definida por síntomas) superior al 25% en Hispanos residentes en EEUU, predominantemente México-Americanos; incluso en pacientes con un tiempo desde el diagnóstico de DM2 inferior a 5 años (13). Sin embargo la confirmación de los hallazgos mediante la recolección de signos clínicos que evalúan aspectos diferentes de la PDS, signos estos que dependen de diferentes tipos de fibras nerviosas; y el hecho de que dichos signos hayan sido colectados por personal altamente capacitado y entrenado, brinda solidez adicional a nuestros resultados.

Dentro de los escasos antecedentes que existen en Latinoamérica, existe un estudio realizado en 340 pacientes con DM2 de la población de Passo Fundo, Brasil (14); en el cual el diagnóstico de neuropatía se definió como al menos tres pruebas anormales dentro de un grupo de cuatro aplicadas (sensibilidad a presión, temperatura, dolor y reflejos), la prevalencia encontrada fue 22.1%, muy similar a la hallada por nosotros.

Un hallazgo interesante fue que la prevalencia y severidad de los síntomas de PDS fueron mayores en mujeres, tanto para el puntaje TSS agregado como para cada uno de sus componentes considerado por separado. Las mujeres reportaron una mayor severidad de dolor quemante, dolor lancinante, adormecimiento y parestesias que los hombres, y todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Más interesante aún, esas diferencias no se replicaron en el área de los signos, en donde no existió ninguna diferencia entre sexos en percepción de vibración, temperatura o presión, o en los reflejos aquilianos. Una posible explicación radica en que los síntomas, al ser autoreportados, están más sujetos a la capacidad del participante de recordar sus experiencias cotidianas, y al umbral personal de dolor o incomodidad ante un síntoma determinado. Sin embargo no es posible descartar auténticas diferencias biológicas, que pudiesen causar síntomas de mayor severidad en el sexo femenino. Definitivamente la duración de la enfermedad no es la explicación, pues de hecho fue algo más larga en los hombres (11.6 vs 10.5 años, diferencia no significativa).

La edad y la duración de la diabetes no se correlacionaron con la carga de síntomas, pero sí con la presencia de signos de disfunción neuropática. Esto nos pone de manifiesto que aún si los síntomas se estancan, el daño fisiopatológico no cesa de progresar con el tiempo, y es necesario hacer una reevaluación periódica de la PDS en pacientes con DM2. En esa misma dirección, encontramos que los síntomas de PDS sólo permiten predecir el 20% de los signos presentes en los pacientes, resaltando una vez más que es imprescindible un examen físico juicioso y realizado con las herramientas adecuadas.

Por último, un hallazgo alarmante es que existe una población de pacientes que pueden presentar daño neuropático por PDS sin manifestar absolutamente ningún síntoma (nosotros encontramos PDS asintomática en 3.2% de los hombres y 2.0% de las mujeres). Una vez más, éstos pacientes sólo serán detectados e intervenidos oportunamente si todo paciente con DM2 es sometido a un examen físico completo y rutinario de acuerdo a lo establecido por diversas guías de manejo.

En conclusión, en una población de pacientes institucionales con DM2, encontramos una elevada prevalencia de PDS, con un predominio del componente sintomático en

mujeres y con una importante correlación con la edad y la duración de la enfermedad. Algunos pacientes pueden padecer PDS sin presentar absolutamente ningún sínto-

ma, por lo cual es fundamental valorar rigurosamente el sistema nervioso periférico en todo paciente con DM2.

Tabla 1: Puntaje TSS.

Signos a evaluar				
1. Dolor quemante: Experimenta usted dolor quemante en las piernas?				
2. Dolor lancinante: Experimenta usted un dolor similar a puñaladas o chuzones, o como una descarga eléctrica, o aumentos repentinos de dolor que duran segundos o minutos en sus piernas?				
3. Adormecimiento: Experimenta usted entumecimiento, pérdida de sensibilidad, o una sensación de que una zona está muerta?				
4. Parestesias: Experimenta usted una sensación de hormigueo o escozor, o una sensación de cosquilleo en los pies o en las piernas?				
Puntuación por severidad, se aplica a cada síntoma				
	Intensidad Nula	Intensidad Leve	Intensidad Moderada	Intensidad Severa
Nunca	0	0	0	0
Ocasionalmente (<1/3 del tiempo)	0	1	2	3
Frecuentemente (1/3 a 2/3 del tiempo)	0	1.33	2.33	3.33
Constantemente (1/3 a 2/3 del tiempo)	0	1.66	2.66	3.66
	No hay síntoma	El síntoma es perceptible, pero no interfiere ni restringe las actividades diarias, no necesita tratamiento	El síntoma interfiere con actividades diarias o con el sueño, o requiere tratamiento para controlarlo	El síntoma frecuentemente interfiere con actividades diarias o con el sueño, incapacitante o requiere tratamiento para controlarlo

Tabla 2: Puntaje NDS Modificado.

	Puntaje	Derecho	Izquierdo
Percepción de vibración	Normal=0 Anormal=1		
Percepción de temperatura	Normal=0 Anormal=1		
Presión con pin o monofilamento	Normal=0 Anormal=1		
Reflejo Aquiliano	Normal=0 Disminuído=1 Ausente=2		
TOTAL POR PIE			
GRAN TOTAL			

Referencias

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962.
2. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
3. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001; 3: 47–52.
4. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456–61.
5. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521-534.
6. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790–1795.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
8. Sosenko JM. The prevalence of diabetic neuropathy according to ethnicity. *Curr Diab Rep* 2009;9:435-439.
9. Meijer JWG, Smit AJ, van Sonderen E et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med* 19:962–965, 2002.
10. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Med* 19:377–384, 2002B.
11. Linn T, Ortac K, Laube H et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 1996; 45: 1508–13.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
13. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993;16:1446-52.
14. Sarturi-Tres L, Kurtz-Lisbôa HR, Syllos R et al. Prevalence and characteristics of diabetic polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:987-992