

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA

Características clínicas, epidemiológicas y metabólicas en diabéticos tipo 2 recién diagnosticados con insulina como terapéutica transitoria

Clinical, epidemiological and metabolic characteristics in type 2 diabetics newly diagnosed with insulin as transitory therapy

Yohannys Cajigal Pelegrin^I, Odalys Arguelles Martínez^{II}, Maikel Roque Morgado^{III}, Eduardo Artiles Pardo^{IV}.

RESUMEN

Introducción: en los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 el tratamiento inicial con insulina es una modalidad terapéutica utilizada.

Objetivo: caracterizar clínica, epidemiológica y metabólicamente los enfermos de diabetes mellitus tipo 2 con uso transitorio de insulina luego del diagnóstico.

Método: se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en el Hospital General Provincial Docente de Ciego de Ávila durante el período de mayo 2015 a julio 2016. De una población de 131 enfermos de diabetes mellitus tipo 2 se tomó una muestra intencional de 67, a los cuales se les indicó insulina de forma transitoria luego del diagnóstico.

Resultados: la edad media fue 48,90 años. Predominaron las mujeres (56,71 %) y el antecedente familiar (94,02%). La dosis media de insulina fue de 29,60±6,20 Ud/día en 42,90±9,3 días. Se produjo mejoría significativa entre el inicio y seis meses: índice de masa corporal (30,80±2,3-28,60±2,06); circunferencia de la cintura abdominal (hombres 108,3±7,8-103,30±6,20 cm y mujeres 103,60±7,10-100,10±5,70 cm); glucemia en ayunas (13,60±1,30 mmol/L y PP2h: 22,10±2,80-10±0,70 mmol/L y 7,90±1,10 mmol/L) y hemoglobina glucosilada (8,70±1,10-6,90±0,60%). Las hipoglucemias fueron pocas: 2,90% moderadas y 5,90% ligeras. La casi totalidad se mantenía controlada con metformina a los seis meses (92,54%).

Conclusiones: los resultados confirman que con el uso inicial transitorio de insulina se logra un control glucémico adecuado, mantenido posteriormente con monoterapia de metformina.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS TIPO 2/fisiopatología, DIABETES MELLITUS TIPO 2/epidemiología, DIABETES MELLITUS TIPO 2/metabolismo, INSULINA/administración y dosificación, ESTUDIO OBSERVACIONAL.

ABSTRACT

Introduction: in patients with type 2 diabetes mellitus, initial treatment with insulin is a therapeutic modality used.

Objective: to characterize clinically, epidemiologically and metabolically patients with type 2 diabetes mellitus with transient use of insulin after diagnosis.

Method: a prospective descriptive observational study was carried out in the General Provincial Teaching Hospital of Ciego de Ávila during the period from May 2015 to July 2016. From a population of 131 patients with diabetes mellitus type 2, an intentional sample of 67 was taken, which insulin was indicated transiently after diagnosis.

Results: the average age was 48,90 years. Women predominated (56,71%) and family history (94,02%). The mean insulin dose was 29,60±6,20 Ud/day in 42,90±9,3 days. There was significant improvement between the onset and six months: body mass index (30,80±2,3-28,60±2,06); circumference of the abdominal waist (men 108,3±7,8-103,30±6,20 cm and women 103,60±7,10-100,10±5,70 cm); fasting blood glucose (13,60±1,30 mmol/L y PP2h: 22,10±2,80-10±0,70 mmol/L and 7,90±1,10 mmol/L) and glycosylated hemoglobin (8,70±1,10-6,90±0,60%). Hypoglycaemias were few: 2,90% moderate and 5,90% light. The almost totality was controlled with metformin at six months (92,54%).

Conclusions: the results confirm that with the initial transient use of insulin an adequate glycemic control is achieved, subsequently maintained with metformin monotherapy.

Keywords: TYPE 2 DIABETES MELLITUS/physiopathology, TYPE 2 DIABETES MELLITUS/epidemiology, TYPE 2 DIABETES MELLITUS/metabolism, INSULIN/administration and dosage, OBSERVATIONAL STUDY.

- I. Especialista de Primer Grado en Endocrinología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Especialista de Primer Grado en Oncología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego De Ávila, Cuba.
- IV. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Higiene y Epidemiología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Policlínico Universitario "Belkys Sotomayor Álvarez". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada una pandemia mundial, principalmente en países desarrollados. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) en Europa en 2013 existían 50,8 millones de personas viviendo con diabetes mellitus y se espera para el año 2040 un aumento a 71,1 millones. Todo ello aparejado al incremento del número de años potencialmente perdidos en estos enfermos y al gasto en la atención médica.⁽¹⁾

En los enfermos con DM2 la resistencia a la insulina es una de las características fundamentales, cuyos efectos repercuten en el hígado, los músculos, el tejido adiposo y el miocardio, con sobreproducción y subutilización de glucosa. Este factor fisiopatológico suele mantenerse constante a lo largo de la evolución de la enfermedad.⁽²⁾ La pérdida continua de la función de las células beta pancreáticas condiciona el progreso de la enfermedad, y es responsable de que muchos pacientes finalmente requieran insulina de forma indefinida para controlar su hiperglucemia.⁽³⁾

El control glucémico es clave durante los primeros años de evolución de la DM2 para retrasar el deterioro de las células beta pancreáticas y prevenir las complicaciones cardiovasculares. Para ello, se recomienda mantener los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) por debajo de 7 %, por medio de la intensificación del tratamiento.^(4,5)

La historia de la insulino terapia se inició con el descubrimiento de esta hormona en 1922. A lo largo del tiempo ha demostrado ser la alternativa más eficaz para el rápido control glucémico y evitar la progresión de las complicaciones de la DM2, mucho más con el uso de las insulinas actuales y sus análogos.^(6,7)

Una situación frecuente y temporal, en la que el tratamiento con insulina suele ser transitorio, es el diagnóstico inicial de la diabetes mellitus cuando el paciente comienza con una hiperglucemia grave sin cetosis. En esta situación uno de los componentes de la hiperglucemia es la glucotoxicidad, reversible con la optimización del control insulínico.⁽⁸⁾

Las pautas con dos dosis de insulina de acción intermedia o insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH por su sigla en inglés) es una de las terapéuticas más utilizadas en los pacientes con DM2. Ello permite un control aceptable en muchos de los casos, mientras existe cierta producción endógena de insulina.⁽⁹⁾ Sin embargo, los riesgos de hipoglucemia y de aumento de peso asociados a la terapia con insulina, constituyen las principales barreras terapéuticas para el uso de este medicamento.⁽⁹⁻¹¹⁾

En la práctica médica cotidiana son frecuentes al inicio de la atención al paciente con DM2 cifras muy elevadas de glucemia sin cetosis. Solo algunos de los casos que se hospitalizan o aquellos valorados por especialistas con dominio del tratamiento, son tratados con insulina. Como resultado de lo anterior suele demorarse el control glucémico, con abuso de los hipoglucemiantes

orales y su posible repercusión sobre las células beta pancreáticas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del estudio es caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y metabólico a los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 con uso transitorio de insulina desde el momento de confirmación de su diagnóstico, en la Consulta de Endocrinología del Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo a los enfermos con DM2 con uso de insulina desde el momento de su diagnóstico, en la consulta de Endocrinología del Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila. Desde el punto de vista temporal la investigación se extendió durante el periodo comprendido entre mayo de 2015 y julio de 2016. La muestra fue de 67 enfermos con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticados con uso de insulina e historia clínica completa, de un total 131, escogidos de forma no probabilística (intencional). Los cuales dieron su aprobación para ser incluidos en esta investigación.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo y antecedentes patológicos familiares (APF). Las variables: circunferencia de cintura (CC), índice de masa corporal (IMC), glucemia en ayunas, posprandial de dos horas (PP2h) y HbA1c, se determinaron al inicio y a los seis meses después del diagnóstico que confirmó la enfermedad. Además se registró la dosis máxima de insulina utilizada y su tiempo del uso. La ocurrencia de cuadros hipoglucémicos (según la intensidad), durante el tratamiento insulínico, así como el hipoglucemiante o normoglucemiante usado a los seis meses del inicio de la enfermedad.

Los datos se recolectaron de la hoja de registro de los pacientes en la consulta y sus historias clínicas. Esta información fue vertida en un modelo diseñado al efecto y se procesó de forma automatizada mediante el paquete estadístico SPSS 20.1. Los resultados se llevaron a una hoja de cálculo elaborada, donde se utilizaron el porcentaje y la media como medidas de resumen. Con la prueba *T de Student* para muestras relacionadas se valoró si había significación estadística en cada una de las variables de interés ($p=0$). Los resultados se presentaron en tablas. La información se analizó y comparó con otros estudios similares publicados. Ello permitió elaborar las conclusiones.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra que la edad media de los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 con uso de insulina desde el momento de su diagnóstico fue de 48,90 años. Los APF de DM2 estuvieron presentes en la casi totalidad de los enfermos (94,02%). De los casos estudiados 38 (56,71%) eran del sexo femenino.

Tabla 1. Enfermos con diabetes mellitus tipo 2 con uso de insulina y recién diagnosticados, según sexo, edad media y antecedentes patológicos familiares

Sexo	Edad		Presencia de antecedentes patológicos familiares	
	Media	DE	No.	%
Masculino (n=29)	49,10	±8,8	25	37,31
Femenino (n=38)	48,80	±7,1	39	56,71
Total (n=67)	48,90	±7,9	64	94,02

Fuente: Historia clínica individual.

En estos pacientes, una vez diagnosticados, se comenzó con una pauta basal de insulina NPH, dos veces al día. En la tabla 2 se observa que la dosis media de insulina aplicada fue de $29,60 \pm 6,2$ Ud/día, por un tiempo de $42,90 \pm 9,3$ días.

Tabla 2. Insulina según dosis media aplicada y tiempo de uso en enfermos con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticados

Uso de insulina	Media	DE
Dosis (unidades/dosis)	29,60	±6,2
Tiempo/días	42,90	±9,3

En la tabla 3 se valoran variables relacionadas al estado nutricional y control glucémico. Se encontró que la media del IMC al comienzo fue de $30,80 \pm 2,30$ y a los seis meses de $28,60 \pm 2,060$, con diferencias significativas entre ambas.

La circunferencia de la cintura abdominal en los hombres fue de $108,30 \pm 7,80$ cm y en las mujeres de $103,60 \pm 7,10$ cm. A los seis meses estas medias disminuyeron a $103,30 \pm 6,20$ cm y $100,10 \pm 5,70$ cm respectivamente. Se encontraron diferencias significativas solo en los hombres.

Con relación al control glucémico, las medias de glucemia en ayunas al inicio fueron de $13,60 \pm 1,3$ mmol/L y la PP2h fue de $22,10 \pm 2,8$ mmol/L. Estas cifras de glucemia a los seis meses fueron de $6,10 \pm 0,7$ mmol/L y $7,90 \pm 1,1$ mmol/L respectivamente, con diferencias significativas entre ambos momentos. Mientras la HbA1c al inicio fue de $8,70 \pm 1,10$ %, a los seis meses de tratamiento mejoró hasta una media de $6,90 \pm 0,60$ %, con diferencias significativas.

Se reportaron cuadros de hipoglucemia ligera durante el tratamiento insulínico en solo 5,90% de los pacientes y moderada en 2,90%. No se reportaron hipoglucemias graves durante ese tiempo.

Tabla 3. Comparación entre las variables evaluadas al inicio y a los seis meses de tratamiento insulínico

Variables	Al inicio	A los seis meses	p
Índice de masa corporal (kg/m ²), media ± DE	$30,80 \pm 2,30$	$28,60 \pm 2,060$	0,000*
Circunferencia cintura abdominal, media ± DE			
Sexo masculino (n=29)	$108,30 \pm 7,80$	$103,30 \pm 6,20$	0,000*
Sexo femenino (n=38)	$103,60 \pm 7,10$	$100,10 \pm 5,70$	0,11
Glucemia media ± DE			
Glucemia en ayuna	$13,60 \pm 1,30$	$6,10 \pm 0,70$	0,000*
PP2h	$22,10 \pm 2,80$	$7,90 \pm 1,10$	0,000*
HbA1c, media ± DE	$8,70 \pm 1,10$	$6,90 \pm 0,60$	0,000*

* Significación estadística.

En la tabla 4 se resume el tratamiento oral recibido por los enfermos con DM2 a los seis meses del diagnóstico. La casi totalidad (92,54%) llevaba tratamiento en monoterapia con metformina y solo 7,46% recibía la combinación de esta con alguna sulfonilurea. Respecto al sexo, en ambos predominó la monoterapia con metformina: 96,55% en los hombres y 89,47% en las mujeres.

Tabla 4. Enfermos con diabetes mellitus tipo 2 con uso de insulina desde el momento de su diagnóstico, por sexo según tratamiento oral a los seis meses

Tratamiento final	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Metformina	28	96,6	34	89,5	62	92,5
Sulfonilureas y metformina	1	3,4	4	10,5	5	7,5
Total	29	100,0	38	100,00	67	100,0

DISCUSIÓN

En este trabajo la edad media de los enfermos de DM2 con uso de insulina desde el momento de su diagnóstico fue de 48,90 años. La mayoría fueron adultos jóvenes con una elevada expectativa de vida, por lo cual es importante un control metabólico estable que les garantice la ausencia de complicaciones en el futuro. Seshasai y cols.⁽¹²⁾ encontraron similares resultados. Otros autores resaltan la importancia de establecer metas glucémicas más estrictas en pacientes con comienzo de la DM2 a una edad menor.⁽¹²⁻¹⁴⁾

El predominio del sexo femenino sobre el masculino coincide con los resultados de otras investigaciones en Cuba⁽¹⁵⁾ y España.⁽¹⁶⁾ Por lo cual, Vella y cols.⁽¹⁷⁾ hacen hincapié en la importancia de la prevención y el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares en mujeres, sobre todo en el período perimenopáusicas.

Los resultados respecto a los APF encontrados en los enfermos de DM2 estudiados muestran la elevada predisposición genética (94,02 %). Según Gerstein y cols.⁽¹⁸⁾ en las personas con esta propensión hereditaria es necesario hacer cambios en el estilo de vida además de indicar el tratamiento adecuado. Al respecto señalan que el ejercicio físico regular aumenta la captación de glucosa, previene y ayuda al control de la hipertensión arterial, entre otros beneficios. Schmidt,⁽¹⁴⁾ reconoce la influencia del medio externo en los enfermos con APF de diabetes mellitus, donde la disminución del IMC favorece el retardo en la aparición de la enfermedad y sus complicaciones.

Eng y cols.⁽¹⁹⁾ y Meier y cols.⁽²⁰⁾ han publicado trabajos sobre el uso de los análogos de insulina y otros medicamentos. DeVrie⁽²¹⁾ analiza el rol de la disminución de la masa, la función de las células beta y los beneficios del tratamiento intensivo con insulina. En otras dos investigaciones sobre la citoprotección como pilar en el tratamiento de la DM2^(22,23) se demostró que el tratamiento con insulina es una opción terapéutica en cualquier fase evolutiva de la DM2, en especial al comienzo de la enfermedad. Ello también se confirmó en la presente investigación.

La media de los valores de insulina utilizados en la actual investigación ($29,6 \pm 6,2$ Ud/día, por un tiempo de $42,9 \pm 9,3$ días) fue ligeramente inferior a las unidades segregadas por el páncreas en un hombre sano de 70 kg: entre 30 y 35 Ud/día, según reporta Campbell.⁽²⁴⁾ Lo anterior se supone esté relacionado con la reserva pancreática de los enfermos de la presente investigación, dado al poco tiempo de evolución de la enfermedad. Sobre esto, algunos autores plantean que el tiempo de utilización transitoria de la insulina es variable, aunque una vez que disminuye la glucotoxicidad y se mitigan algunos factores hiperglucemiantes como el estrés, las infecciones y el uso de medicamentos, se puede comenzar a usar hipo y normoglucemiantes en combinación con la modificación del estilo de vida y siempre que se logren las metas de control glucémico.^(21,22)

Piñera y cols.⁽²⁵⁾ y Svane y cols.⁽²⁶⁾ plantean que en los diabéticos, los valores elevados del IMC – como los encontrados en esta investigación– están en correspondencia con el riesgo relativo (y en el sexo masculino es superior, según aumenta el IMC). Sobre lo cual, otros investigadores agregan que las pequeñas pérdidas de peso corporal entre 5-10 % se corresponden con un mejor control de los parámetros clínicos, metabólicos y psicológicos.⁽²⁶⁾

En una investigación realizada en enfermos norteamericanos de origen japonés se obtuvieron medias de IMC similares a las encontradas en la actual investigación (al comienzo la media fue de $30,8 \pm 2,3$ y a los seis meses de $28,6 \pm 2,06$), a pesar de las posibles diferencias étnicas. En esa investigación se asoció este factor de riesgo a una mayor incidencia de DM2.⁽²⁷⁾

Algunas investigaciones realizadas en obesos con DM2 se demostró que luego de una intervención médica o quirúrgica disminuye el peso corporal de forma significativa y con esto mejora el control glucémico.^(28,29) En la presente investigación se obtuvieron resultados similares con las orientaciones higiénico dietéticas y el tratamiento con insulina.

El uso de insulina es el tratamiento con el que se logra un control glucémico en menor tiempo y con mayor eficiencia, según informan Kramer y cols.⁽³⁰⁾ En la presente investigación mejoraron de forma significativa la glucemia en ayunas y la PP2h. Sin embargo, en otras publicaciones se reportan resultados similares pero en un tiempo y con dosis de insulina diferentes.⁽³⁰⁻³²⁾

En la actual investigación la HbA1c, como indicador de mejoría del control glucémico en el enfermo con DM2, disminuyó cerca de dos puntos a los seis meses del diagnóstico. Resultados similares fueron reportados por Pérez y cols.⁽³¹⁾ No obstante, otros autores no recomiendan disminuciones mayores en el transcurso de un año, dado al riesgo de progresión de las complicaciones microvasculares.^(33,34)

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group* (UKPDS por su sigla en inglés),⁽³⁵⁾ en uno de los estudios poblacionales más importantes, demostró la importancia del tratamiento insulínico en los enfermos con DM2, así como lo comparó con otros hipoglucemiantes en la progresión de

complicaciones. En otros estudios poblacionales donde se usó la insulina^(30,31,33) también se demuestra que disminuye el riesgo de aumento de peso e hipoglucemias. Estos resultados coinciden con los obtenidos en la presente investigación.

En un estudio realizado en Japón se observó que los enfermos con DM2 mayormente comenzaban a usar insulina una vez que presentaban complicaciones, y utilizaban otros medicamentos con los cuales no tenían un adecuado control glucémico.⁽³⁶⁾ Lo anterior evidenció inercia terapéutica en muchos casos, con el consiguiente deterioro progresivo en la producción de insulina por el páncreas.

Algunos estudios reportan una incidencia de 18-30 % de hipoglucemias anuales en diabéticos tratados con insulina.^(37,38) En otras investigaciones la hipoglucemia ligera llega a alcanzar 1,5 episodios por enfermo por semana y la hipoglucemia grave de 1,0 a 1,7 episodios por enfermo por año.⁽³⁹⁾ En la actual investigación los porcentajes de hipoglucemias leves y moderadas son inferiores a los reportados y no ocurrieron cuadros graves mientras se usó la insulina.

Investigaciones en países como México y España han demostrado la confluencia de factores. Entre ellos se destacan: el manejo inadecuado de las dosis, el lugar de la administración, las transgresiones dietéticas, el ejercicio excesivo, la escasa educación diabetológica y un ineficiente control y seguimiento por el personal médico. Lo cual favorece la aparición de hipoglucemia en enfermos con tratamiento insulínico.^(40,41) Al respecto, Dehesa y cols.⁽⁴¹⁾ reportaron que el nivel de especialización del médico en el tratamiento de los enfermos con diabetes mellitus tiene un papel importante en la reducción del riesgo de hipoglucemia.

La metformina es el tratamiento indicado en el enfermo con DM2 joven, sobrepeso u obeso con reciente diagnóstico según plantean Liu y cols.⁽⁴²⁾ Lo anterior corresponde a la mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo. Se ha observado que la metformina en monodosis o en combinación con otro hipoglucemiante oral se asocia a mejor control glucémico y escasa ganancia de peso.^(42,43) Así mismo el uso de metformina, asociada a la insulina o a sus análogos, disminuye la dosis a utilizar por su efecto sensibilizador como lo ha reportado Sorli.⁽⁴⁴⁾

Las sulfonilureas han sido uno de los grupos de hipoglucemiantes orales con más uso en Cuba. No obstante, algunos estudios las relacionan con mayor riesgo cardiovascular, principalmente la glibenclamida.^(45,46) Actualmente en algunos estudios de consensos como el de las asociaciones americana y europea de diabetes mellitus, se recomiendan principalmente el uso de otros normo o hipoglucemiantes orales que no tengan los efectos deletéreos de estos medicamentos, sobre las células beta pancreáticas.⁽²⁾

CONCLUSIONES

Entre los enfermos de diabetes mellitus tipo 2 predominaron el grupo de adultos jóvenes, el sexo femenino y los antecedentes patológicos familiares de la enfermedad. Se consiguió la mejoría clínica y metabólica de los enfermos con el uso inmediato y transitorio de insulina en dosis bajas, una vez confirmado el diagnóstico. La mayoría de ellos a los seis meses mantuvo un control glucémico adecuado con monoterapia de metformina en monodosis, nula ganancia de peso y escasos cuadros hipoglucémicos. El aporte de la investigación radica en lograr el control metabólico estable al iniciar la enfermedad cuando aún existe una cierta producción endógena de insulina.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dunning T, Hirst M, et al. IDF Diabetes Atlas. 6ta ed. Basel: International Diabetes Federation; 2013.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of

- Diabetes. Diabetes Care [Internet]. Ene 2015 [citado 12 Sep 2016];38(1):140-9. Disponible en:
https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46965400/140.full.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1537808614&Signature=p%2B6PA1GFvu8htwTqjWvPo0gSVhQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DManagement_of_Hyperglycemia_in_Type_2_Di.pdf
3. Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. Rev Clin Esp. Nov 2014;214(8):429-36.
 4. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. Endocrinol Nutr [Internet]. Mar 2011 [citado 12 Sep 2016];58(3):112-20. Disponible en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/5e59/2aa7a7d704e1795fca5b5d21514dcdf3bd53.pdf>
 5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care.2005;28(1):S4-36.
 6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM; Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med [Internet]. Sep 1993 [citado 27 Jul 2016];329(14):977-86. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199309303291401>
 7. Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present and future. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. Mar 2012 [citado 27 Jul 2016];41(1):1-24. Disponible en: http://www.academia.edu/download/42558093/Insulin_therapy_and_hypoglycemia20160210-3699-1skf13d.pdf
 8. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? Diabetes Care [Internet]. Jun 2014 [citado 27 Jul 2016];37(6):1499-1508. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131884/pdf/1499.pdf>
 9. Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, Householder AM, Cole EE, et al. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: injectable medications. Ann Pharmacother. Jun 2015;49(6):700-14.
 10. Lee SJ. So much insulin, so much hypoglycemia. JAMA Intern Med [Internet]. May 2014 [citado 22 Ene 2015];174(5):686-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067162/pdf/nihms-590414.pdf>
 11. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Mingos K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA Intern Med [Internet]. Jul 2014 [citado 22 Ene 2015];174(7):1116-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/1871566/140040.pdf>
 12. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364:829-841
 13. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421-431
 14. Schmidt BM, Arora R. Primary prevention of cardiovascular complications in type II diabetes patients using aspirin: a complicated tale. Am J Ther 2013;20:275-278
 15. González RM, Perich P, Arranz C. Trastornos metabólicos asociados con la evolución hacia la diabetes mellitus tipo 2 en una población en riesgo. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2010 [citado 12 sep 2016];21(2):[aprox.14p]. Disponible en: http://content.ebscohost.com/pdf25_26/pdf/2010/HBC/01May10/54855278.pdf

16. Montero Monterroso JL, Gascón Jiménez JA, Vargas Rubio MD, Quero Salado C, Villalba Marín P, Pérula de Torres LA. Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. SEMERGEN. Jun 2015;41(4):183-190.
17. Vella CA, Burgos X, Ellis CJ, Zubia R, Ontiveros D, Reyes H, Lozano C. Associations of insulin resistance with cardiovascular risk factors and inflammatory cytokines in normal weight hispanic women. Diabetes Care [Internet]. May 2013 [citado 1 Ago 2015];36(5):1377-883. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3631836/pdf/1377.pdf>
18. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med [Internet]. Jul 2012 [citado 27 Jul 2015];367(4):319-28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1203858>
19. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. Dic 2014 [citado 22 Ene 2015];384(9961):2228-34. Disponible en: <http://www.familypracticeresidency.org/webres/File/Conferences/10-15-14%20GLP1%20and%20insulin%20article%20-%20Vaschevici.pdf>
20. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced b-cell mass versus impaired b-cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. Ago 2013 [citado 21 Ene 2016];36 Supl 2:S113-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920783/pdf/S113.pdf>
21. DeVries JH. Intensive insulin therapy for type 2 diabetes at diagnosis. Lancet Diabetes Endocrinol. Sep 2013;1(1):3-4.
22. Del Prato S, Bianchi C, Dardano A, Miccoli R. Insulin as an early treatment for type 2 diabetes. Origin or end of an old question? Diabetes Care [Internet]. Ago 2013 [citado 22 Ene 2016];36 Supl 2:S198-204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920777/pdf/S198.pdf>
23. Edelman S, Pettus J. Challenges associated with insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. Am J Med. Oct 2014;127(10 Supl):S11-6.
24. Campbell JE, Drucker DJ. Islet alpha cells and glucagon-critical regulators of energy homeostasis. Nat Rev Endocrinol [Internet]. Jun 2015 [citado 27 Jul 2017];11(6):329-38. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.734.1114&rep=rep1&type=pdf>
25. Piñera MJ, Arrieta FJ, Alcaraz Cebrián F, Botella Carretero JI, Calañas A, Balsa JA, et al. Influencia de la pérdida de peso en la evolución clínica, metabólica y psicológica de los pacientes con sobrepeso u obesidad. Nutr Hosp [Internet]. 2012 [citado 27 Jul 2017];27(5):1480-8. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n5/17original08.pdf>
26. Svane MS, Madsbad S. Bariatric surgery - effects on obesity and related co-morbidities. Curr Diabetes Rev [Internet]. May 2014 [citado 12 Oct 2015];10(3):208-14. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cdr/2014/00000010/00000003/art00008?crawler=true&mimetype=application/pdf>
27. McNeely MJ, Shofer JB, Leonetti DL, Fujimoto WY, Boyko EJ. Associations among visceral fat, all-cause mortality, and obesity-related mortality in Japanese Americans. Diabetes Care [Internet]. Feb 2012 [citado 12 Oct 2015];35(2):296-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263911/pdf/296.pdf>
28. Lee YC, Lee WJ, Liew PL. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after gastrointestinal surgery. Obes Res Clin Pract [Internet]. Dic 2013 [citado 25 Ago 2017];7(6):e494-500. Disponible en: [https://www.obesityresearchclinicalpractice.com/article/S1871-403X\(12\)00234-7/pdf](https://www.obesityresearchclinicalpractice.com/article/S1871-403X(12)00234-7/pdf)

29. Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Ene 2014 [citado 18 Jun 2015];2(1):38-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932625/pdf/nihms549480.pdf>
30. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Sep 2013;1(1):28-34.
31. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin* [Internet]. May 2012 [citado 27 Ene 2015];138(12):505-11. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40007070/Estudio_DIABES_relacin_del_grado_de_cont20151114-29907-fhb15c.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1538428061&Signature=dUf1DT6WCK8d7QWrkkB3IdkR5WY%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DRelacion_del_grado_de_control_glucemico.pdf
32. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Determinants of reversibility of β -cell dysfunction in response to short-term intensive insulin therapy in patients with early type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. Dic 2013 [citado 27 Jul 2017];305(11):E1398-407. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/e916/b81499c14d6f946f0c81282f86b728725501.pdf>
33. Vinagre I, Sánchez Hernández J, Sánchez Quesada JL, María MA, de Leiva A, Pérez A. Switching to basal-bolus insulin therapy is effective and safe in long-term type 2 diabetes patients inadequately controlled with other insulin regimens. *Endocrinol Nutr* [Internet]. May 2013 [citado 25 Ago 2017];60(50):249-53. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39681318/Switching_to_basal-bolus_insulin_therapy20151104-22646-1jyka1l.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1538488101&Signature=PQYUhfUvfv6o90Z0QyGTClmXJI%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DSwitching_to_basal-bolus_insulin_therapy.pdf
34. Giorda CB, L'insulina né aterogena né cancerogena. Lo studio ORIGIN. *MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche* [Internet]. Sep 2012 [citado 27 Jul 2015];12(3):100-3. Disponible en: http://www.diabete-rivistamedia.it/wp-content/uploads/2015/04/RivMedia3_12.pdf
35. UK Prospective Diabetes Study 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*. Sep 1998;352(9131):837-53.
36. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* [Internet]. May 2013 [citado 14 Jul 2017];36(5):1193-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3631823/pdf/1193.pdf>
37. Cavalot F. Do data in the literature indicate that glycaemic variability is a clinical problem? Glycaemic variability and vascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Sep 2013 [citado 14 Jul 2017];15 Supl 2: 3-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/dom.12140>
38. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes* [Internet]. May 2013 [citado 27 Jul 2017];62(5):1405-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636643/pdf/1405.pdf>
39. Katon WJ, Young BA, Russo J, Lin EHB, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Association of

- depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med* [Internet]. May 2013 [citado 14 Jul 2015];11(3):245-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659141/pdf/0110245.pdf>
40. Miñambres I, Mediavilla JJ, Sarroca J, Pérez A. Meeting individualized glycemic targets in primary care patients with type 2 diabetes in Spain. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. Feb 2016 [citado 27 Jul 2017];16:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4756540&blobtype=pdf>
41. Dehesa López E, Manzanarez Moreno I, Quintero Pérez A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos. *Med Int Mex* [Internet]. Ago 2014 [citado 25 Ago 2015];30(4):407-18. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim144g.pdf>
42. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Sep 2012 [citado 25 Ago 2015];14(9):810-20. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1463-1326.2012.01606.x>
43. Greibe E, Trolle B, Bor MV, Lauszus FF, Nexø E. Metformin lowers serum cobalamin without changing other markers of cobalamin status: a study on women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients* [Internet]. Jul 2013 [citado 22 Ene 2017];5(7):2475-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738982/pdf/nutrients-05-02475.pdf>
44. Sorli C. New developments in insulin therapy for type 2 diabetes. *Am J Med* [Internet]. Oct 2014 [citado 22 Ene 2017];127(10 Supl A):S39-48. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(14\)00586-5/pdf](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(14)00586-5/pdf)
45. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Ene 2015 [citado 27 Jul 2017];3(1):43-51. Disponible en: http://www.siditalia.it/images/journalclub/72_SUmortality_NMA_Lancet_Diabetes_Endocrinology_2014.pdf
46. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: Prospective cohort study among women. *Diabetes Care* [Internet]. Oct 2014 [citado 27 Jul 2017];37(11):3106-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207206/pdf/3106.pdf>
-

Recibido: 12 de abril de 2017

Aprobado: 27 de abril de 2018

Dr. Yohannys Cajigal Pelegrin
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: cajipele@infomed.sld.cu