

avances en

DIABETOLOGIA

sociedad española de diabetes

volumen 21 número 1
enero-marzo 2005

sumario



Editorial

Un nuevo enfoque para la revista *Avances en Diabetología* 11

Revisión

Glucose monitoring in clinical diabetes: reality and promises 15

Seminarios de diabetes

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)

Indicaciones y selección de los candidatos para ISCI 24

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI):
cálculo individualizado del "bolus" y de la línea basal 32

Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina
en la edad pediátrica 38

Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua
de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar 44

Original

Evaluación de la calidad asistencial en pacientes con diabetes tipo 2
del Área Sanitaria Cádiz-San Fernando 52

Premios SED 2004 58

Informe de los becarios de la SED 66

Noticias 71



Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Núm. 1

Enero-Marzo 2005

DIRECTOR

Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco, Valencia

REDACTOR JEFE

Dr. Juan Girbés Borrás, Valencia

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Pilar Martín Vaquero, Madrid

EDITOR ASOCIADO CON IBEROAMÉRICA

Dr. Rubén de Marco, Argentina

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Domingo Acosta Delgado, Sevilla
Dr. Ignacio Conget Donlo, Barcelona
Dr. Elías Delgado Álvarez, Oviedo
Dr. José Manuel Fernández-Real, Girona
Dr. Enrique Roche Collado, Alicante
Dr. J. Francisco Merino Torres, Valencia
Dr. Eduard Montanya Mías, Barcelona
Dr. Pedro de Pablos Velasco, Las Palmas de Gran Canaria
Dr. Antonio L. Cuesta Muñoz, Málaga
Dr. Antonio Pérez Pérez, Barcelona
Dr. Luís Castaño González, Bilbao

COMITÉ ASESOR

Dr. Rafael Carmena Rodríguez, Valencia
Dr. Alberto de Leiva Hidalgo, Barcelona
Dr. Santiago Durán García, Sevilla
Dr. Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza
Dr. Ramón Gomis de Barbara, Barcelona
Dr. L.F. Pallardo Sánchez, Madrid
Dr. José Antonio Vázquez García, Bilbao

COLABORADORES/REVISORES

Dr. F. Javier Acha Pérez, Zaragoza
Dra. Sharon Azriel Mira, Madrid
Dra. Raquel Barrio Castellanos, Madrid
Dra. Roser Casamitjana Abellá, Barcelona
Dr. Hermenegildo de la Calle Blasco, Madrid
Dra. Isabel Esteva de Antonio, Málaga
Dra. Isabel Fernández Fernández, Sevilla
Dr. Albert Goday Arno, Barcelona
Dr. Ignacio Goicolea Opacua, Bilbao
Dr. Luis Alberto Gómez Gómez, Mallorca
Dr. Fernando Gómez Peralta, Pamplona
Dr. José Miguel González Clemente, Barcelona
Dr. Antonio Hernández Mijares, Valencia
Dra. María Reyes Luna Cano, Vigo
Dr. José Antonio Mato Mato, Orense
Dr. Didac Mauricio Puente, Barcelona
Dra. M^a del Pino Navarro Téllez, Alicante
Dra. Anna María Novials Sardá, Barcelona
Dr. Gonzalo Piédrola Marto, Granada
Dr. José María Pou Torelló, Barcelona
Dr. Pablo Vidal-Ríos Vázquez, A Coruña

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Ramón Gomis de Barbara

Vicepresidente 1º

Mirentxu Oyarzabal Irigoyen

Vicepresidente 2º

Adela Rovira Loscos

Secretaria

Sharon Azriel Mira

Vicesecretario

Juan Emilio Feliu Albiñana

Tesorero

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Vocales

Francisco Merino Torres

Anna Chico Ballesteros

José Antonio Mato Mato

Alfonso López Alba

Josep Franch Nadal

Internet: <http://www.sediabetes.org>



C/ Arboleda, 1
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
erg@ergon.es <http://www.ergon.es>

Publicación trimestral
Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230
Impreso en papel libre de ácido

© Copyright 2005
Sociedad Española de Diabetes
Ergon

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Núm. 1

Enero-Marzo 2005

S U M A R I O

Editorial	Un nuevo enfoque para la revista <i>Avances en Diabetología</i> <i>F.J. Ampudia-Blasco</i>	11
Revisión	Glucose monitoring in clinical diabetes: reality and promises <i>L. Heinemann</i>	15
Seminarios de diabetes: Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)	Indicaciones y selección de los candidatos para ISCI <i>D. Acosta Domingo</i>	24
	Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cálculo individualizado del "bolus" y de la línea basal <i>I. Levy, M. Jansa, M. Vidal</i>	32
	Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica <i>R. Barrio, E. Colino, M. López Capapé</i>	38
	Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar <i>F.J. Ampudia-Blasco, M. Parramón</i>	44
Original	Evaluación de la calidad asistencial en pacientes con diabetes tipo 2 del Área Sanitaria Cádiz-San Fernando <i>F. Carral San Laureano, M.J. Ballesta García, M. Aguilar Diosdado, J. Ortego Rojo, I. Torres Barea, A. García Valero, I. Gavilán Villarejo, I. Doménech Cienfuegos, L. Escobar Jiménez</i>	52
Premios SED 2004 de Investigación	Básica Senior Diabetes mellitus tipo 2: papel de los depósitos de amiloide <i>A. Novials Sardà</i>	58
	Clínica Senior Atención integral a la diabetes en un área sanitaria: desde la Asociación de Diabéticos al Hospital de Día <i>J.A. Vázquez García</i>	60
	Básica Junior Acciones de los estrógenos endógenos y ambientales sobre el páncreas endocrino <i>A. Nadal Navajas</i>	62
	Clínica Junior Efecto del ejercicio físico y del control glucémico en factores de riesgo cardiovascular no clásicos en la diabetes mellitus <i>M. Rigla Cros</i>	64
Informe de los becarios de la SED		66
Noticias		71

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Num. 1

January-March 2005

S U M M A R Y

Editorial	A new focus for the journal <i>Avances en Diabetología</i> <i>F.J. Ampudia-Blasco</i>	11
Review	Glucose monitoring in clinical diabetes: reality and promises <i>L. Heinemann</i>	15
Seminars of Diabetes: Therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) (I)	Indications and candidate selection for CSII <i>D. Acosta Domingo</i>	24
	Therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): individualized calculation of bolus and basal rate <i>I. Levy, M. Jansa, M. Vidal</i>	32
	Therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in the pediatric age <i>R. Barrio, E. Colino, M. López Capapé</i>	38
	Practical recommendations for every-day life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Usefulness of capillary blood ketone test. <i>F.J. Ampudia-Blasco, M. Parramón</i>	44
Original Articles	Evaluation of the quality of care of type 2 diabetic patients from the Health Area 2 Cadiz-San Fernando <i>F. Carral San Laureano, M.J. Ballesta García, M. Aguilar Diosdado, J. Ortego Rojo, I. Torres Barea, A. García Valero, I. Gavilán Villarejo, I. Doménech Cienfuegos, L. Escobar Jiménez</i>	52
SED 2004 Research Awards	Basic Senior Type 2 diabetes mellitus: role of amyloid deposits <i>A. Novials Sardà</i>	58
	Clinical Senior Integral management of diabetes in a Health Area: from the Diabetic Association to the Day-Hospital <i>J.A. Vázquez García</i>	60
	Basic Junior Internal and external estrogen action on the endocrine pancreas <i>A. Nadal Navajas</i>	62
	Clinical Junior Effects of exercise and glycemic control on the non-classic cardiovascular risk factors in diabetes mellitus <i>M. Rigla Cros</i>	64
Reports from the SED grants recipients 2004		66
News		71

Un nuevo enfoque para la revista *Avances en Diabetología*

Desde 1985, *Avances en Diabetología* (AvD) es la revista oficial de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Desde sus comienzos se ha ocupado de publicar información científica de calidad de trabajos originales y revisiones sobre diversos aspectos relacionados con la diabetes. La Revista AvD tiene una tirada actual de casi 5.000 ejemplares y publica 4 números al año (1 por trimestre), así como diversos suplementos especiales. En los suplementos de la Revista se incluyen los resúmenes de los Congresos Nacionales de la SED (bianuales), pero también se dedican a diversos temas monográficos de interés, con o sin el soporte de distintos patrocinadores. Los directores de AvD que me han precedido, el Dr. Enrique Campillo y el Dr. Eduardo Faure, se han esforzado en conseguir siempre trabajos de calidad para su publicación en la Revista. Sin embargo, cada vez resulta más difícil conseguir trabajos originales debido a la competencia de otras publicaciones de mayor factor impacto. La producción científica de excelencia sobre diabetes generada en nuestro país es divulgada con frecuencia en inglés, pero también en castellano, en otras publicaciones más consolidadas.

El pasado mes de diciembre, el Dr. Ramón Gomis, actual Presidente de la SED, me propuso ser el nuevo director de AvD. A pesar de la gran responsabilidad que este encargo lleva en sí mismo, he aceptado con entusiasmo esta nueva tarea de servicio a nuestra Sociedad y a sus socios. En estrecha colaboración con el Dr. Juan Girbés (nuevo Editor Jefe, Valencia) y la Dra. Pilar Martín Vaquero (nueva Secretaria de Redacción, Madrid), me he propuesto desarrollar un proyecto original de revista que intente superar definitivamente los problemas crónicos de la misma. En esta nueva etapa, se ha invitado a un importante grupo de clínicos e investigadores de nuestro país a formar parte de los diversos Comités de la revista. Todos ellos destacan por su brillante trayectoria clínica y/o científica, y su selección se ajusta al nuevo estilo que se le quiere dar a AvD.

Los objetivos de este nuevo proyecto para AvD se pueden resumir en:

- La revista AvD va a desarrollar una atención especial a la difusión de información clínica de utilidad práctica sobre la diabetes. La Revista AvD debe convertirse en un foro de difusión de los trabajos científicos, revisiones sistemáticas, consensos, actividades clínicas y opiniones de expertos en el campo de la diabetes y enfermedades relacionadas.
- Convertir a AvD en un vehículo de comunicación eficaz entre los miembros de la SED.
- AvD debe recoger también todas las actividades científicas de la SED y de otras sociedades afines relacionadas con la diabetes.

Para intentar cumplir estos objetivos, se ha dotado a la revista de nuevos contenidos y se han readaptado algunos de los capítulos actuales. AvD publicará trabajos indistintamente en castellano o en inglés. El tema principal de cada número será desarrollado en la sección de **Seminarios de Diabetes**. Esta nueva sección, recogerá 3-4 trabajos escritos por expertos nacionales sobre un tema de interés clínico. Su finalidad será contribuir a la formación continuada de los socios de la SED. Cada número incluirá también una **Revisión** actualizada de un experto de reconocido prestigio, nacional o extranjero. Naturalmente, AvD publicará trabajos **Originales**, 1-2 por número, pero siempre con calidad suficiente, de investigación clínica o experimental en el campo de la diabetes o enfermedades relacionadas. Además, también se publicarán **Notas Clínicas**, 2-3 por número (si las hay), relativas a la descripción de uno o más casos clínicos de diabetes de interés excepcional. AvD publicará también **Documentos de Consenso** o documentos de los Grupos de Trabajo de la SED. Otros contenidos de AvD que se desean impulsar en esta etapa serán las **Cartas al Director**, noticias de la SED, informaciones sobre congresos regionales, nacionales o internacionales, críticas sobre nuevas publicaciones en el campo de la diabetes, etc.

Además de la renovación de los contenidos, AvD presenta también importantes cambios formales. Se ha diseñado una nueva portada y se ha cambiado también el estilo del texto, tablas, figuras, y la citación de referencias en el texto. Se han reestructurado las normas de publicación de la Revista para adaptarlas a los nuevos contenidos. A partir de ahora, todos los trabajos que se publiquen en AvD, salvo las cartas al Director, irán acompañados de un resumen en castellano y en inglés. Los manuscritos enviados para su publicación en AvD serán supervisados por al menos 2 revisores independientes. Para dar mayor dinamismo a la Revista, los autores recibirán la valoración de su trabajo en el plazo de un mes y deberán realizar las modificaciones pertinentes en las 2 semanas siguientes a la recepción de las mismas.

Está disponible para los socios de la SED el acceso al contenido completo de los artículos publicados en AvD desde 1996. Como un servicio exclusivo para los miembros de la SED, se va a potenciar el acceso *on-line* por anticipado a los contenidos del siguiente número de AvD tan pronto como estén disponibles. Recogiendo el ánimo de los miembros del Comité Ejecutivo, deseamos que la revista AvD responda a las expectativas de una sociedad científica de prestigio como la nuestra, tal y como creo todos deseamos. Muchas gracias de antemano por vuestra comprensión.

F. Javier Ampudia-Blasco

Director de la revista Avances en Diabetología



volver sumario

L. Heinemann

Glucose monitoring in clinical diabetes: reality and promises

Profil Institute for Metabolic Research GmbH.
Neuss, Alemania

Correspondencia:

Prof. Dr. Lutz Heinemann, Profil Institute for Metabolic Research GmbH, Hellersbergstr. 9, 41460 Neuss
e-mail: lutz.heinemann@profil-research.de

ABSTRACT

The first glucose monitoring systems (GMS) that allow monitoring of glucose changes continuously for up to 72 h are available. The two GMS, which are on the market, require insertion of a needle or a microdialysis catheter through the skin into the subcutaneous adipose tissue. It is still the dream of patients (and of their treating diabetologists) to monitor glucose changes in their body without hurting the skin at all; that means they would prefer to have a true non-invasive GMS. Patients would also prefer to be able to use the GMS for prolonged periods of time, ideally every day. The GMS should also reliably warn the user before hypoglycaemic events take place. In addition, using the GMS should cause no side-effects. A considerable number of novel GMS are under development, that all have their individual pros and cons.

It is important that physicians (and the patients) understand the special clinical and technical aspects that are key to success-

ful implementation of GMS into the daily practice of patients with diabetes. For example, the sensor readings of interstitial fluid glucose levels are transformed by means of a calibration process, so that the readings show actual blood glucose levels and not the interstitial glucose levels. However, if the calibration factor is inaccurately estimated, this error would be perpetuated with potential clinical implications. Patients have to be informed about the problems and limitations of each GMS in order to position the different sensors adequately. In summary, continuous glucose monitoring is possible nowadays, however, the use of GMS require to differentiate between what is possible in reality and what are promises that probably novel GMS in the future will be able to fulfill.

Key Words: Blood glucose; SMBG; Continuous glucose monitoring; Hypoglycemia; Metabolic control.

Recibido: 24 de Enero 2005 / *Aceptado:* 4 de Febrero 2005

Acrónimos: AST, alternate site test; CGMS, continuous glucose monitoring system; GMS, glucose monitoring systems; SMBG—self-monitoring of blood glucose.

INTRODUCTION

A number of different innovative technologies for insulin delivery and glucose monitoring are currently under development. In the year 1987 Prof. Dr. E. Pfeiffer published a review article about "Automated blood glucose regulation in diabetes", in which he described his opinions about the dark past, the grey present and the rosy future of glucose monitoring¹. In this article, and many others published in the years thereafter, the statement was always, that glucose monitoring systems would be available for daily treatment of patients with diabetes within three to five years. More than 17 years later we have the first continuous glucose monitoring systems on the market for some time now, however, they are not available for every day use in patients with diabetes. The aim of this mini-review is to provide a critical assessment of the current status of glucose sensor development and to look a bit into the (hopefully rosy) future.

GLUCOSE MONITORING

We have come a long way from urine glucose measurements to the first continuous glucose monitoring systems (Table I). Over time all glucose-monitoring techniques have been improved considerably. For example, from the bulky early blood glucose meters to the most recent versions, massive changes in size, weight and performance have taken place. The recent versions are tiny, precise and some also allow control of external insulin pumps. Most probably also the glucose monitoring systems, which are currently far from optimal (see below) will see a rapid improvement in their performance in the next years.

CURRENTLY AVAILABLE CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEMS (GMS)

At present there are only two glucose monitoring systems commercially available in Europe, even if three have a CE-mark:

1. CGMS (continuous glucose monitoring system, Medtronic MiniMed).
2. GlucoDay (A. Menarini Diagnostics, Italy; available in Europe only).
3. PENDRA (Pendragon Medical, Switzerland; this system has a CE-mark but is not on the market).

The CGMS was the first system that comes to the market and it was used in a number of clinical trials and also by physicians under many different circumstances. This system is also a good example how improvements in the implemented software and in the manufacturing process of the

TABLE I. Glucose monitoring systems

-
- Urine glucose test strips
 - Blood glucose test strips
 - Blood glucose meters
 - Integration of meters and insulin pens
 - Sensors/Monitoring systems (sc, iv, non-invasive)
-

glucose electrodes can improve the performance of a system considerably from one generation to the next one. The GlucoDay system, which is based on the microdialysis technique, showed also a reliable performance in clinical-experimental studies and in small, short-term clinical studies². Probably the next generation of this system will come to the market very soon.

Although it was announced that the PENDRA system comes to the market at the occasion of the EASD in Munich in 2004, its market introduction was postponed for an unspecified period of time due to the fact that use of the system carries a potential risk for patients with diabetes. It appears that issues with the calibration procedure are the main reason for this decision. This situation remembered the recent appearance of GlucoWatch, another interesting glucose monitoring system, which will vanish from the market. This system was on the market in the US for some years and for a short period of time in Great Britain as well. Even if it is declared that it is still possible to buy this novel system, the remainder of the company Cygnus, which has developed the GlucoWatch, was sold to the company Animas recently.

LIMITATIONS OF THE CURRENTLY AVAILABLE GMS

In general, the introduction of the GMS to the market represents a major breakthrough for glucose monitoring in general, however, there is a considerable list of disadvantages of the currently available systems:

- Application of the CGMS and the GlucoDay is still an invasive procedure, which requires help of healthcare professionals.
- Limited functional period, between 2-4 days.
- No on-line display (in case of the CGMS).
- Possible side effects as cutaneous infections, etc.
- Several re-calibrations (= finger pricking) per day are necessary to achieve a good measurement quality (in case of the CGMS).

Having these disadvantages in mind, what are the demands for the ideal GMS? This should provide:

- Continuous glucose monitoring for prolonged periods of time.
- Stable measurements without drift.
- A precise and accurate measurement.
- On-line display of the measured data
- Trend information
- No need for frequent re-calibrations
- No side effect (intact skin/ no skin reactions), and it should be
- Small, with nearly no weight and with “no” additional costs related to one-used accessories like sensors, etc.

WHO IS DEVELOPING NEW GMS?

A considerable number of companies are currently working on the development of minimal-invasive GMS; most of them are based in the US (Abbott, Animas, Bayer (Germany/US), Dexcom, iSense, Medtronic MiniMed, Menarini Diagnostics (Italy), Roche Diagnostics (Germany), SpectRx, Therasense). Also a number of companies are working on the development of non-invasive systems (Animas, CME Telemetrix (Canada), Glucon Medical Ltd (Israel), Integrity Applications (Israel), InLight Solutions, LifeTrac Systems, LightTouch, MedOptix, MicroSense, OrSense (Israel), PenDragon (Switzerland), Sensys). Most probably this list is not exhaustive. Due to the fact that this area of research is a highly competitive one, the information politics of some of the companies appear to be driven by the idea to make a lot of smoke out of a little fire. This is understandable in view of the fund raising problems many companies have, but it blurs the view.

PHYSIOLOGY

The technological achievements that have been made with the currently available GMS in terms of measurement precision and reliability allow rising of physiology related questions, e.g., what are the relationships between various measurement signals and changes of glucose levels in blood, extra-vascular compartments and within different tissues. The data observed in the first studies looking in this make clear that this is a complex story. A number of aspects have to be taken into account:

- Which glucose levels are measured in which compartment (blood/interstitial fluid/mixed signal) and at which body site?
- If different sensors measure glucose in different compartment, are the results obtained comparable?

- What is the impact of insulin in varying levels on the relationship between glucose levels in blood and the interstitial fluid?
- Which impact has the calibration procedure on the displayed results?

In order to learn more about these relationships, more detailed studies are required especially experiments with rapid changes in blood glucose levels. Such studies can also clarify if there are differences in the relationship between glucose levels in blood and interstitial fluid at states of increased or decreased glucose clearance. Nevertheless, under such conditions it can be difficult to differentiate between physiology and technology related factors that influence the observed results. Other factors (e.g. local wound reactions with invasive systems) can also have an impact on the results obtained.

CALIBRATION

Usually the glucose sensors do not provide an absolute glucose measurement, but the measured signal (most often an electric current) must be calibrated to the currently prevailing blood glucose level by means of a conventional capillary blood glucose measurement. Ideally the glucose levels in blood and interstitial fluid should be identical while this procedure takes place. In case of profound differences in glucose levels between both compartments no calibration should be performed. If this precaution is ignored, all subsequently shown results can be severely flawed, which can result in potentially life threatening errors³. This is an issue that is difficult to overcome. However, also attempts are made to develop GMS that need no re-calibration at all or at least in very long intervals. In view of all the factors that have an impact on a “successful” calibration, one has to state that this is an elusive goal.

“AST-LIKE” PHENOMENON

The limited reliability of the glucose monitoring with GMS so far has not allowed to study the relevance of the so called Alternate Site Test (AST)-phenomenon. This term describes the differences in both the time and the concentration domain that were observed during rapid changes in capillary blood glucose when the sample was not collected from the fingertip but from the forearm or the abdomen. Capillary blood samples are usually collected from the upper dermal layers (< 2 mm), whereas GMS (i.e., CGMS and GlucoDay) measure glucose changes in the interstitial fluid in the subcutaneous tissue, i.e., in deeper skin layers.

The most plausible explanation for the AST-phenomenon is a reduced blood flow in the upper layers of the skin at the abdomen or the arm. Up to now the AST-phenomenon was regarded as an aspect that is of relevance with blood glucose meters only. However, this is a topic which has to be studied in relation with continuous glucose monitoring as well; under the circumstances of glucose monitoring systems this is called the "AST-like-phenomenon"⁴. When slow changes in glucose levels in the different compartments take place, the AST-like-phenomenon most probably has no impact in daily life. However, it can be of high relevance when rapid changes in glycemia take place.

Depending on the specific technology used different types of GMS might show considerable differences in the impact this phenomenon has on the reliability of the displayed results, however, our knowledge about this is very limited. Detailed clinical-experimental studies with rapid changes in glycemia are required which allow quantitative determination of the different factors that have an impact on differences in glucose levels measured in systemic blood, peripheral blood, and interstitial fluid (may this be intradermal or subcutaneous).

ASSESSMENT CRITERIA

Continuous glucose monitoring provides much more information (in case of a minute-to-minute measurement 1440 values in 24 h!) than spot glucose monitoring with blood glucose meters (maximal 10 values per day). However, the question is how reliable are these measurements? The statistical tools developed over many years to describe the measurement quality of blood glucose meters are not necessarily the optimal ones for GMS. For example, the Error grid analysis does not only ignore time information that comes along with the continuously recorded glucose levels, the fact that the values are not independently measured values, which is a prerequisite for a linear regression analysis, in principle ban this type of analysis. Currently, there is intensive research to develop adequate statistical tools for the comparison of longitudinally registered signals of a given GMS with that of a reference measurement, may this provide continuous measurement results as well or single values from spot measurements. For example, also a modified version of the Error Grid Analysis is now available, which was adapted for the analysis of data collected with GMS.

Up to now in most clinical-experimental and clinical studies the performance of a given GMS was compared to spot glucose measurements performed by means of convention-

al capillary blood glucose measurements in regular intervals. If only the pairs of corresponding values from the continuously recorded data and the reference measurement are used for the statistical analysis, this requires that the vast majority of the available data are ignored! Hopefully, novel assessment criteria will allow to evaluate the performance of different glucose sensors in the same patient in parallel and to describe the quality of the measurement in quantitative terms (3). If such assessment criteria enable a better characterization of GMS performance and were used uniformly by all manufacturers and scientists assessing such systems, this would allow a fair comparison of the performance of different systems.

CLINICAL TRIALS

The performance of GMS should be tested in adequately designed clinical studies. That means that not only the analytical performance should be evaluated, but also the handling of the system must be studied and the benefits in general of continuous glucose monitoring should be evaluated. Such clinical studies should have an appropriate study design, a sufficient number of participants and sufficient long study duration.

In view of the costs that the introduction of GMS imposes on the healthcare system, it must be demonstrated that these systems help patients to improve their metabolic control, to reduce the number of blood glucose excursions (i.e., hypoglycemic events) and to increase their quality of life.

Everybody would like to see such studies to be performed, however, the financial burden of such a study (or studies) most probably are too high for the manufacturer of GMS; which are most often relatively small companies. Probably the only chance to perform such a study is a co-funding of several companies. The aim of such a study is not to demonstrate the pros and cons of a given GMS, but to investigate the impact of continuous glucose monitoring on diabetes therapy in general.

THERAPEUTIC CONCEPTS

The availability of long-term GMS which work with a sufficient reliability in daily life in the (hopefully near) future do not simply mean that patients with diabetes drop their blood glucose meter and use these novel systems from one day to the other. In order to use these systems adequately the patients (and their treating physicians) must be trained in newly developed educational programs about the concept of continuous glucose monitoring and the pros and cons of

the specific GMS they are using. However, the most important point is to teach them how to make use of the enormous amount of information that is provided by the GMS.

To avoid paying attention to each little change in blood glucose and attempts to counteract this by applying insulin or ingesting food, the patients must understand which magnitude of glucose changes are expected. But they should also be trained in developing new treatment strategies according to their individual and current needs by more flexible adjustments of their diabetes therapy. Clearly such an individualized treatment strategy requires careful monitoring from a healthcare professional; however, on the long-run it might provide that the patient reaches a high degree of freedom besides an improved metabolic control.

PATIENTS VIEW ON GLUCOSE MONITORING

The expectations on continuous glucose monitoring by the patients probably differ considerably from that of their treating physician. For them the following aspects are of high relevance:

- The GMS should not interfere with their daily life,
- The GMS should be not visible,
- Replacement of the sensor should not require the visit of a health care professional, and
- The GMS should have a warning system for avoid hypo- and hyperglycemic events. The patients should be able to adjust these target limits according to their own requirements.

Finally, a given GMS should provide more convenience and safety in patient daily life. This will not necessarily result in a better metabolic control as expected by their treating physician.

COMPETITION BY OTHER DEVELOPMENTS

The development of an automated pancreas, which requires the development of a reliable GMS, is still the “Holy Grail” of all research in this area. This would represent a “technical cure” of the disease, which would represent a revolution in the treatment of patients with diabetes. Nevertheless, also in other areas of diabetes research considerable progress was made in the last years: islet cell transplantation, stem cells and gene therapy might allow a “biochemical cure” of diabetes. However, if and when this will be possible is as uncertain as with the technical approach.

Nevertheless, in view of the potential beauty of a complete cure of the disease by e.g. islet cell transplantation, all technical solutions are clumsy and insufficient. This explains

why a lot of funding and brain is put into these developments. In parallel, novel antidiabetic drugs (e.g., exenatide by Amylin/Lilly) are under development and might come to the market soon. These might provide a sufficient metabolic control in patients with type 2 diabetes without the risk of hypoglycemic events. Under such circumstances continuous control of the current glucose levels is not necessary (also the need for conventional capillary blood monitoring is reduced).

THE FUTURE

In summary, when we try to look into the future, a considerable number of aspects have to be studied in much more detail, before GMS will become a reliable tool for the daily life treatment of patients with diabetes:

- Physiology
- Calibration
- “AST-like” phenomenon
- Description of the quality of measurement
- Costs/reimbursement
- Clinical trials/Health care providers
- Therapeutic concepts
- Patients view
- “Competition” by other developments

Nevertheless, on a 5 year projection we can assume to see a continuous advancement of the current technolo-

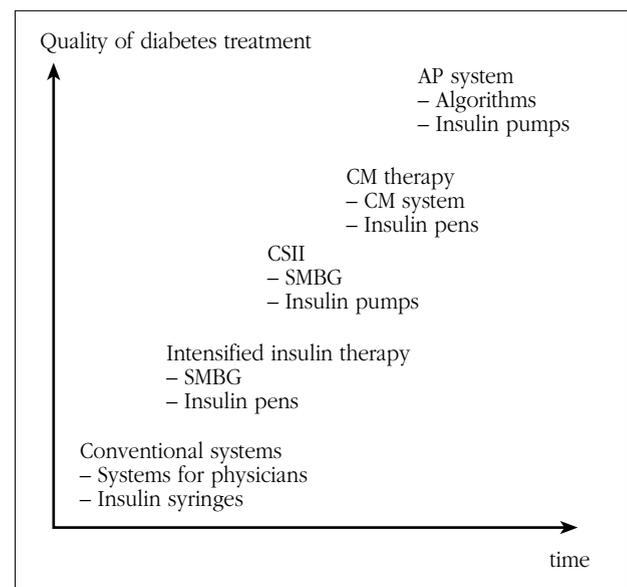


Figure 1. Quality of diabetes treatment in relation to changes in glucose monitoring and insulin therapy. (SMBG: self-monitoring of blood glucose; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; CM: continuous monitoring; AP: automated pancreas).

gies, that a number of new glucose monitoring technologies will allow development of novel GMS and that the first attempts will be made to introduce closed-loop systems into the market (Figure 1). If we expand our view to 10 years or even longer, we will see the introduction of the first "Prevention and Cure" biotechnology products and the obsolescence of most current technologies (insulins, delivery and diagnostic systems). Clearly this will result in fundamental transformation of the current strategies to treat patients with diabetes.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- Los sistemas disponibles de monitorización continua de glucosa son mínimamente invasivos y permiten registrar la glucemia sólo durante periodos de tiempo limitado.
- Los nuevos sistemas no-invasivos de monitorización continua de glucosa están todavía en fase de desarrollo.
- La introducción de estos nuevos sistemas en la práctica clínica impondrá necesariamente cambios en las estrategias actuales de control glucémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfeiffer EF. On the way to the automated (blood) glucose regulation in diabetes: the dark past, the grey present and the rosy future. XII Congress of the International Diabetes Federation, Madrid, 22-28 September 1985. *Diabetologia* 1987; 30: 51-65.
2. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagno G, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 347-52.
3. Lodwig V, Heinemann L on behalf of the Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring with glucose sensors: Calibration and assessment criteria. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2003; 5: 573-88.
4. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L on behalf of the Glucose Monitoring Study Group. Glucose sensors and the AST-like-phenomenon: Relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2003; 5: 829-42.



volver sumario

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)

D. Acosta Delgado

Indicaciones y selección de los candidatos para ISCI

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Correspondencia:

Dr. Domingo Acosta Delgado. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Centro de Diagnóstico y Tratamiento. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla.
e-mail: domingo.acosta.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

La necesidad de conseguir un adecuado tratamiento sustitutivo en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ha ido dirigida a obtener una adecuada imitación de la secreción endógena de insulina y su comportamiento fisiológico ante los picos de hiperglucemia. Esto ha planteado dos grandes retos: la obtención de nuevas insulinas y el desarrollo de nuevas formas de administración de insulina. En relación a las nuevas insulinas, los primeros resultados se obtuvieron con la consecución de análogos de insulina de acción rápida (lispro y aspart). Posteriormente se han desarrollado análogos de insulina de acción prolongada (glargina y detemir), cuyo comportamiento es más uniforme. El desarrollo de las nuevas formas de administración de insulina se ha basado fundamentalmente hasta la fecha en el uso de la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), cuyas ventajas teóricas se basan en dos principios básicos: sólo se usa insulina rápida, la cual se administra en infusión continua y en bolos, y la infusión es además programable, debiendo tenerse en cuenta que la ausencia de autonomía de los ISCI requiere una importante implicación del paciente en su tratamiento.

Palabras Clave: Infusión subcutánea continua de insulina; Diabetes tipo 1; Terapia con bomba de insulina.

ABSTRACT

The need for an ideal substitute therapy in type 1 Diabetes Mellitus (DM1) has been directed to imitate the endogenous insulin secretion and its physiological response against the peaks of hyperglycaemia. This has raised two great challenges: the discovery of new insulins and the development of new methods of insulin delivery. In relation to new insulins, the development of short acting insulin analogs (lispro and aspart) was a great achievement, but intensive therapy with multiple doses of insulina (MDI) also needed the use of long-acting insulin analogs (glargine and detemir) with a more uniform pharmacological profile. On the other hand, to date, new forms of insulin delivery has been based mainly on the use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), which theoretical advantages are based on two basic principles: the only use of rapid-acting insulin administered either as continuous infusion or bolus. In addition, the insulin infusion is also programmable. Its lack of autonomy requires an important implication of the patient in the therapy.

Key Words: Continuous subcutaneous insulin infusion; Type 1 diabetes; Insulin pump therapy.

Recibido: 17 de Enero 2005 / Aceptado: 26 de Enero 2005

Acrónimos: DM1, diabetes tipo 1; DM2, diabetes tipo 2; ISCI, Infusión subcutánea continua de insulina; MDI, múltiples dosis de insulina.

INTRODUCCIÓN

“Los objetivos de un tratamiento adecuado para la diabetes deben incluir un importante esfuerzo por conseguir unos niveles de glucemia lo más parecidos posible a los de los sujetos sanos” (Elliot Joslin, 1935). Partiendo de la base que la DM1 es consecuencia fundamentalmente de una situación de insulinopenia de origen autoinmune, en esta frase queda reflejado que el tratamiento de la DM1 necesita de medidas terapéuticas que imiten lo más fisiológicamente posible la secreción endógena de insulina.

Son varios los estudios que han dejado constancia de que el tratamiento intensivo consigue un mejor control glucémico y que, a mejor control metabólico, menor incidencia, prevalencia, progresión y gravedad de las complicaciones, tanto en DM1¹ como en diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{2,3}. Sin embargo, el tratamiento intensivo también presenta una serie de riesgos e inconvenientes, tales como el incremento de la incidencia de episodios de hipoglucemias tanto leves como severas y discreto incremento de peso. A pesar de ello, no se produce un deterioro de la calidad de vida¹.

La necesidad de conseguir un adecuado tratamiento sustitutivo en la DM 1 ha ido dirigida a obtener una adecuada imitación de la secreción endógena de insulina y su comportamiento fisiológico ante los picos de hiperglucemia. Este fenómeno ha planteado dos grandes retos:

1. La obtención de nuevas insulinas.
2. El desarrollo de nuevas formas de administración de insulina, que hasta la fecha se ha basado fundamentalmente en el uso de ISCI.

En este trabajo vamos a revisar las indicaciones y selección de los pacientes candidatos a ser tratados con bombas de insulina.

SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA (ISCI)

La terapia ISCI sólo utiliza insulina rápida soluble. Las ventajas teóricas que presentan estos sistemas se basan en dos principios básicos:

1. Sólo utilizan insulina rápida, la cual presenta una muy baja variabilidad de absorción (no más de un 3%), pudiendo ser administrada en forma de infusión basal y en bolos.
2. La infusión basal es programable.

Así es como el tratamiento con ISCI consigue un perfil insulinémico más parecido al fisiológico, constituyendo su especial ventaja farmacocinética.

En 1985, la *American Diabetes Association* (ADA) aprueba este sistema de tratamiento como una forma de terapia

intensiva, alternativa a la terapia convencional, de tal manera que en “*The Position Statement ADA 2002*” se recoge que, tanto los sistemas de infusión continua de insulina como la multidosis de insulina, son medidas eficaces de tratamiento para implementar la terapia insulínica intensiva⁴.

Analizando los resultados del control metabólico del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹, observamos que los pacientes sometidos a terapia intensiva consiguieron un mejor grado de control metabólico. Si tenemos en cuenta el tipo de terapia insulínica entre los pacientes sometidos a la rama de terapia intensiva del DCCT, vemos que hasta el 60% fueron tratados en algún momento con bombas de insulina y el grado de control metabólico de aquellos pacientes que a lo largo de todo el estudio usaron ISCI fue un 0,2% más baja que los que fueron tratados con múltiples dosis de insulina (MDI) (6,8% para ISCI *vs* 7,0% para MDI).

El impacto que supuso la reducción de la HbA1c sobre la reducción de complicaciones crónicas hizo que se multiplicara exponencialmente el uso de bombas de insulina en EE.UU., de tal manera que de las 15.000 bombas en el año 1993 pasaron a 162.000 en el año 2001.

Muchos han sido los estudios publicados en los que se comparan los resultados obtenidos en pacientes tratados con ISCI frente a los obtenidos en pacientes con MDI. Un meta-análisis reciente de los estudios aleatorizados recoge que los resultados obtenidos con ISCI son discretamente mejores que los obtenidos con MDI: el grupo de pacientes con bomba presentan una glucemia basal media 18 mg/dl más baja, una HbA1c de 0,5% menos y los requerimientos de insulina son 7,58 UI/día menos^{5,6}.

En la misma línea de resultados está otro meta-análisis publicado algo más recientemente, en el que se describe que los pacientes tratados con bomba de insulina presentan una glucemia 60 mg/dl más baja, una HbA1c de 0,5% menos y los requerimientos de insulina son 9 UI/día más reducidos⁵, observando también que entre los pacientes tratados con ISCI había un discreto aumento de peso ($68,2 \pm 2$ pre-ISCI *vs* $71,2 \pm 0,3$ kg post-ISCI).

Indicaciones para el uso de sistemas de ISCI

Si analizamos las indicaciones y utilidad de las bombas de insulina en grupos concretos de pacientes, podemos encontrar los siguientes resultados:

En **niños** se ha evidenciado que existen menos complicaciones agudas –tanto hipoglucemias como cetoacidosis–, se produce una mayor adherencia al tratamiento y una

TABLA I. Niveles de competencia para el uso de bombas de insulina

Competencia	Características	Escala N ^o
Seguridad	Información inicial, inyecciones, determinación de glucemia, tratamiento de hipoglucemia	1
Básicos	Objetivos de glucemia; actuación ante glucemias fuera de objetivos; glucagón; acción de diferentes tipos de insulina, dieta y carbohidratos	2
Manejo de carbohidratos	Cuantificar carbohidratos en las comidas Usar un plan para la ingesta de carbohidratos	3
Correcciones	Cómo corregir las glucemias fuera de rango	4
Cambios diarios	Tomar decisiones ante los cambios de la rutina diaria Ajustar la insulina a la ingesta de carbohidratos Estrategias para prevenir la CAD y la hipoglucemia	5
Ajuste de dosis basal	Ajustar la dosis basal, revisar el perfil glucémico y observar los efectos generales del tratamiento	6
Manejo avanzado	Conocer los mecanismos hormonales y la absorción de alimentos; conocer estrategias para reducir las complicaciones	7
Control máximo sobre terapia basal y bolos	Independencia en ISCI para optimizar el control, máxima flexibilidad y libertad	8

mayor implicación familiar. También en adolescentes se ha demostrado la consecución de un mejor control metabólico, la reducción de episodios de hipoglucemias tanto leves como graves⁷, así como la disminución de ingresos recurrentes por cetoacidosis⁸.

Durante la infancia, se establece la necesidad de delimitar niveles de competencia (Tabla I), estableciendo un mínimo exigible para que sea factible el uso de bombas en niños, creyéndose necesario un nivel de competencia 5 para que este tratamiento sea factible.

En **mujeres diabéticas gestantes**: en este grupo de pacientes también ha quedado demostrada la utilidad de este sistema de tratamiento, el cual puede implantarse incluso durante el transcurso del embarazo si fuera necesario, sin que se produzca deterioro metabólico, si bien lo ideal y los mejores resultados se obtienen cuando la mujer inicia su tratamiento con bomba de insulina en la fase de programación de la gestación⁹. Resultados positivos también se han observado en mujeres diabéticas tipo 2 embarazadas y con diabetes gestacional con altas necesidades de insulina, constituyendo las bombas de insulina una alternativa a considerar en estas situaciones¹⁰.

En casos de **hipoglucemias**: si bien inicialmente la presencia de hipoglucemias constituía un *handicap* para el uso de bombas de insulina, en la actualidad la situación es bien distinta: con los sistemas de infusión continua de insulina se puede conseguir y mantener un grado de control idéntico

al conseguido con multidosis, pero con una incidencia de hipoglucemias significativamente menor, disminuyendo también los episodios de cetoacidosis¹¹.

Otro aspecto a considerar es la menor incidencia de hipoglucemias nocturnas y la aparición de síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos con valores algo más elevados de glucemia, confiriendo a las bombas de insulina cierto grado de utilidad en el caso de que existan hipoglucemias nocturnas.

En **los casos de diabetes inestable**, el uso de bombas de insulina puede presentar las siguientes ventajas:

- Uso exclusivo de insulina rápida con mucha menor variabilidad de absorción.
- Consecución de un mejor control glucémico, a través de la administración de insulina en infusión variable, añadiendo además bolos de insulina.
- Menor incidencia de hiperglucemia en ayunas por "fenómeno alba".
- Menos hipoglucemias nocturnas y/o inducidas por ejercicio.
- Permite una mayor flexibilidad en el estilo de vida y en el horario de comidas.
- A través de conseguir un mejor control metabólico, se conseguirá una reducción en la incidencia, prevalencia y gravedad de las complicaciones crónicas.

Entre las limitaciones para el uso de bombas de insulina, se han de considerar:

TABLA II. Ventajas e inconvenientes del tratamiento insulínico intensivo mediante MDI o ISCI

Competencia	Características		Nº
	MDI	ISCI	
Consideraciones	MDI	ISCI	
Coste del tratamiento	+	++++	
Flexibilidad en el estilo de vida	++	+++	
Destreza técnica	+	+++	
Complicaciones del tratamiento	+	++	
Normalización de la glucemia	+++	++++	
Reducción de la variabilidad de la glucemia	+	+++	

- La tendencia a hipoglucemias y cetoacidosis que, si bien son menos frecuentes, sí se requiere una adecuada selección del paciente y un correcto adiestramiento.
- Tendencia a la infección en el sitio de inyección del catéter.
- Tendencia a la ganancia de peso.
- Los costes: los costes directos del uso y mantenimiento de una bomba de insulina suponen unos 200 euros mensuales.
- Otra limitación importante es que la bomba no tiene ningún grado de autonomía.

Si analizamos ventajas y desventajas del tratamiento insulínico intensivo llevado a cabo mediante MDI o ISCI, podemos resumir los resultados según consta en la Tabla II².

INDICACIONES DE LA TERAPIA ISCI

A la vista de los conocimientos actuales, podemos establecer como indicaciones las siguientes:

- La presencia de mal control metabólico, a pesar de multidosis:
 - HbA1c \geq 7%.
 - HbA1c \geq 6,5% con evidencia de complicaciones micro o macroangiopáticas.
- La existencia de una marcada variabilidad en los niveles de glucemia.
- La existencia de diabetes inestable.
- La presencia de “fenómeno de alba”.
- La presencia de hipoglucemias inadvertidas o de frecuentes episodios de hipoglucemias graves.
- La presencia de una marcada sensibilidad insulínica (\leq 20 UI insulina/día).
- La necesidad de flexibilidad de horarios laborales y comidas.
- En fase de programación de embarazo o durante el mismo.

- Pacientes con incapacidad de mejorar su control metabólico a pesar de usar MDI con el uso de los nuevos análogos de insulina de acción prolongada (glargina o detemir).

También podríamos establecer como indicación de uso de bomba de insulina a todo paciente diabético que la quiera, que tenga conocimientos y aptitudes para usarla y que disponga del soporte sanitario adecuado.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA CON ISCI

En relación a las características de los pacientes, existen unos criterios de buen pronóstico:

- Pacientes con motivación suficiente, que respeten las normas básicas de comportamiento.
- Implicación constatada en las normas de autocuidado.
- Expectativas realistas en cuanto a la utilidad de la bomba de insulina.
- Habilidades técnicas suficientes que le permitan el uso de este tipo de dispositivo.
- Capacidad de aprendizaje de normas de autocuidado.
- Conocimiento de estrategias para poder afrontar situaciones adversas.
- Disponibilidad de sistemas de apoyo, a través de profesionales integrados en grupos multidisciplinarios.
- Alto grado de madurez, ya sea del propio paciente o de los familiares directamente implicados en el manejo de la bomba de insulina.

SITUACIONES EN LAS QUE NO SE DEBE USAR ISCI COMO FORMA DE TRATAMIENTO

No es raro encontrar dificultades en la implementación de la terapia intensiva y en muchas ocasiones los resultados son pobres. Si bien los sistemas de infusión continua de insulina pueden ayudarnos en situaciones complejas, hay otras situaciones en las que en la actualidad no se debe recurrir a esta forma de tratamiento:

- Pacientes que tengan un miedo excesivo a las agujas o catéteres.
- Pacientes que tengan miedo o pudor a ser vistos con la bomba de insulina.
- Pacientes que sean incapaces de revelar la existencia de una diabetes a los que le rodean.
- Pacientes que falten a revisiones médicas con cierta frecuencia o que cometan incumplimientos terapéuticos.
- Pacientes con historias de depresión u otros problemas psiquiátricos.

- Pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (anoxia y/o bulimia).
- Pacientes con incapacidad física para adquirir ciertas habilidades manuales.
- Pacientes con incapacidad de aprendizaje en el manejo de la diabetes.
- Pacientes con incapacidad para manejar las medidas básicas de la terapia insulínica intensiva.
- Pacientes con historia de abuso del alcohol.
- Pacientes con complicaciones crónicas en estadio muy avanzado, con limitación física importante.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) representa una alternativa al tratamiento con múltiples dosis de insulina para implementar la terapia insulínica intensiva en la diabetes tipo 1.
- La ISCI está indicada cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos con múltiples dosis de insulina, especialmente en la diabetes inestable, en el embarazo y en caso de hipoglucemias graves frecuentes.
- La selección adecuada de los candidatos a ISCI es fundamental.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Group. 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* 1993; 329: 977-86.
2. 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.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isasi S, Motoyosi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the regression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
4. American Diabetes Association. Position statement: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1) S116.
5. Weissberg-Benchel J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
6. Kaufman FR, Halvorson M, Millar D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 338-52.
7. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
8. Blackelt PR. Insulin Pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence. *Diabetes Care* 1995; 18: 881-2.
9. Gabe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1283-91.
10. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scout DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 2001; 24: 2078-82.
11. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycaemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-7.
12. Schade DS, Valentine V. To pump or not to pump. *Diabetes Care* 2002; 25: 2100-2.

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)

I. Levy, M. Jansa, M. Vidal

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cálculo individualizado del “bolus” y de la línea basal

Unitat Diabetes. Servei d'Endocrinologia del
Institut Malalties Digestives i Metabòliques.
Hospital Clinic. Barcelona

Correspondencia:

Dr. Isaac Levy. Hospital Clinic. Servicio de
Endocrinología i Diabetes. C/ Villarroel 170, 08037
Barcelona. e-mail: ilevy@clinic.ub.es

RESUMEN

Para poder iniciarse como grupo en el tratamiento con sistemas de infusión continua subcutánea de insulina (ISCI) es necesario disponer de una serie de medios y de personal, y así poder conseguir los mejores resultados con este tipo de terapia.

En este capítulo se describen los algoritmos básicos para que se puedan diseñar las pautas de insulina con ISCI al inicio de un tratamiento. Estos algoritmos tienen como objetivo calcular la dosis total de insulina que un paciente con ISCI va a necesitar, así como repartir esta dosis total de insulina calculada en forma de línea basal y de “bolus”.

Se describen también los algoritmos de ayuda para poder calcular los “bolus” de insulina necesaria según la cantidad de carbohidratos que componen una comida determinada, así como la cantidad de insulina necesaria para tratar hiperglucemias puntuales.

La información que se obtiene mediante la utilización de algoritmos se debe tomar con cierta cautela y sólo serán una forma de ayuda al inicio de un tratamiento con ISCI y posteriormente se irán adaptando en función de las características de cada paciente.

Palabras Clave: Infusión subcutánea continua de insulina; Diabetes tipo 1; Terapia con bomba de insulina.

ABSTRACT

Before a professional team intends to begin a subcutaneous continuous insulin infusion (CSII) therapy program is necessary to have enough resources and personal to achieve the best results with this therapy. In this chapter, basic algorithms to design initial appropriate doses with CSII therapy will be described. These algorithms show how to calculate total insulin doses that will be required for patients treated with CSII and how to distribute them as basal rate or bolus. Furthermore, additional help tools were introduced to estimate how much bolus will be used to cover the carbohydrate content of a meal or to correct for occasional high blood glucose values. The information delivered by the different algorithm exposed needs to be considered cautiously and will be considered only as a guidance before starting CSII therapy. Then, these algorithms require to be adapted to individual patient characteristics in the following visits.

Key Words: Continuous subcutaneous insulin infusion; Type 1 diabetes; Insulin pump therapy.

Recibido: 13 de Enero 2005 / Aceptado: 31 de Enero 2005

Acrónimos: B, “bolus”; CH, carbohidratos; DM1, diabetes tipo 1; ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; LB, línea basal; MDI, múltiples dosis de insulina; NPH, neutral protamine hagedorn; CGMS, continuous glucose monitoring system.

INTRODUCCIÓN

El inicio de un nuevo tratamiento con ISCI¹⁻¹³ siempre constituye para el profesional una experiencia diferente ya que, si bien existen algoritmos que permiten establecer un punto de partida, no deja de ser una actividad sumamente artesanal como ocurre habitualmente en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM 1). Se podría afirmar que iniciar un tratamiento con ISCI requiere "un poco de experiencia y un mucho de suerte". Un aspecto prioritario en estos menesteres es el poder trabajar en equipo con objeto de rentabilizar al máximo los esfuerzos.

PROGRAMA DE EDUCACIÓN TERAPÉUTICA: ISCI

Para iniciar la terapia con ISCI a un paciente afecto de una DM 1 es preciso que reúna unos criterios e indicaciones clínicas como se especifican en el capítulo previo y siempre que se hubieran agotado las otras posibilidades terapéuticas mediante múltiples dosis de insulina (MDI). Una vez seleccionado el paciente y antes de iniciar un tratamiento con ISCI, es preciso llevar a cabo un programa de educación terapéutica específico con objeto de que el paciente conozca este tipo de terapia. Para algunos autores este aspecto es uno de los inconvenientes del tratamiento con ISCI ya que puede haber conceptos contradictorios con los conocimientos previos que tenía el paciente. En la Tabla I se muestran los aspectos fundamentales del programa de educación terapéutica que se utiliza en nuestra unidad.

El primer apartado de este programa es básico ya que en él se explica al paciente la realidad del tratamiento con ISCI y, en ocasiones, al conocer las verdaderas posibilidades del sistema renuncia a este tipo de terapia porque las expectativas que él tenía no eran las reales. El esfuerzo que puede causar una sesión informativa de estas características evita abandonos del tratamiento a los pocos días de haberlo iniciado con el ahorro de tiempo que ello representa.

El resto de aspectos que se analizan en este programa de educación terapéutica son indispensables ya que su conocimiento y correcta utilización van a permitir un óptimo resultado con una clara mejoría del control metabólico y de la calidad de vida.

Otro aspecto importante y previo a la instauración de un tratamiento con ISCI es el de tener constancia de cómo son los perfiles de glucemia con múltiples dosis de insulina (MDI). Es por ello que recomendamos que el paciente realice entre 6 y 8 controles diarios de glucemia unas sema-

TABLA I. Aspectos fundamentales del programa de educación terapéutica

- Conocer las bases del tratamiento ISCI.
- Adquirir habilidad en preparar y colocar el ISCI, previniendo infecciones cutáneas.
- Prevenir y tratar complicaciones agudas.
- Integrar ISCI en la vida cotidiana.
- Adaptar plan de alimentación utilizando *ratio* dosis insulina / 10 g carbohidratos.
- Utilizar algoritmos de modificación pauta: línea basal y "bolus".

nas antes de colocar el sistema ISCI, incluyendo en estos perfiles mediciones nocturnas. Otra posibilidad es colocar un sensor de glucosa (*continuous glucose monitoring system - CGMS*) que permite evaluar de forma pormenorizada durante unos 3-4 días las glucemias del paciente. Si optamos por esta posibilidad sería conveniente disponer de una semana de información.

Cuando el paciente lleve a cabo esta recogida de información, es importante que la realice haciendo su vida habitual y evitar situaciones poco frecuentes o esporádicas que puedan alterar la información que vamos a utilizar para diseñar la pauta inicial con el sistema ISCI, situaciones como los días de la menstruación, viajes, trabajos, ejercicio o esfuerzos físicos no habituales, vacaciones, enfermedades, etc. Más adelante, y cuando ya se lleve un rodaje con este tipo de tratamiento, podrán establecerse pautas alternativas para este tipo de situaciones.

En la Figura 1 se representa una recogida de las tendencias de la glucemia mediante un reflectómetro convencional y un CGMS de una misma paciente a la cual se colocó un sistema ISCI.

Una vez analizados estos pasos previos y básicos para poder instaurar un tratamiento con ISCI, se deberá establecer la pauta de insulina. Inicialmente se recomienda sólo diseñar la línea basal (LB) y los "bolus" (B), dejando para más adelante otras posibilidades que tiene el infusor de insulina (línea basal temporal, "bolus" ayuda, cuadrado, dual, etc.). La LB tiene como finalidad controlar la producción hepática de glucosa, es decir, los niveles plasmáticos de glucosa que dependen del glucógeno hepático (periodo nocturno y preprandial). Los B tienen como objetivo controlar la glucemia postprandial, es decir, una adecuada utilización periférica de glucosa evitando de esta

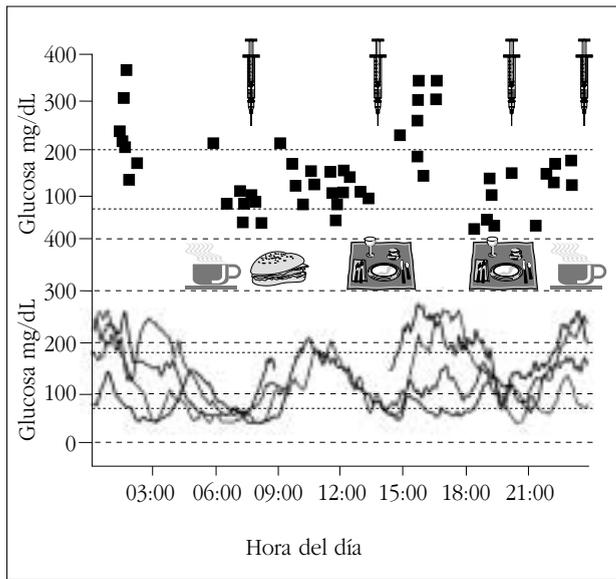


Figura 1. Perfiles glucémicos mediante reflectómetro CGMS de un mismo paciente tratado con MDI.

forma la hiperglucemia post ingesta. Los B se encargarán de controlar de glucemia durante las 2-3 horas después de cada toma de alimentos, el resto de las 24 h serán responsabilidad de la LB.

En la Figura 2 se representa en gris oscuro la responsabilidad de la LB sobre el control de la glucemia, y en gris claro el patrimonio de los B. Este esquema puede resultar de ayuda cuando queramos llevar a cabo modificaciones en la LB y/o B.

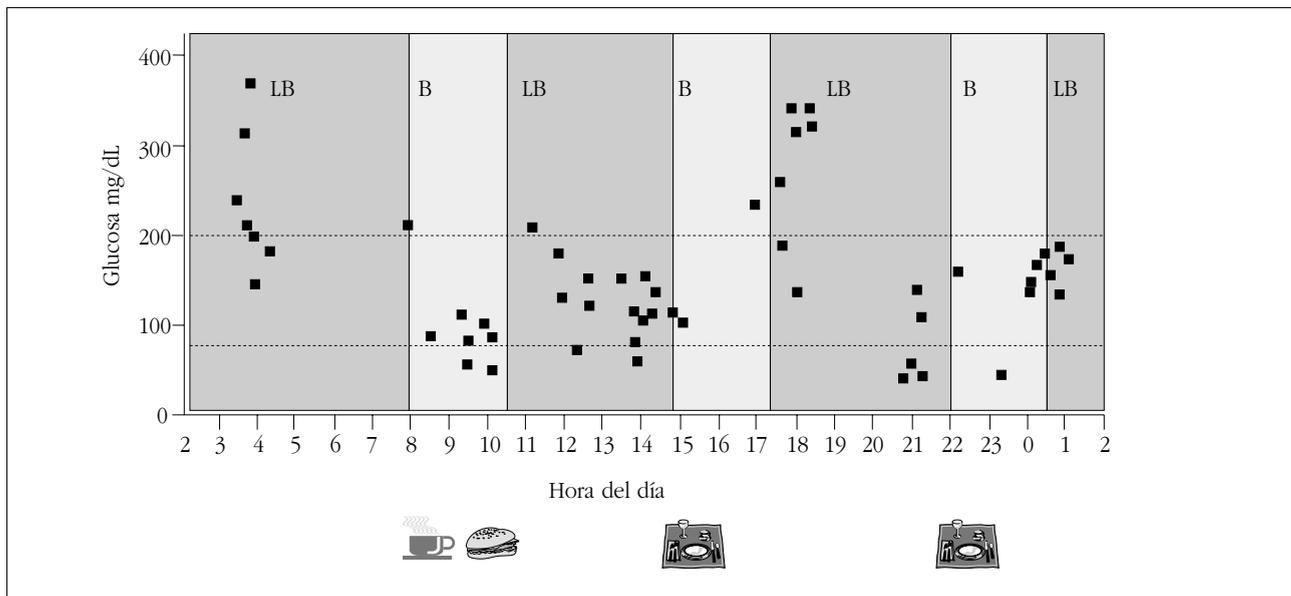


Figura 2. Representación de cuándo se debe incidir para efectuar cambios en la línea basal y/o “bolus”.

CÁLCULO DE LA DOSIS TOTAL DE INSULINA PARA ISCI^{14,15}

Se recomienda calcular la dosis total de insulina a partir del total de insulina que el paciente utiliza con MDI, restando un 20% (10-25%). La razón de ello está en que con ISCI existe un mejor aprovechamiento de la insulina y, por tanto, las dosis totales de insulina suelen ser menores que con MDI.

CÁLCULO DE LA LB Y B

De la dosis total de insulina calculada para ISCI, un 50% se destina a la LB y el otro a repartir entre los diferentes B que se administrarán a lo largo de las 24 horas. Los porcentajes para LB y B pueden oscilar entre un 40-60% según se trate de edades pediátricas o pacientes con mayor o menor grado de insulín-resistencia.

- *Ejemplo:* paciente afecto de una DM 1 tratado con insulina aspártica (10-8-10-0) e insulina NPH (0-10-0-16), la dosis total de insulina con MDI es de 54 u/24 h.

La dosis total de insulina para ISCI será 43 u, de las cuales 22 u se destinarán a la LB y las otras 22 para los B.

Otra forma de poder calcular el reparto de insulina para LB y B sería en aquellos pacientes que previamente a la instauración de un tratamiento con ISCI llevan glargina más análogos de acción rápida, en esta situación la estrategia a seguir podría ser la que se expone en el ejemplo.

- *Ejemplo:* paciente afecto de una DM 1 tratado con insulina aspártica (8-10-10-0 U) e insulina glargina (0-0-0-26U).

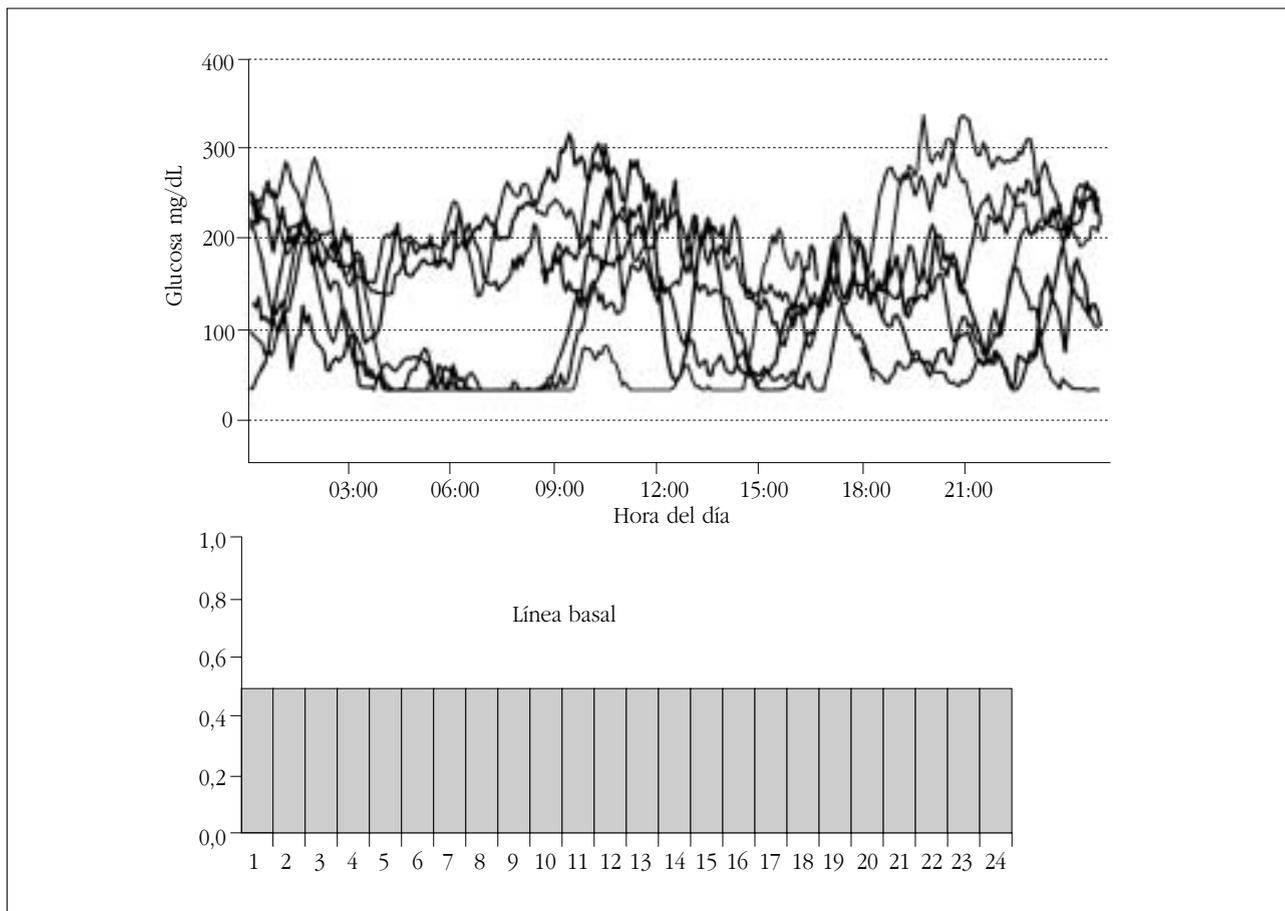


Figura 3. Línea basal única.

En este caso la insulina glargina menos un 20% sería la cantidad de insulina a dar en forma de LB y el sumatorio de insulina aspártica se repartiría entre los diferentes B.

DISEÑO DE LA LB

Para el diseño inicial de la LB no existen algoritmos claramente definidos por lo que lo más recomendable es instaurar un tratamiento con una LB única. Como es el caso de la Figura 3, en donde los perfiles de la glucemia son tan diferentes de un día a otro que lo más sensato es establecer una LB única e ir modificando en controles posteriores.

Existen situaciones en que las indicaciones para instaurar un tratamiento con ISCI ("fenómeno del alba" o hipoglucemias nocturnas) son evidentes y repetitivas por lo que establecer varias LB al inicio del tratamiento es sumamente tentador. En la Figura 4 se muestra a un paciente con un claro "fenómeno del alba" repetitivo por lo que iniciar una LB como la que se representa sería válido.

DISEÑO DEL B

La función de los B, como se mencionó anteriormente, es la de mejorar la utilización periférica de glucosa pero, asimismo, son básicos para poder corregir hiperglucemias puntuales que se detecten a cualquier hora del día; a este tipo de intervención se le conoce como "bolus" correctores. Para cada uno de estos supuestos existen algoritmos orientativos que facilitan, tanto al profesional como al paciente tratado el poder cuantificar los B.

Para calcular la cantidad de insulina a administrar en cada comida, tenemos dos tipos de algoritmos:

1. Este primer algoritmo permite calcular la cantidad de insulina necesaria por ración de 10 g de carbohidratos (CH). Si el 50% de la dosis total de insulina para ISCI está destinada a repartir entre los diferentes B y esta cantidad la dividimos por el número total de raciones de carbohidratos 24 h de la dieta del paciente, obtendremos la cantidad de insulina por ración de CH.
 - *Ejemplo:* si la dosis total de insulina para ISCI es de 44 U, según lo dicho anteriormente 22 U corresponden al

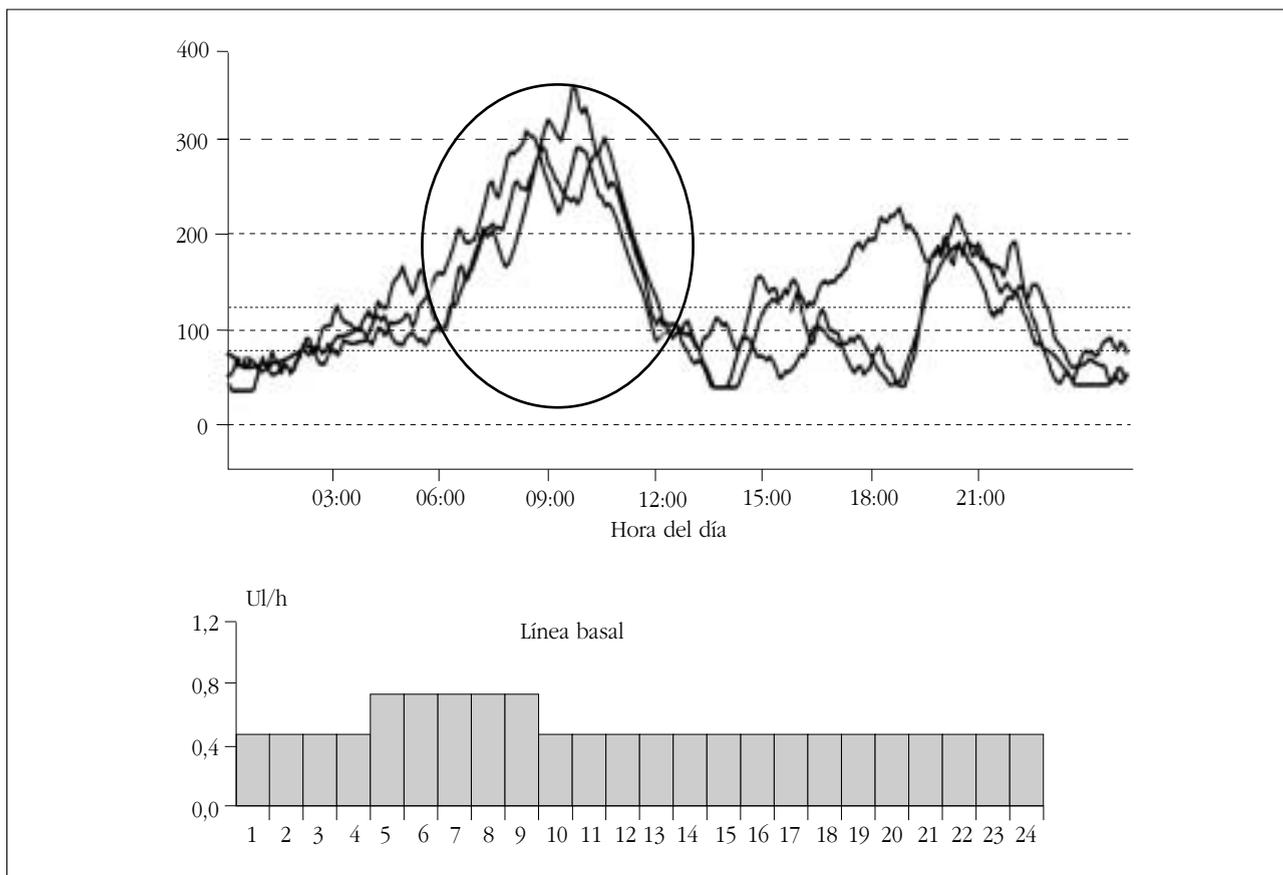


Figura 4. Línea basal variable.

total de B 24 h y la dieta calculada tiene un total de 22 raciones de CH al día.

La ratio insulina/CH será de 1 U de insulina por ración de CH.

2. Otra posibilidad es utilizar la regla del 500 y que consiste en dividir 500 por la dosis total de insulina calculada para ISCI. Este dato nos proporcionará la cantidad de CH en gramos que cubre 1 U de insulina.
 - *Ejemplo:* si la dosis total de insulina para ISCI es de 44 U. La cantidad de g de glucosa que cubre 1 U de insulina será: $500 / 44 = 11,4$ g.

Por tanto, para 1 ración de 10 g de CH la cantidad de insulina sería de 0,9 U.

CÁLCULO DEL B CORRECTOR

Para poder calcular el B corrector es preciso conocer el factor de sensibilidad a la insulina que nos dice la cantidad en mg de glucosa en sangre que hace disminuir 1 U de insulina. El valor del FSI será diferente en función del tipo de insulina utilizada en el tratamiento con ISCI.

Factor de sensibilidad a la insulina (análogos de insulina) = $1.800/\text{dosis total de insulina}$.

Factor de sensibilidad a la insulina (insulina regular) = $1.500/\text{dosis total de insulina}$.

- *Ejemplo:* paciente afecto de una DM 1 y tratado con ISCI con una dosis total de insulina aspártica de 44 U.

Factor de sensibilidad a la insulina: $1.800 / 44 = 40$ 1 U de insulina aspártica hará disminuir 40 mg la glucemia.

Caso práctico

- Paciente afecto de DM 1 y tratado con MDI a razón de I regular 10-12-10-0 U y NPH 0-0-0-22 U (dosis total de insulina con MDI: 54 U). Se decide instaurar tratamiento con ISCI.

Dosis total de insulina para ISCI: 44 U. Dosis LB: 22 U. Dosis B: 22 U.

- Cantidad CH en dieta: 20 raciones de 10 g.
- Ratio insulina /CH $22/20: 1,1$ U de insulina por ración de CH.**

Factor de sensibilidad a la insulina=1.800/44: 41 mg de glucemia que hace disminuir 1 U de insulina.

- Llega la hora de comer y va a tomar:
40 g de pan (2 r CH) más 200 g de patata (4 r de CH) y una naranja de 200 g (2 r de CH), por tanto, un total de 8 raciones de CH y considerando que la ratio insulina/CH es de 1,1, **deberá administrarse antes de comer 8,8 U.**
- Además, la glucemia previa a la ingesta es de 250 mg/dl, según los objetivos de control el valor tendría que estar en unos 100 mg/dl, para poder corregir esta diferencia se debe aplicar el factor de sensibilidad a la insulina, si éste es 41 **deberá añadirse a la dosis anterior (250-100) / 41= 4 U.**

Por tanto la dosis total de insulina será de unas 13 U.

Todos estos algoritmos que se han descrito en este capítulo son básicamente orientativos y deberán adaptarse a las características de cada paciente. Si tecnológi-

camente un tratamiento con ISCI es más complicado, esto no quiere decir que la forma de administrar la insulina también lo sea.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- Los programas de educación terapéutica para pacientes en terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) facilitan el inicio de un nuevo tratamiento.
- El cálculo de la línea basal, de los "bolus" y del factor de sensibilidad, dependerá de las necesidades y de las características del control glucémico de cada paciente.
- El cálculo de raciones de carbohidratos (CH) y la dosificación de la insulina utilizando la *ratio* de insulina/CH por los propios pacientes son de gran ayuda en la terapia con ISCI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143(6): 796-801.
2. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
3. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(7): 586-93.
4. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(3): 393-9.
5. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1079-87.
6. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgrad Med* 2002; 111(5): 69-77.
7. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 593-8.
8. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324(7339): 705.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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* 1993; (329): 977-82.
10. Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 579-82.
11. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(5): 338-52.
12. Tamborlane WV, Boland EA, Ahern JH. Insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15(6): 422-5.
13. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(11): 1779-84.
14. Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. *Proceedings from a workshop. Horm Res* 2002; 57 Suppl 1: 101-4.
15. Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin*. 3rd ed. San Diego, CA, Torrey Pines Press 2000.

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)

R. Barrio, E. Colino, M. López Capapé

Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Correspondencia:Raquel Barrio Castellanos
e-mail: rbarrio.hrc@salud.madrid.org**RESUMEN**

La administración de múltiples dosis de insulina es el tratamiento habitual de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), que se llevan utilizando tres décadas en el adulto, lo han sido menos en la edad pediátrica aunque, actualmente, cada vez un mayor número de niños y adolescentes en algunos países los vienen empleando. La ISCI nos acerca a lo que es la secreción fisiológica de insulina y permite la individualización de la dosis de una manera pormenorizada. Diversos estudios han demostrado que este tipo de terapia en la edad pediátrica permite obtener mejor control metabólico con disminución del riesgo de hipoglucemias graves y menor ganancia de peso. El tratamiento con ISCI en la edad pediátrica es seguro, eficaz y bien aceptado, tanto por los niños como por sus familiares.

Palabras Clave: Infusión subcutánea continua de insulina; Diabetes tipo 1; Niños; Adolescentes; Terapia con bomba de insulina.

ABSTRACT

Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus are usually treated with multiple daily insulin injections (MDI). Although continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been used extensively for several years in adult diabetic patients, it has been used less frequent in children and adolescents. But in the recent years, CSII is used more often in the pediatric age, specially in several countries. CSII enables patients with type 1 diabetes to get closer to physiological insulin secretion over 24 hours. This system allows individualization of the insulin dose. Unacceptable glycemic control in spite of MDI has been usually an indication for switching to CSII. Several studies have suggested that CSII in children and adolescents could provide better glycemic control, reduce the risk of severe hypoglycemia and led to lesser weight gain than MDI. CSII therapy in the pediatric age has been proved to be safe, effective and well accepted by children and adolescents with type 1 diabetes and also by their families.

Key Words: Continuous subcutaneous insulin infusion; Type 1 diabetes; Children; Adolescents; Insulin pump therapy.

Recibido: 12 de Enero 2005 / Aceptado: 20 de Enero 2005

Acrónimos: ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; DM1, diabetes tipo 1; MDI, múltiples dosis de insulina; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

INTRODUCCIÓN

Los resultados del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹ realizado, entre otras, en una población de adolescentes (14% de los pacientes), demostraron que también en este grupo de edad el buen control glucémico previene o retrasa la aparición y/o progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Estas complicaciones comienzan a desarrollarse en la edad pediátrica por lo que es necesario comenzar la terapia intensiva desde el inicio de la enfermedad²⁻⁵ pero hay que intentar minimizar los riesgos de este tipo de tratamiento como son el incremento de las hipoglucemias graves y el aumento de peso¹. Para conseguir estos objetivos se precisan modelos fisiológicos de tratamiento sustitutivo de insulina.

Actualmente, la forma más fisiológica de aporte de insulina son los dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El tratamiento con bombas de insulina no es nuevo ya que se viene utilizando desde finales de los años 70⁶, aunque haya sido en la última década cuando ha aumentado de forma significativa el número de pacientes, tanto niños como adultos, tratados con este tipo de terapia. En la actualidad el 8% de la población adulta con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en EE.UU. son tratados con ISCI⁷ y en el año 2001, más de 7.500 niños recibían este tipo de terapia en ese país⁸. En nuestro medio, la experiencia con este tratamiento en la edad pediátrica es escasa.

La ISCI, en comparación con el régimen de múltiples dosis de insulina (MDI), sólo necesita el aporte de un tipo de insulina de acción rápida (generalmente análogos rápidos de insulina) que, al administrarse en el mismo sitio de inyección durante 2-3 días, disminuye la variabilidad inherente a los distintos tipos de insulina y la secundaria al lugar de administración. Este tipo de terapia permite una mayor flexibilidad en el momento de la ingesta y un mejor control metabólico con dosis menores de insulina⁹, lo que ayuda a controlar el peso. También reduce el riesgo de hipoglucemias graves tanto diurnas como nocturnas^{8,10,11}, y facilita el control de la diabetes por el propio paciente.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios para verificar la seguridad y la eficacia del tratamiento con ISCI en pacientes pediátricos. En la mayoría de ellos se ha evidenciado una mejoría en el control metabólico, especialmente en los primeros meses de tratamiento^{12,13}. También, en la mayoría, se ha encontrado una disminución del número de hipoglucemias graves^{14,15}. El aumento de peso que se observó en estudios iniciales¹⁴ no se ha constatado posteriormente^{16,17}. Con ISCI en los pacientes puberales, las

necesidades de insulina son menores, mientras que se mantienen estables en los pacientes prepuberales¹⁸.

Los estudios más significativos realizados sobre la terapia con ISCI en pediatría, tanto en edad prepuberal como puberal, están recogidos en la Tabla I. En la mayoría de ellos se evidencia una mejoría en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin aumentar la incidencia de hipoglucemias¹⁷. Weinzimer¹⁶ observó en 65 niños menores de 7 años una disminución de la HbA1c en 0,4% y una reducción del 50% de las hipoglucemias graves. Resultados semejantes han sido encontrados por Litton¹⁹ en niños menores de 4 años tratados con ISCI; además, este grupo encuentra que disminuyó de manera significativa la necesidad del contacto telefónico de los padres con el equipo de diabetes.

Los avances técnicos, tanto en las bombas y como en los catéteres, entre otros aspectos, el contar con bombas más pequeñas, más fáciles de usar, más seguras, con memoria electrónica y con control remoto, han permitido ampliar su uso en la edad pediátrica. En la actualidad es muy útil la posibilidad de poder contar con múltiples perfiles basales y diferentes opciones de "bolus".

El uso de ISCI permite mayor flexibilidad de vida, ya que la ingesta puede ser retrasada u omitida y el contenido, variado. También se puede modificar la intensidad del ejercicio y el momento de la realización del mismo sin comprometer el control glucémico. La ISCI mejora el control del "fenómeno alba" al poder modificar la dosis de insulina basal a lo largo de la noche y también disminuye el riesgo, tanto de hipoglucemia nocturna¹¹, hipoglucemias inadvertidas e hipoglucemias graves, incluso en los menores de 6 años^{8,10}.

El tratamiento con ISCI puede utilizarse en todas las etapas de la edad pediátrica desde el periodo de recién nacido²⁰ en la diabetes neonatal, hasta la adolescencia avanzada. Durante el periodo prepuberal²¹, en los menores de 10 años, es necesaria la supervisión continua de un adulto, y en los casos en que esto no sea posible puede ser beneficioso el uso de bombas de insulina sólo durante la noche.

ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Las principales indicaciones para el tratamiento con ISCI en la edad pediátrica se recogen en la Tabla II. Es imprescindible contar con un equipo diabetológico con experiencia en este tipo de tratamiento con programas educativos específicos para el niño y para la familia y posibilidad de contacto las 24 horas del día. El paciente y la familia deben

TABLA I. Estudios sobre el tratamiento con ISCI realizados en población pediátrica

Estudio	Nº pacientes	Edad media	Duración de ISCI	HbA1c (%)	Hipoglucemias graves	Dosis insulina	IMC	Calidad de vida
Boland 1999 ¹³	24	13,8 años	12 meses	Disminuye 8,4 a 7,5%	Disminuyen	Disminuye	Aumenta	Mejora
Maniatis 2001 ¹⁴	56	17 años	12 meses	Disminuye 8,5 a 8,3%	Disminuyen	-	Aumenta	-
Conrad 2002 ¹⁷	65	11,5 años	6 meses	No cambios	No episodios	Disminuye en los puberales	-	-
Plotnick 2003 ¹²	95	12 años	48 meses	Disminuye inicial Estable posterior	Disminuyen	-	-	-
Weinzimer 2004 ¹⁵	65	4,5 años	3-48 meses	Disminuye 7,4 a 7,0%	Disminuyen	-	Disminuye	-
Di Meglio 2004 ¹⁶	20	3,8 años	6 meses	Disminuye 8,8 a 8,4%	No incremento	-	-	-
Liberatore 2004 ¹³	73	12,9 años	12 meses	Disminuye 8,3 a 7,5%	No incremento	Disminuye	Incrementa	-
Barrio 2004	17	14 años	12 meses	Disminuye 8,13 a 7,51%	Disminuye	Disminuye en los puberales	No cambios	Mejora

TABLA II. Principales indicaciones para el tratamiento con ISCI en la edad pediátrica

1. Inadecuado control de la diabetes (HbA1c > 7%).
2. "Fenómeno del alba" con hiperglucemia basal.
3. Marcada variabilidad en los niveles de glucemia.
4. Historia de hipoglucemias inadvertidas o graves.
5. Episodios repetidos de cetoacidosis diabética (diabetes inestable o *brittle diabetes*).
6. Necesidad de flexibilizar el estilo de vida.
7. Bajos requerimientos de insulina (< 20 U/día).
8. Embarazo o deseo de quedarse embarazada en una adolescente.

tener un amplio conocimiento sobre la diabetes (aspectos reflejados en la Tabla III).

El inicio del tratamiento con bomba se realiza de manera ambulatoria. Durante los tres días previos, los padres y el paciente reciben educación diabetológica específica en este tipo de terapia. La bomba de insulina se pone en el hospital de día y se vigila durante la mañana para comprobar que funciona normalmente, mientras se repasa todo lo enseñado. La 1ª semana se mantiene contacto telefónico diario y en la 2ª, se realiza una visita médica para ajustes. La siguiente consulta se lleva a cabo a los 15 días, y posteriormente cada dos meses, como en el resto de los pacientes con diabetes tipo 1. Es importante realizar una correcta asepsia en la zona de inserción del catéter.

Para programar la bomba se tienen en cuenta las necesidades de insulina las 2 semanas previas. En los adolescentes se disminuye la dosis total en un 20%, y se mantiene la misma dosis en el prepúber. En los primeros, se programa un 50-60% como insulina basal y un 40-50% como "bolus", en los niños prepuberales se administrará inicialmente un 50% como insulina basal y un 50% como "bolus" preprandiales.

Al inicio se programa una sola basal de insulina, y posteriormente se modifica según los controles glucémicos en ayunas, durante la noche y la glucemia pre-ingesta. En las 2-4 primeras semanas, hasta que se hayan encontrado las necesidades basales a lo largo del día, hay que evitar los suplementos entre comidas. El paciente se realizará controles de glucemia cada dos horas durante los primeros días; posteriormente, a medida que se vayan ajustando sus necesidades basales, el número de controles diarios serán pre y postprandiales y nocturnos.

TABLA III. Criterios de selección de candidatos a ISCI, incluyendo sus familias

1. Alto grado de motivación.
2. Capacidad de entender y usar la infusora.
3. Conocimientos suficientes sobre diabetes. Educación terapéutica adecuada.
4. Monitorización frecuente y anotación de las glucemias.
5. Tener una personalidad estable.
6. No tener infecciones cutáneas o alergias de contacto.
7. En los menores de 10 años, que haya un adulto responsable con ellos de manera permanente.

Si el paciente tiene “fenómeno del alba” se aumenta el aporte de insulina en 0,1-0,3 U/h, una a dos horas antes de que éste ocurra. Hay diferencias en cuanto a las necesidades de insulina, tanto totales como basales, según la edad. Los preescolares precisan dosis totales de insulina inferiores a las del resto de la edad pediátrica (ajustadas al peso), es decir, son más insulín-sensibles. Además, también en esta edad tienen unas necesidades basales menores con un aporte más alto entre 19:00-24:00 horas y menor entre las 3:00-6:00 horas de la madrugada^{18,22}, mientras que en los pacientes puberales, además de precisar niveles altos de insulina en el periodo del atardecer, tienen unas necesidades incrementadas entre las 3:00-8:00 horas¹⁸ debido a la presencia del “fenómeno del alba”.

Los bolus preprandiales se calculan según el *índice insulina / ración de hidrato de carbono* y teniendo en cuenta la glucemia preingesta. En caso de hiperglucemia hay que añadir un “bolus” corrector utilizando el índice de sensibilidad. La eficacia se valora según las glucemias a las dos horas post-ingesta que deben ser inferiores a 140 mg/dl.

El *índice de sensibilidad* (= 1.800/dosis total de insulina al día) indica cuánto disminuye la glucemia una unidad de análogo de insulina de acción rápida. Este índice se utiliza para corregir hiperglucemias. Siempre hay que tener en cuenta la dosis de insulina administrada hasta 3 horas antes y descontar la cantidad de insulina del “bolus” previo, que puede permanecer activo.

En la educación específica que deben recibir previa a la instauración de este tipo de terapia hay que hacer hincapié en cómo actuar ante la existencia de cetosis. Se debe cambiar el catéter cada 2-3 días, o cuando la glucemia sea > de 300 mg/dl con cetonemia > de 0,6 mmol/l y que no responda a la administración de un “bolus” corrector, o

bien, ante cualquier signo de infección de la zona de inserción.

EFECTOS ADVERSOS

Entre las desventajas del uso de la ISCI podríamos apuntar el incremento de peso. Este hecho, que fue evidenciado en los primeros estudios, no se ha encontrado en los más recientes. Raile y cols.⁹ en un estudio prospectivo realizado en 12 adolescentes, observaron que los pacientes tratados con ISCI recibían menor cantidad de insulina y el número de comidas al día era menor sin incremento del peso. Un factor positivo con el uso de ISCI es que, con este tipo de tratamiento, se necesita con menor frecuencia administrar suplementos de hidratos de carbono por presentar un menor número de hipoglucemias, lo que permite disminuir el aporte calórico.

Otro de los riesgos referidos ha sido el incremento de episodios de cetoacidosis. Si la bomba falla y no se detecta precozmente, se “cae” en cetosis de manera más rápida debido a que no existe un depósito de insulina en el tejido celular subcutáneo. Un meta-análisis realizado en 1993 por Wang y cols.²³, encontró que la cetoacidosis es más frecuente en la terapia con bomba que en la terapia convencional, sin embargo, estudios posteriores han demostrado que este riesgo se reduce a medida que aumenta la experiencia del equipo diabetológico y de los pacientes²⁴. En los últimos años se ha demostrado que el uso de ISCI no incrementa el riesgo de hipoglucemias graves^{12,14,16}.

Otro de los riesgos con esta terapia es el de la infección en la zona de inyección. Este riesgo se minimiza con medidas de asepsia al realizar el cambio del catéter y al no prolongar su uso más de 2-3 días.

La aceptación de este tipo de terapia es, en general, buena. El estudio de Slijper²⁵ demostró que los niños recién diagnosticados de diabetes tipo 1 y tratados con ISCI se quejaban menos de las restricciones impuestas por su diabetes que los que eran tratados con métodos convencionales.

Un aspecto importante a tener en cuenta cuando no mejora el control metabólico es valorar el número de “bolus” pre-ingesta que omiten algunos pacientes, sobre todo en los adolescentes. Burdick y cols.²⁶ en 48 niños con una edad media de 15,3 años, encuentran una correlación significativa entre los niveles de HbA1c y el número de “bolus” omitidos antes de la ingesta.

EXPERIENCIA DEL GRUPO EN TERAPIA ISCI

Actualmente, 28 niños y adolescentes son tratados con ISCI en nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica. En una valo-

ración reciente de 17 pacientes con más de un año de tratamiento objetivamos una disminución de la HbA1c en un 0,6% a los tres meses del inicio, que se mantuvo al año de tratamiento. También evidenciamos una disminución de la incidencia de hipoglucemias graves de $0,47 \pm 1,23$ episodios por año a $0,06 \pm 0,24$.

La disminución de la dosis de insulina ha sido de un 15% en pacientes puberales, y sin cambios en los prepuberales. No hemos observado variaciones en el IMC. Los pacientes nos han referido haber mejorado su calidad de vida fundamentalmente gracias a la flexibilidad horaria que les ofrece el tratamiento con ISCI.

En conclusión, el tratamiento con ISCI puede ser una excelente alternativa terapéutica para el niño y adolescente con DM1 pues permite un mejor ajuste de la dosis de insulina y una mejor respuesta a los cambios metabólicos característicos de este grupo de edad. Facilita la flexibilidad de vida permitiendo cambios en el horario de

comidas y una mejor adaptación al tipo de vida, de los adolescentes. Y, finalmente, permite conseguir un mejor control metabólico con disminución del riesgo de hipoglucemia, lo que es muy importante, sobre todo en el niño más pequeño.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) representa una alternativa al tratamiento con múltiples dosis de insulina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.
- La ISCI permite alcanzar una mayor flexibilidad de vida y disminuye el riesgo de hipoglucemias graves en este grupo de edad.
- Este tratamiento debe realizarse en centros hospitalarios acreditados y con cobertura asistencial de 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Lorenz R. The problem with intensive therapy. *Diabetes Care* 1998; 21: 2021-122.
3. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 686-93.
4. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 955-62.
5. Donaghue K, Fairchild J, Craig M, Chan A, Hing S, Cutler L, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
6. Pickup JC, Keen H, Parsons J, Alberti K. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br J Med* 1978; 1: 204-7.
7. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
8. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 69-77.
9. Raile R, Noelle V, Landgraf R, Aschwarz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *J of Pediatr End & Metab* 2002; 15: 607-12.
10. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P. Remission of severe hypoglycemia incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion. *Arch Pediatr* 1996; 3: 969-76.
11. Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanot P. Use of insulin pump therapy at night time only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 579-82.
12. Plotnick L, Clark L, Brancati F, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
13. Liberatore R Jr, Perlman K, Buccino J, Artiles-Sisk A, Daneman D. Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 223-6.
14. Boland E, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
15. Maniatis A, Klingensmith G, Slover R, Mowry C, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
16. Weinzimer S, Ahern J, Doyle E, Vincent M, Dziura J, Steffen A, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601-5.
17. DiMeglio L, Pottorff T, Boyd S, France L, Fineberg N, Eugster E. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380-4.
18. Conrad S, McGrath M, Gitelman S. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235-40.

19. Litton R, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-95.
20. Celona-Jacobs N, Weinzimer SA, Rearson M, Hartz D, Katz L, Murphy K. Insulin therapy in children: a cautionary tale. *Diabetes* 2001; S2: A67.
21. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vicent M, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10-5.
22. DiMaglio LA, Boyd SR, Pottorff TM, Cleveland JL, Fineberg N, Eugster EA. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 865-70.
23. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-9.
24. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher L, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: Now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 338-52.
25. Slijper F, DeBeaufort C, Bruining GJ, De Visser JJ, Aarsen RS, Kicken DA, et al. Psychological impact of continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy in non-selected newly diagnosed insulin dependent (type 1) diabetic children: evaluation after 2 years of therapy. *Diabetes & Metab* 1990; 16: 273-77.
26. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 221-4.

**volver sumario**

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)F.J. Ampudia-Blasco¹, M. Parramón²**Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar**

¹Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ²Asuntos Científicos. Abbott Diabetes Care

Correspondencia:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. e-mail: francisco.j.ampudia@uv.es

RESUMEN

La monitorización de los cuerpos cetónicos es, junto a la glucemia, de gran importancia en el tratamiento de la diabetes, especialmente de la diabetes tipo 1. La medición de cuerpos cetónicos es necesaria cuando concurren enfermedades intercurrentes o situaciones de estrés, en la hiperglucemia, embarazo o cuando aparecen síntomas de cetoacidosis. En particular, los pacientes diabéticos tipo 1 en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) tienen un mayor riesgo de cetoacidosis. Una interrupción en el suministro de insulina con ISCI se asocia a una rápida alteración del metabolismo, debido al escaso depósito de insulina existente en el tejido subcutáneo. La monitorización de la cetonuria tiene poco valor para el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis. Las tiras reactivas de cetonuria detectan sólo acetoacetato pero no β -hidroxibutirato (BHB), el cuerpo cetónico predominante en la cetoacidosis. Además, en la fase de resolución de la cetoacidosis la cetonuria se mantiene incluso elevada mucho tiempo después del descenso de la cetonemia. La cuantificación de BHB con un dispositivo de autodiagnóstico, en 30 segundos, tiene una mayor sensibilidad y permite un diagnóstico más precoz de la cetosis que la cetonuria. Las ventajas asociadas a la determinación de la cetonemia capilar pueden ser relevantes para los pacientes en

ABSTRACT

Monitoring of ketone bodies besides of glycemia is important in diabetes care, especially in type 1 diabetes. Ketone testing is recommended during acute intercurrent illness or stress, when blood glucose levels are consistently elevated, during pregnancy or when symptoms of ketoacidosis are present. Type 1 diabetic patients under continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) have, particularly, an increased risk of diabetic ketoacidosis. A short interruption of insulin infusion in CSII is associated with a rapid metabolic deterioration, probably due to a limited insulin depot in the subcutaneous tissue. Urine ketone tests are not reliable for diagnosing and/or monitoring treatment of ketoacidosis. Urine ketone tests detect only acetoacetate but not β -hydroxybutyrate (BHB), the major ketone body in diabetic ketoacidosis. Furthermore, in the recovering phase of diabetic ketoacidosis ketone bodies are still detectable in urine even long after blood ketone concentrations have fallen. Quantification of BHB directly by means of a 30-second hand-held blood ketone meter has a higher sensitivity and provides an earlier diagnosis of ketosis than ketonuria. The advantages related to blood ketone testing may be particularly relevant in patients under CSII therapy. In the clinical practice, BHB values ≥ 0.5 mmol/l in the presence of unexpected hyperglycemia or 3 h after catheter change are indicative of ketosis and, if not corrected, even impending risk of diabetic ketoacidosis. Isolated hyperglycemia without elevated blood ketone values (i.e. values of BHB < 0.5 mmol/l) is not associated with incipient ketosis. In conclusion, capillary blood ketone testing is an important adjunct to the prevention and treat-

Recibido: 18 de Enero 2005 / Aceptado: 27 de Enero 2005

Acronimos: ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; MDI, múltiples dosis de insulina; BHB, β -hidroxibutirato; LP, insulina lispro; IRH, insulina regular humana.

terapia con ISCI. En la práctica clínica, valores de BHB $\geq 0,5$ mmol/l en presencia de hiperglucemia ó 3 horas después del cambio de catéter, son indicativos de cetosis y, en caso de no ser corregidos, de riesgo de cetoacidosis. La hiperglucemia aislada sin cetonemia elevada (valores de BHB $< 0,5$ mmol/l) no se asocia a cetosis. En conclusión, la determinación de cetonemia capilar es un complemento importante en la prevención y tratamiento de la cetoacidosis diabética, especialmente en pacientes diabéticos tipo 1 con ISCI.

Palabras Clave: Cetonemia capilar; β -hidroxibutirato; Infusión subcutánea continua de insulina; Bomba de insulina; Diabetes tipo 1.

INTRODUCCIÓN

La terapia con infusión continua subcutánea de insulina (ISCI) puede ser considerada como una alternativa a la terapia con múltiples dosis de insulina (MDI) en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 que no consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos con MDI¹. La ISCI combina de forma independiente una liberación basal continua de insulina con la administración de bolus adicionales de insulina antes de las comidas y en respuesta a valores elevados de glucemia². Esta dualidad en la administración de insulina permite conseguir la mayor flexibilidad de la terapia insulínica en el paciente diabético³, especialmente en relación con los horarios de ingesta, viajes, etc. Sin embargo, esta terapia puede resultar poco apropiada en algunos casos debido a las mayores exigencias en el control de la diabetes⁴.

La ausencia de un depósito de insulina subcutáneo en la terapia con ISCI puede predisponer a la cetosis y/o cetoacidosis en la diabetes tipo 1². En estos pacientes, la interrupción del suministro de insulina conduce, en tan sólo unas horas, a la hiperglucemia y a la cetosis⁵. Por ello, resulta especialmente importante proporcionar a estos pacientes en tratamiento con ISCI una educación terapéutica apropiada y establecer algoritmos de actuación frente a situaciones de cetosis.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA CON ISCI

La cetoacidosis diabética es una situación clínica que requiere atención médica inmediata. La cetoacidosis diabética es una causa importante de mortalidad y morbilidad en la diabetes. La incidencia de cetoacidosis diabética es de 4,6-13,4 casos por 1.000 personas-año en Estados Unidos⁶. Esta complicación es más frecuente en niños, mujeres y en pacientes en tratamiento con ISCI.

En comparación con las MDI, el tratamiento con ISCI se ha asociado a un mayor riesgo de cetoacidosis diabética en

ment of diabetic ketoacidosis, especially in type 1 diabetic patients under CSII.

Key Words: Capillary ketonemia; β -hydroxybutyrate; Continuous subcutaneous insulin infusion; Pump therapy; Type 1 diabetes.

la diabetes tipo 1⁷. En el citado metaanálisis, el riesgo de cetoacidosis diabética con ISCI fue casi 7 veces mayor que con MDI (relación *odds*, 7,20 vs 1,13, respectivamente)⁷. Sin embargo, en otra revisión más reciente, se refiere tan sólo un incremento de las cetoacidosis diabéticas hasta 1993, año de la publicación del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)⁸. A partir de esta fecha, los estudios comparativos sobre la frecuencia de cetoacidosis diabética con ambas terapias no son concluyentes⁸.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS PRODUCIDOS POR SITUACIONES DE CETOSIS / CETOACIDOSIS

Cualquier enfermedad intercurrente puede inducir hiperglucemia y cetosis en los pacientes con diabetes tipo 1. En una situación estresante (infección, traumatismo, cirugía), se produce una liberación masiva de hormonas contrarreguladoras, como adrenalina y noradrenalina, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento. Las hormonas contrarreguladoras aumentan la producción hepática de glucosa, disminuyen la utilización periférica de la glucosa y estimulan la producción de cuerpos cetónicos (cetogénesis). Si esta alteración metabólica inducida por el estrés se ve favorecida, además, por la deficiencia absoluta o relativa de insulina, tal como puede ocurrir cuando se produce una interrupción en el suministro de insulina en el tratamiento con ISCI, el riesgo de cetosis es aún mayor.

La interrupción deliberada del suministro de insulina en la ISCI produce hiperglucemia, elevación de β -hidroxibutirato (BHB) y de ácidos grasos libres, junto a una disminución brusca de los niveles circulantes de insulina plasmática^{9,10}. Se han publicado diversos estudios que comparan la respuesta metabólica del organismo frente a una interrupción experimental de la ISCI con insulina lispro (LP) o con insulina regular humana (IRH). Aunque algunos trabajos sugieren un deterioro metabólico más precoz con la interrupción brusca de la insulina lispro frente a la insulina regu-

lar humana⁹⁻¹¹, otros no encuentran diferencias significativas en la respuesta endocrinológica entre pacientes tratados con LP o IRH¹². Sin embargo, estos trabajos coinciden en destacar que LP es una insulina más eficaz en el tratamiento de las alteraciones metabólicas asociadas a la cetosis, tal como ocurre por la interrupción en el suministro de insulina en pacientes con terapia ISCI^{11,12}.

MONITORIZACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos son productos del metabolismo de las grasas. Se sintetizan en el hígado como fuente alternativa de energía cuando existe un déficit absoluto o relativo de insulina que impide la utilización de la glucosa de forma efectiva. Los cuerpos cetónicos conocidos son la acetona, el acetoacetato y el BHB, siendo estos 2 últimos los que habitualmente se usan para la detección clínica. La existencia de niveles elevados de cuerpos cetónicos en el organismo puede indicar cetosis o cetoacidosis.

En condiciones normales, los cuerpos cetónicos están presentes en la orina a concentraciones muy bajas. En caso de ayuno, ejercicio físico prolongado o durante el embarazo se producen elevaciones discretas de los niveles de cuerpos cetónicos. En las mujeres embarazadas, la cetonuria puede ser positiva hasta en el 30% de las muestras de la primera orina de la mañana¹³.

Las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) del 2004 aconsejan la determinación de cuerpos cetónicos en los pacientes diabéticos en el caso de enfermedad intercurrente o estrés, cuando existe hiperglucemia mantenida (> 300 mg/dl), durante el embarazo y en presencia de síntomas de cetoacidosis, como náuseas, vómitos o dolor abdominal¹⁴.

Determinación de la cetonuria - Limitaciones

Los tests disponibles para la determinación de la cetonuria se basan en la reacción del nitroprusiato. En presencia de acetoacetato, la tira reactiva que contiene nitroprusiato sódico cambia de color (color púrpura), siendo la intensidad del mismo proporcional al contenido de este cuerpo cetónico en la orina. Aunque sigue siendo el método más utilizado para la monitorización de cuadros de cetosis / cetoacidosis, este método presenta algunos problemas. Se han comunicado resultados falsos positivos en presencia de sustancias que contengan grupos sulfidrilos, como el captopril, la N-acetilcisteína, el dimercaprol y la penicilamina. También se han detectado falsos negativos cuando las tiras se hallan expuestas al aire durante tiempo prolongado o en

caso de orinas acidificadas, como se produce con la ingesta de grandes cantidades de ácido ascórbico¹³.

Normalmente, las concentraciones de BHB y de acetoacetato en plasma son equimolares (1:1). En la cetoacidosis diabética esta proporción cambia hasta más de 6:1 por el aumento de la concentración de BHB¹³. Sin embargo, la reacción del nitroprusiato no detecta BHB, aun cuando es el cuerpo cetónico predominante en la cetoacidosis diabética. Además, la administración de insulina durante la cetoacidosis diabética favorece la conversión de BHB a acetoacetato, dándose la circunstancia de que, a pesar de la reducción de la hiperglucemia y de la hiperketonemia (BHB), se produce inicialmente un incremento paradójico de cetonuria (acetoacetato)¹⁵. Por todas estas consideraciones, la ADA destaca que la determinación semicuantitativa de cuerpos cetónicos en orina (acetoacetato) es poco precisa para el diagnóstico y el seguimiento de cuadros de cetoacidosis diabética¹⁴.

Determinación de la cetonemia capilar - Ventajas

Además de la determinación de la cetonemia plasmática en el laboratorio, recientemente ha sido posible la cuantificación de BHB en sangre capilar utilizando medidores similares a los glucómetros empleados para la glucemia capilar. Los sistemas Optium® y Optium Xceed®, de Abbott, permiten evaluar, además de la glucemia capilar, la concentración de BHB a partir de una pequeña muestra de sangre (5 µl) y en 30 segundos. El rango de detección es de 0-6 mmol/l. Esta tira reactiva específica para BHB contiene la enzima β-hidroxiacetato deshidrogenasa. Esta enzima interviene en la oxidación de BHB en acetoacetato produciendo, junto con un complejo cofactor-mediador, una corriente eléctrica proporcional a la concentración de BHB¹⁶. Este sistema es de gran fiabilidad y produce resultados comparables al método de referencia del laboratorio¹⁶.

La determinación de la cetonemia capilar ha demostrado ser de gran utilidad en la práctica clínica, tanto en la cetoacidosis diabética como en el seguimiento ambulatorio de pacientes con diabetes^{17,18}. En el estudio de Wallace y cols.¹⁷ se describe que valores superiores a 3 mmol/l son indicativos de cetoacidosis y requieren consulta médica urgente. Además, sugieren que el ritmo de descenso de los niveles de BHB también puede ser utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento en la cetoacidosis diabética, debiendo descender aproximadamente 1 mmol/l por hora¹⁷. En caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl), la gravedad de la situación clínica y el protocolo de actuación dependerán de los niveles de cetonemia capilar, tal como se resume en la Tabla I.

TABLA I. Recomendaciones para la interpretación del test de la cetonemia capilar en la diabetes tipo 1*

<i>β</i> -hidroxiburato	Valoración	Recomendación
0 - 0,4 mmol/l	No cetosis	Dosis correctora de insulina, si precisa
0,5 - 0,9 mmol/l	Sospecha de cetosis	Repetir glucemia y cetonemia en 1 hora Considerar pauta de cetosis
1,0 - 2,9 mmol/l	Cetosis establecida	Pauta de cetosis
≥ 3,0 mmol/l	Riesgo de cetoacidosis	Ayuda médica urgente

*En caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl). Modificado de Wallace et al.¹⁷.

Debe sospecharse una situación de cetosis a partir niveles de BHB de 0,5 mmol/l¹⁹. En este caso, resulta recomendable repetir una nueva determinación de cetonemia capilar 1 hora después y, si el valor es > 1 mmol/l, se considera confirmado el diagnóstico¹⁹.

En consecuencia, la ADA sugiere que la determinación cuantitativa de la cetonemia capilar constituye la opción recomendable a utilizar en la monitorización de la respuesta frente a la cetosis/cetoacidosis¹⁴. Las ventajas de la determinación de la cetonemia capilar frente a la determinación de la cetonuria se resumen en la Tabla II.

Ventajas de la cetonemia capilar para pacientes en terapia ISCI

En pacientes en tratamiento con ISCI, la cetonemia capilar es de gran utilidad para el diagnóstico de situaciones de cetosis. En un estudio reciente, Guerci y cols.¹¹ observaron el papel de la determinación de la cetonemia capilar después de la interrupción del suministro de insulina en la terapia con ISCI. Se evaluaron de forma comparativa, durante 5 horas, la cetonemia plasmática, la cetonemia capilar y la cetonuria en un grupo de 18 pacientes con diabetes tipo 1. La presencia de cetosis fue definida con valores de cetonemia capilar ≥ 0,5 mmol/l o de cetonuria ≥ 4 mmol/l (moderada).

Tanto la cetonemia capilar como la cetonemia plasmática se elevaron significativamente 1 hora después de la interrupción en el suministro de insulina. El perfil cinético de la cetonemia capilar fue similar al de la cetonemia plasmática ($r = 0,94$, $p < 0,0001$), aunque el incremento de la cetonemia capilar fue de menor magnitud (Figura 1)¹¹.

En caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl), este estudio demuestra que la cetonemia capilar es más sensible que la cetonuria en la detección de la cetosis (80,4 vs 63,0%, respectivamente)¹¹. Adicionalmente, la situación de cetosis fue diagnosticada más precozmente con la cetonemia capilar (más de 60 minutos antes) que con la cetonuria¹¹. También

TABLA II. Comparación de características de cetonuria vs cetonemia capilar

Parámetro	Cetonuria (acetoacetato)	Cetonemia capilar (BHB)
Cuantificación	Semicuantitativa	Cuantitativa
Sensibilidad diagnóstica	+	+++
Detección precoz de cetosis/cetoacidosis	+	+++
Monitorización de tratamiento de cetosis/cetoacidosis	+	+++
Falsos positivos / negativos	Sí	No
Cumplimiento por el paciente	++	+++

+ limitada, ++ aceptable, +++ excelente.

la resolución de la cetosis fue detectada antes con la determinación cuantitativa de BHB que con la cetonuria (87 vs 113 minutos)¹¹.

Después de la interrupción experimental del suministro de insulina en pacientes con ISCI, el aumento de los cuerpos cetónicos se produce en paralelo con la elevación de la glucemia plasmática (Figura 1). Sin embargo, se ha comunicado que el incremento de BHB en la cetosis es más precoz incluso que el incremento de la glucemia plasmática (30 minutos antes)²⁰. Estos datos confirman que la determinación de la cetonemia capilar es de gran valor en situaciones de cetosis en la diabetes tipo 1, especialmente en pacientes en tratamiento con ISCI.

En un estudio realizado en nuestro Centro²¹, se evaluaron de forma aleatorizada y secuencial, siguiendo un diseño cruzado, 3 tipos de catéter de teflón (Soft-Set® 9 mm, Quick-Set® 9 mm, y Quick-Set® 6 mm, Medtronic MiniMed, Northridge, USA), durante un periodo de utilización de 4 días. La glucemia y cetonemia capilar se analizaron con medidores Optium® (MediSense, Abbott Laboratories, Abingdon,

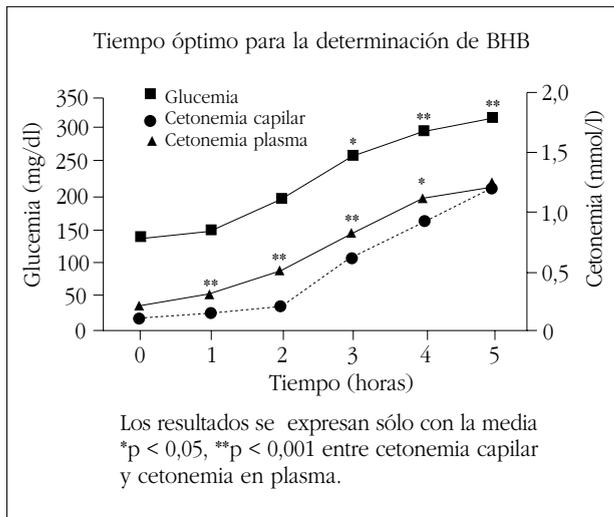


Figura 1. Perfil de glucemia, cetonemia capilar y cetonemia plasmática después de la interrupción del suministro de insulina con ISCI (5 horas). Basado en Guerci et al.^{10,11}.

UK). Fueron considerados significativos de cetosis valores de BHB $\geq 0,5$ mmol/l, indicativos de cetosis moderada, valores de BHB $\geq 1,0$ mmol/l y de cetosis grave, valores de BHB $\geq 3,0$ mmol/l. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes catéteres estudiados en la glucemia capilar y cetonemia capilar, total y en ayunas. Sin embargo, la mitad de los pacientes presentaron algún valor de cetonemia capilar $\geq 0,5$ mmol/l ($n = 3$, cetonemia capilar $0,9 \pm 0,2$ mmol/l) con hiperglucemia asociada (288 ± 93 mg/dl). Estos episodios de cetosis fueron resueltos por los propios pacientes mediante el cambio de catéter y la administración de dosis suplementarias de insulina.

En conclusión, los estudios comentados sugieren que la determinación dual de glucemia capilar y cetonemia capilar son esenciales para evaluar el suministro adecuado de insulina en pacientes diabéticos tipo 1 en terapia con ISCI, tanto en condiciones extremas de experimentación como en la vida diaria.

PREVENCIÓN DE CETOSIS / CETOACIDOSIS EN EL TRATAMIENTO CON ISCI

En pacientes con MDI, se calcula que hasta el 50% de las admisiones en los hospitales por cetoacidosis podrían prevenirse con una educación terapéutica apropiada⁶. Diversos problemas técnicos asociados al empleo de infusoras de insulina pueden ocasionar un fallo en el suministro de insulina y predisponer al paciente a situaciones de cetosis: desconexiones prolongadas, oclusiones del catéter por torsión del mismo en el momento de la inserción, oclusiones de

catéter por precipitación de la insulina en el extremo del mismo (raro) o fallo mecánico en la liberación de insulina por la infusora (raro). En consecuencia, los pacientes en tratamiento con ISCI deben recibir un adiestramiento específico en la prevención y en el tratamiento de la cetosis. Este adiestramiento debe incluir una monitorización frecuente de la glucemia y de los cuerpos cetónicos, la administración de dosis suplementarias de insulina de acción rápida, la ingesta abundante de líquidos y una dieta apropiada para estas situaciones (dieta de cetosis, Anexo 1).

El momento del cambio del catéter, que debe ser realizado periódicamente por el paciente cada 3-4 días, constituye una situación especial de riesgo. En caso de una inserción defectuosa del catéter se va a producir una deficiencia absoluta/relativa de insulina. Esta situación producirá un aumento de los cuerpos cetónicos en el organismo. La determinación de los cuerpos cetónicos se convierte de esta manera en una señal de alerta fundamental ante una situación potencialmente grave. En los pacientes con ISCI, en nuestro Centro recomendamos la determinación cuantitativa de BHB frente a la determinación semicuantitativa de la cetonuria. Recientemente, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha autorizado la financiación de las tiras de BHB para pacientes con diabetes tipo 1 y terapia con ISCI (ORDEN Ministerio de Sanidad y Consumo 710/2004, de 12 de marzo). La dispensación de las tiras de BHB, al igual que el resto de material fungible para los usuarios de esta terapia, debe realizarse en los centros hospitalarios.

Dentro del proceso de adiestramiento en el tratamiento con ISCI, los pacientes son instruidos específicamente en la utilización de medidor de glucemia y cetonemia capilar tanto en la detección como en la corrección de situaciones de hiperglucemia y cetosis. En nuestro Centro hemos desarrollado 2 algoritmos originales para ser utilizados por los pacientes en situaciones de hiperglucemia no esperada en un control rutinario o después de un cambio de catéter (Figuras 2 y 3). En caso de sospecha de disfunción del catéter, es conveniente esperar al menos 3 horas después de la sustitución del mismo para detectar niveles de BHB $\geq 0,5$ mmol/l (Figura 1). Estas nuevas directrices deben ser de utilidad tanto para pacientes en terapia con ISCI como para los profesionales sanitarios responsables, dado que permiten reforzar de forma decisiva la seguridad de esta modalidad de terapia insulínica.

En conclusión, la determinación de la cetonemia capilar en la diabetes tipo 1 permite identificar situaciones de ries-

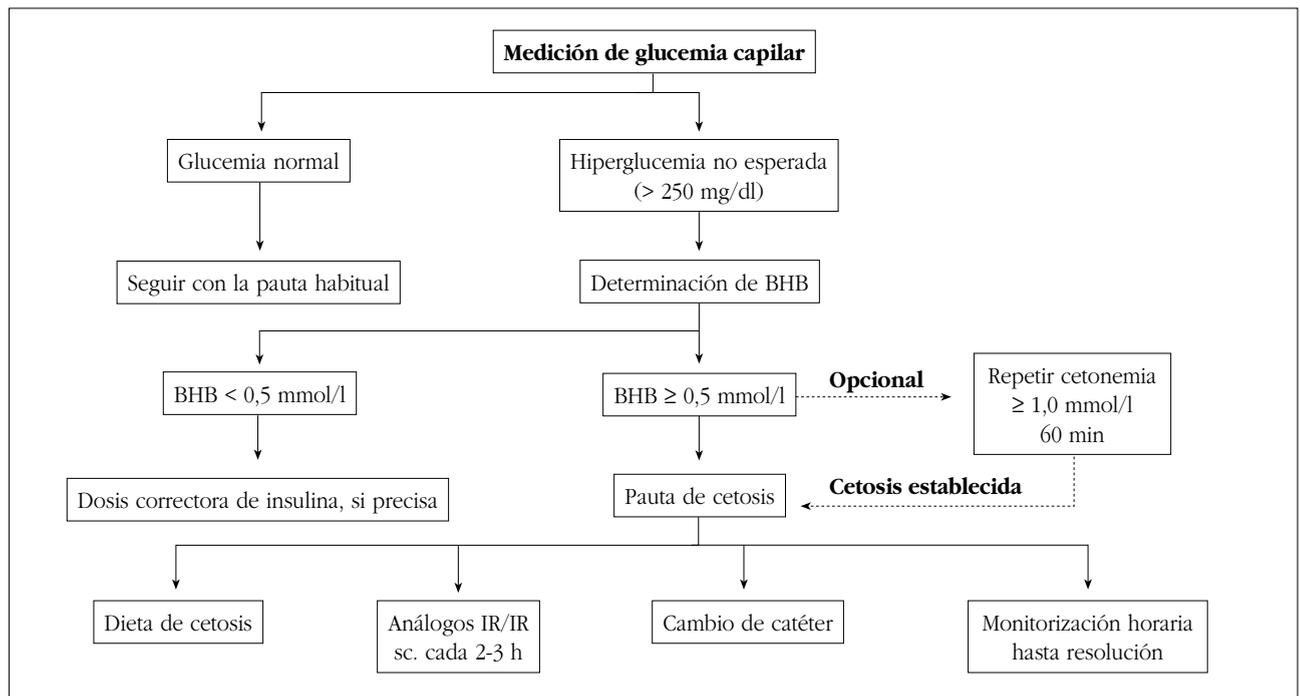


Figura 2. Algoritmo de actuación para pacientes con terapia ISCI frente a una hiperglucemia no esperada en un control rutinario*.

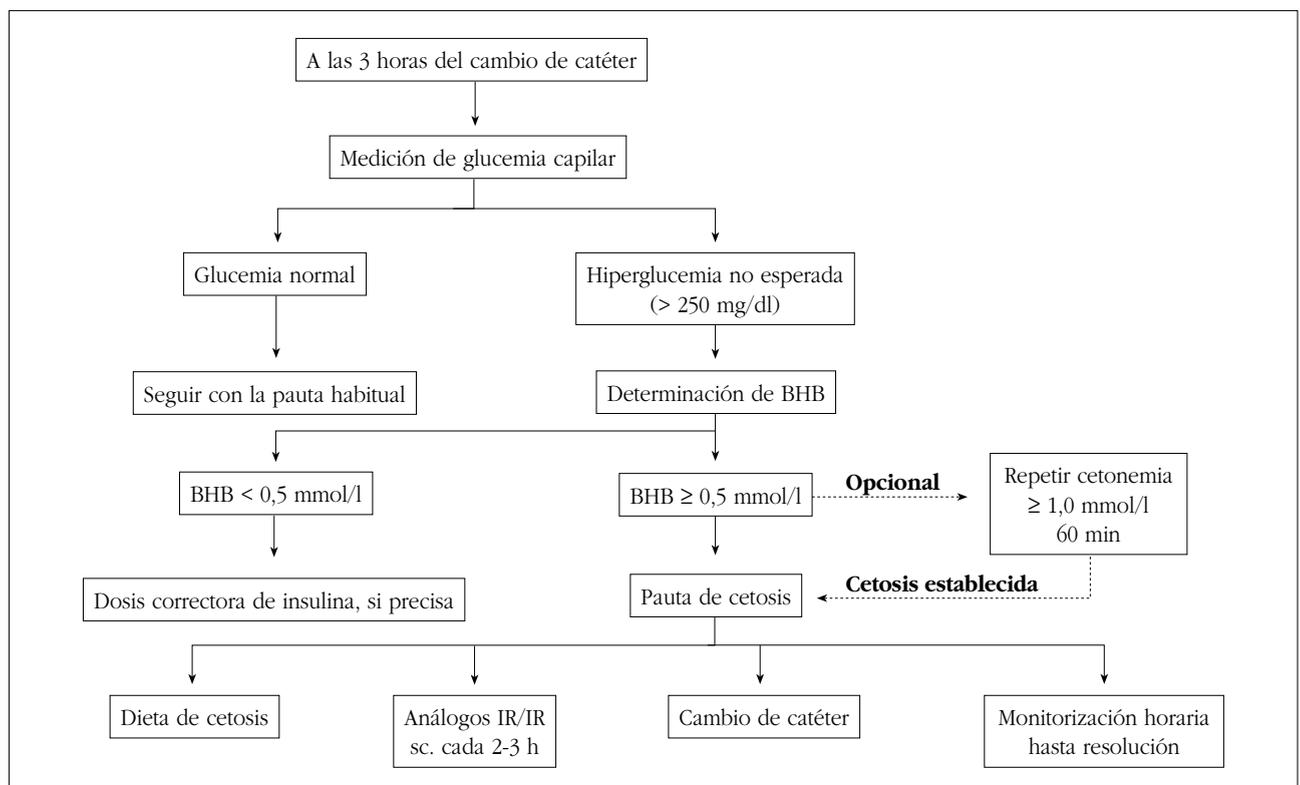


Figura 3. Algoritmo de actuación para pacientes con terapia ISCI frente a una hiperglucemia no esperada después del cambio de catéter*.
 *La pauta de cetosis incluye de forma conjunta: iniciar la dieta de cetosis (ver Anexo 1), administración de análogos de insulina (preferible) o IRH mediante pen o jeringuilla (0,1 U/kg cada 2 h hasta resolución de cetosis), cambio de catéter y monitorización horaria de glucemia y cetonemia capilar, durante las 3-4 primeras horas o hasta la resolución de la cetosis (cetonemia capilar < 0,5 mmol/l). *Ambos algoritmos son originales y han sido desarrollados por el Dr. F. Javier Ampudia-Blasco, responsable de la Clínica de Bombas de Insulina en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

go de cetosis/cetoacidosis, y es un complemento valioso para la monitorización de la respuesta al tratamiento en estas circunstancias. En pacientes en terapia con ISCI, la cuantificación directa de la cetonemia capilar permite reconocer precozmente situaciones de hiperglucemia complicada con cetosis. Esta información puede resultar esencial para evitar la progresión de la cetosis hacia la cetoacidosis, situación que puede presentarse en estos pacientes en pocas horas después de la interrupción del suministro de insulina.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento más sincero por su entusiasmo y entrega a los pacientes en tratamiento con ISCI del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en la diabetes tipo 1 conlleva un riesgo potencial mayor de cetosis y cetoacidosis.
- La cetonuria tiene poco valor para el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis.
- En pacientes con ISCI, la cuantificación directa de la cetonemia capilar permite reconocer precozmente situaciones de hiperglucemia complicada con cetosis.

ANEXO 1. Dieta de cetosis*

Tiempo (horas)	Suplemento nutricional
0	200 ml de leche con 3 galletas tipo "María"
2	200 ml de zumo de naranja natural
4	Una taza de consomé o té claro con 3 galletas tipo "María"
6	200 ml de zumo de naranja natural
8	200 ml de leche con 3 galletas tipo "María"
10	200 ml de zumo de naranja natural
12	Una taza de consomé o té claro con 3 galletas tipo "María"
14	200 ml de zumo de naranja natural
16	200 ml de leche con 3 galletas tipo "María"

Composición de la dieta de cetosis

- Energía: 1.200 kcal
- H. de carbono: 200 g
- Proteínas: 30 g
- Grasas: 30 g
- Volumen: 1.800 ml

*En caso de resolución de la situación de cetosis (cetonemia capilar < 0,5 mmol/l), puede iniciarse de nuevo la dieta normal. En casos de diarreas o vómitos, iniciar las tomas con infusiones (manzanilla, té, etc.), y seguir con el orden de la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S110.
2. Ampudia FJ. Optimización del tratamiento insulínico en la diabetes. Perspectivas actuales de la infusión subcutánea continua de insulina. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma SL, 2000.
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-7.
4. Martín Vaquero P, Fernández Martínez A, Pallardo LF. Bombas de insulina. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(1): 26-30.
5. Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, Luyckx AS, Lefebvre PJ. A 6-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion: 1. Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia* 1983; 24(5): 314-8.
6. Laffel L. Sick-day management. *End Metab Clin North Am* 2000; 29(4): 707-723.
7. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 17: 919-28.
8. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1079-87.
9. Pein M, Hinselmann C, Pfützner A, Dreyer M. Catheter disconnection in type I-diabetic patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. *Diabetologia* 1996; 39: A223 Abstract.
10. Guerci B, Meyer L, Salle A, Charrie A, Dousset B, Ziegler O, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2673-8.
11. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1137-41.
12. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 817-21.
13. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1761-73.
14. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S91-S93.

15. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring of diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 1999; 15: 412-26.
16. Byrne HA, Tieszen KL, Hollis S, Dorman TL, New JP. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care* 2004; 23(4): 500-3.
17. Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabet Med* 2001; 18: 640-5.
18. Martín Vaquero P, de Ibarra LS, Gaspar R, Obesso A, Sáinz M, Parramón M, et al. Recent onset type 1 diabetes mellitus treated on an outpatient basis. Evolution of glycemia, ketonemia and ketonuria during the first three days. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (Suppl. 3): 559.
19. Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, Heinze H, Schulze J. Clinical significance of the beta-hydroxybutyrate measurement for detection of diabetic ketoacidosis in insulin pump therapy. *Diabetes* 2003; 52: A98 Abstract.
20. Federici MO, Akwi JA, Canonico V, Cellerno R, Ferolla P, Timi A, et al. Clinical evaluation of an hand-held meter for self monitoring of blood 3beta-hydroxybutyrate (3BOH) during interruption of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in type 1 diabetics. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl. 2): A310.
21. Sanz J, Ampudia-Blasco FJ, Gabaldón MJ, Catalá M, Parramón M. La seguridad de los catéteres de teflón en el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina: estudio comparativo usando la medición de la cetonemia capilar en diabéticos tipo 1. *Av Diabetol* 2004; 20 (Suppl. 1): 14.



volver sumario

F. Carral San Laureano¹, M.J.Ballesta García²,
M. Aguilar Diosdado¹, J. Ortego Rojo¹,
I. Torres Barea¹, A. García Valero¹,
I. Gavilán Villarejo¹, I. Doménech Cienfuegos¹,
L. Escobar Jiménez¹

Evaluación de la calidad asistencial en pacientes con diabetes tipo 2 del Área Sanitaria Cádiz-San Fernando

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

²Distrito de Salud de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda

Correspondencia:

Dr. Florentino Carral San Laureano. Servicio de Endocrinología. Hospital Puerta del Mar. C/ Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. e-mail: florencarral@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la calidad de la prestación de atención sanitaria al paciente con diabetes tipo 2 en un área básica de salud.

Pacientes y métodos: Estudio observacional descriptivo de una muestra de 517 pacientes con diabetes tipo 2 conocida (intervalo de confianza 95%, nivel de riesgo alfa 0,05) atendidos en Atención Primaria y Endocrinología del área básica de salud Cádiz-San Fernando (228.000 habitantes). Se evalúa la calidad de la atención sanitaria aplicando los criterios de calidad propuestos por el Grupo Europeo de la Federación Internacional de Diabetes.

Resultados: Se estudian 517 pacientes con diabetes tipo 2 de $63,4 \pm 12$ años de edad media (59,4% mujeres) y $9,7 \pm 8$ años de evolución conocida de la diabetes. A pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA: 58%, dislipemia 53%, obesidad: 40%, tabaquismo activo: 19%) y complicaciones crónicas de la diabetes (retinopatía 29%, nefropatía: 20%). El grado de cumplimiento en la realización de autoanálisis de glucemia capilar (35%), exploración anual de los pies (44%), determinación anual de albuminuria (47%) y de un perfil lipídico completo (51%) y participación en actividades educativas (53%) fue insuficiente. Sin embargo, el porcentaje de determinación anual de hemoglobina glicosilada fue aceptable (81%).

Conclusiones: Los pacientes con diabetes tipo 2 del área Cádiz-San Fernando presentan una elevada prevalencia de comorbilidades y complicaciones crónicas, evidenciándose la necesidad de mejora en el cumplimiento de las recomendaciones básicas para el cuidado y control de la enfermedad.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2; Calidad Asistencial; Control Metabólico; Complicaciones.

ABSTRACT

Objective: The objective of our study was to evaluate the quality of health care in patients with type 2 in a health care area.

Patients and methods: Observational descriptive study of a sample of 517 type 2 diabetes patients (confidence interval at 95% and sensibility at 5%) attended by Primary Care and Endocrinology of a Cádiz-San Fernando health care area (228,000 inhabitants). The quality of health care was evaluated applying the Guidelines of Diabetes Care of European Diabetes Policy Group of International Diabetes Federation.

Results: A total of 517 patients with type 2 diabetes, with a mean age of 63.4 ± 12 years (59.4% women) and a mean period of disease evolution of 9.7 ± 8 years were assessed. Despite of great prevalence of cardiovascular risk factors (58% hypertension, 53% dislipemia, 40% obesity, 19% smoker) and chronic diabetes complications (29% retinopathy, 20% nephropathy), it was observed inadequate percentages in self-monitoring of blood glucose (35%), foot examination (44%) and yearly measure of urinary albumin excretion (47%) and blood lipid profile (51%) and patient education programme participation (53%). However, it was observed an adequate percentage of patients with at least one glycated haemoglobin determination at year (81%).

Conclusion: Type 2 diabetes patients of Cádiz-San Fernando health care area present a great prevalence of comorbidities and chronic diabetes complications. It is necessary to improve the implementation of diabetes basic care recommendations and control of illness.

Key Words: Type 2 Diabetes; Quality of Care; Metabolic Control; Complications.

La diabetes tipo 2 constituye hoy en día uno de los principales problemas sociosanitarios a nivel mundial, previniéndose que en un futuro próximo su magnitud sea mucho mayor¹. Su elevada prevalencia, asociación frecuente a otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la predisposición al desarrollo de complicaciones tardías, hacen que esta enfermedad tenga un efecto devastador a medio y largo plazo, tanto sobre las personas que la padecen, aumentando notablemente su morbimortalidad y deteriorando su calidad de vida², como sobre los sistemas de salud, incrementando significativamente los costes económicos directos e indirectos asociados³⁻⁵.

Debido a la importancia sanitaria de la diabetes, diversos organismos y conferencias específicas han planteado la necesidad de establecer sistemas de evaluación y mejora continua en su atención⁶⁻⁸. En este sentido, bajo los auspicios de la OMS Europa y la Federación Internacional de Diabetes, se publicó en 1990 la Declaración de St. Vincent, que proponía impulsar acciones y programas dirigidos a la prevención y control de la diabetes y sus complicaciones, así como el establecimiento de sistemas de monitorización que permitiesen asegurar la calidad de la prestación de atención sanitaria al paciente con diabetes. Con posterioridad, el Grupo Europeo de Política sobre Diabetes de la IDF⁷ propone las principales directrices a seguir para la vigilancia clínica y la medición de la calidad de la asistencia a las personas con diabetes. A pesar de tales iniciativas, en nuestro país son escasos los grupos que han comunicado resultados en este sentido⁸⁻¹⁴. Además, la mayoría de estos trabajos evalúan exclusivamente a pacientes atendidos en un único centro sanitario o en un mismo nivel asistencial (Atención Primaria o especializada), no considerando, aquellos pacientes con diabetes en seguimiento por otros centros sanitarios del área y/o por otros niveles de atención. Por estos motivos, el objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la calidad de la prestación de atención sanitaria al paciente con diabetes tipo 2 en un amplio grupo de pacientes atendidos en atención primaria y especializada del área sanitaria Cádiz-San Fernando.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo en el área sanitaria Cádiz-San Fernando (228.000 habitantes) donde la población objeto de estudio fueron los pacientes con diabetes tipo 2 conocida que fueron atendidos en alguno de los 7 Centros de Salud del área y las Consultas de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar, de Cádiz, desde enero a diciembre de 1999. Asu-

miendo una prevalencia poblacional de diabetes tipo 2 conocida del 3,8%, se calculó un tamaño muestral necesario de 368 pacientes (nivel de confianza del 95%, nivel de riesgo alfa de 0,05), el cual fue incrementado en un 40% (517 pacientes) para poder establecer comparaciones entre niveles asistenciales. La selección muestral en atención primaria (334 pacientes) fue realizada mediante muestreo aleatorio, estratificado y proporcional al número de habitantes atendidos por cada centro de salud, mientras que en atención especializada (254 pacientes) el muestreo fue aleatorio y proporcional al número de pacientes con diabetes tipo 2 atendidos. Se consideró que un paciente pertenecía al grupo de atención especializada si durante el año de estudio realizó al menos una visita al endocrinólogo.

En todos los pacientes se recopilaron datos sociodemográficos, clínicos, analíticos, exploraciones complementarias, tratamientos realizados, presencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad) y complicaciones crónicas (vasculopatía coronaria, cerebral o periférica, neuropatía, retinopatía y nefropatía diabética). Se consideró tabaquismo activo a todo aquel paciente que hubiese fumado diariamente al menos un cigarrillo en el último mes. Se identificaron como pacientes hipertensos aquellos que presentaban al menos dos valores iguales o superiores a 140 mmHg de tensión arterial sistólica y/o 90 mmHg de tensión arterial diastólica o por la toma de tratamiento hipotensor. Se consideró con dislipemia a aquellos pacientes con hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dl, LDL-c > 160 mg/dl o HDL-c < 35 mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 200 mg/dl), hiperlipemia combinada (presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) o toma de tratamiento hipolipemiante. La presencia de obesidad fue definida por un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², clasificándose a los pacientes según las recomendaciones del consenso de la SEEDO 2000¹⁵. La vasculopatía coronaria se definió por la existencia de antecedentes de angor, infarto agudo de miocardio u otras formas clínicas de isquemia cardiaca aguda o subaguda. La vasculopatía cerebral fue definida por el antecedente de focalidad neurológica deficitaria correspondiente a un territorio vascular definido, de instauración fulminante, aguda o subaguda, secundaria a fenómenos isquémicos o hemorrágicos. La vasculopatía periférica fue definida por la presencia de clínica de claudicación intermitente o dolor de reposo en miembros inferiores asociado a pulsos de miembros inferiores disminuidos o abolidos o por el antecedente de gangrena, ulceración, amputación o ciru-

TABLA I. Indicadores de calidad en los procesos de atención de los pacientes con diabetes tipo 2

	<i>% de pacientes (IC 95%)</i>		
	<i>Atención Primaria</i>	<i>Atención Especializada</i>	<i>Total</i>
Determinación anual de HbA _{1c}	72 (67-77)	98 (96-100)*	81 (78-84)
Determinación anual de lípidos**	64 (59-69)*	25 (19-31)	51 (47-55)
Determinación anual de albuminuria	33 (28-38)	71 (65-77)*	47 (43-51)
Medición de la tensión arterial en consultas	70 (65-75)*	60 (53-67)	67 (63-71)
Medición del peso en consultas	43 (38-48)	74 (68-80)*	54 (50-58)
Exploración de los pies	41 (36-46)	48 (41-55)	44 (40-48)
Exploración de fondo de ojo	55 (50-60)	71 (65-77)*	61 (57-65)
Autoanálisis de glucemia capilar	25 (20-30)	54 (47-61)*	35 (31-39)
Participación en actividades educativas	60 (55-65)*	40 (33-47)	53 (49-57)
Encuestas sobre el consumo de tabaco	71 (66-76)*	43 (36-50)	61 (57-65)

*p < 0,01 con respecto al otro grupo de atención; **Colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos.

gía de revascularización de extremidades inferiores. Se consideró que un paciente presentaba neuropatía diabética si refería dolor, pérdida de sensibilidad y/o fuerza muscular en extremidades inferiores, de predominio bilateral, simétrico, distal y sensorial de instauración lenta y progresiva. La retinopatía diabética se consideró ante una exploración de fondo de ojo, realizada por un oftalmólogo, compatible con alguna de las fases de la enfermedad (retinopatía de fondo, preproliferativa, proliferativa o ceguera). La nefropatía diabética se definió por la presencia de, en al menos 2 determinaciones, albuminuria > 30 mg/día (excluyendo otras causas de deterioro renal), considerándose insuficiencia renal a partir de un nivel de creatinina superior a 2 mg/dl. Por último, se calculó el nivel medio de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en el año de estudio, incluyéndose a los pacientes en tres grupos excluyentes de control metabólico: bajo riesgo (HbA_{1c} < 6,5%), riesgo arterial (HbA_{1c}: 6,5-7,5%) y riesgo microvascular (HbA_{1c} > 7,5%).

La medición de la calidad de la prestación de la atención sanitaria al paciente con diabetes tipo 2 fue realizada siguiendo las directrices del Grupo Europeo de Política sobre Diabetes⁷. De esta forma, los distintos parámetros asistenciales, clínicos y analíticos, fueron incluidos en algunos de los siguientes subgrupos: indicadores de proceso de atención, indicadores de resultados intermedios e indicadores de resultados finales. Se valoró el grado de cumplimentación en cada caso y las diferencias existentes entre los distintos grupos asistenciales.

La tabulación y el análisis de los datos se realizaron usando el programa SPSS versión 8.0 para Windows. Las varia-

bles cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), utilizándose para las comparaciones entre grupos la prueba de la t de Student o la ANOVA (análisis de la varianza). Las variables cualitativas se expresaron mediante sus frecuencias (absoluta y relativa), realizándose las comparaciones entre grupos mediante la prueba de Chi cuadrado. La significación estadística se consideró en todos los casos para valores de p < 0,05.

RESULTADOS

Se estudian 517 pacientes con diabetes tipo 2 de $63,4 \pm 12$ años de edad media (59,4% mujeres) y $9,7 \pm 8$ años de evolución conocida de la enfermedad. Los 334 pacientes en seguimiento por atención primaria eran de mayor edad que los 183 pacientes en seguimiento por atención especializada ($65 \pm 12,7$ frente a $60,4 \pm 10,2$ años; p < 0,01), si bien en atención especializada el porcentaje de mujeres (66,5% frente a 55,5%; p < 0,01) y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fueron superiores ($12,1 \pm 9$ frente a $8,4 \pm 6,9$ años de evolución; p < 0,01). Con respecto al tipo de tratamiento, el 17% realizaban exclusivamente dieta, el 46% agentes orales (el 60% de ellos con metformina), el 27% tratamiento insulínico y el restante 10% tratamiento combinado de insulina y agentes orales.

Como se observa en la Tabla I, en el global de la muestra evaluada el grado de cumplimiento en la realización de la exploración de los pies, autoanálisis de glucemia capilar, participación en actividades educativas y determinación anual de albuminuria y de un perfil lipídico completo (colesterol

TABLA II. Indicadores de calidad en resultados intermedios en los pacientes con diabetes tipo 2

	% de pacientes (IC 95%)		
	Atención Primaria	Atención Especializada	Total
Grado de control metabólico			
HbA _{1c} < 6,5%	44 (39-49)*	37 (30-44)	42 (38-46)
HbA _{1c} 6,5 - 7,5%	26 (21-31)	19 (13-25)	25 (21-29)
HbA _{1c} > 7,5%	30 (25-35)	43 (36-50)*	33 (29-37)
Hipertensión arterial	58 (53-63)	59 (52-66)	58 (54-62)
Dislipemia (cualquier tipo)	45 (40-50)	66 (59-73)*	53 (49-57)
Hipercolesterolemia	25 (20-30)	42 (35-49)*	31(27-35)
Hipertrigliceridemia	4 (2-6)	9 (5-13)	6 (4-8)
Hiperlipemia combinada	16 (12-20)	15 (10-25)	16 (13-19)
IMC (kg/m ²)			
IMC < 18,5 (peso insuficiente)	1 (0-2)	0	1 (0-2)
IMC 18,5-24,9 (normopeso)	18 (14-22)	18 (12-24)	18 (15-21)
IMC 25-29,9 (sobrepeso)	46 (41-51)*	31 (24-38)	41 (37-44)
IMC ≥ 30 (obesidad)	35 (30-40)	51 (44-58)*	40 (36-44)
Tabaco			
No fuma	35 (30-40)	56 (49-63)	42 (38-46)
Exfumador	39 (34-44)	39 (32-46)	39 (35-43)
Fumador activo	25 (20-30)*	5 (2-8)	19 (15-23)

*p < 0,01 con respecto al otro grupo de atención.

total, LDL-c, HDL-c y triglicéridos) fue insuficiente. Por otro lado, los pacientes atendidos en atención especializada presentan significativamente mejores niveles de cumplimentación en la determinación anual de hemoglobina glicosilada, albuminuria, medición de peso, realización de fondo de ojo y autoanálisis de glucemia capilar. De manera contraria, los porcentajes de cumplimentación en la determinación anual de un perfil lipídico completo, medición de la tensión arterial, participación en actividades educativas y realización de encuesta de tabaco son significativamente superiores en el subgrupo de pacientes seguidos por atención primaria.

A pesar de las diferencias existentes en los porcentajes de determinación de HbA_{1c} entre grupos asistenciales (72% en atención primaria y 98% en atención especializada; p < 0,01), no se observaron diferencias significativas en sus valores promedio (HbA_{1c}: 7,2 ± 1,5% frente a 7,2 ± 1,8% en los subgrupos de atención primaria y especializada). Sin embargo, se observa una mayor proporción de pacientes atendidos en atención primaria con niveles de HbA_{1c} < 6,5% y una mayor proporción de pacientes en el subgrupo de atención especializada con valores de HbA_{1c} > 7,5% (Tabla II). Adicionalmente, los pacientes en seguimiento por atención especializada pre-

sentan con mayor frecuencia dislipemia (cualquier tipo), hipercolesterolemia y obesidad que los pacientes en seguimiento por atención primaria, si bien en este último grupo el porcentaje de fumadores en activo es significativamente superior. Es interesante destacar que el 16% de los pacientes hipertensos y el 56% de los pacientes con criterios de dislipemia no tomaban tratamiento hipotensor o hipolipemiente, respectivamente. Con respecto a la presencia de complicaciones crónicas (Tabla III), se observa que un elevado porcentaje de pacientes presentan retinopatía o nefropatía conocida (29 y 20%, respectivamente), siendo inferior el porcentaje de pacientes con neuropatía diabética o con complicaciones macrovasculares. Los pacientes en seguimiento por endocrinología presentan una mayor prevalencia de complicaciones que los pacientes de atención primaria (61 frente a 46%; p < 0,001), probablemente en relación con el mayor tiempo de evolución de diabetes (12,1 ± 9 frente a 8,4 ± 6,9 años; p < 0,01) y la mayor prevalencia de factores de riesgo (Tabla III).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio ofrecen una importante información tanto sobre las características clínicas de los

TABLA III. Indicadores de calidad en los resultados finales de los pacientes con diabetes tipo 2

	% de pacientes (IC 95%)		
	Atención Primaria	Atención Especializada	Total
Retinopatía diabética	25 (20-30)	36 (29-43)*	29 (25-34)
No proliferativa	14 (10-18)	13 (8-18)	14 (11-17)
Proliferativa sin ceguera	8,9 (7-11)	19,2 (16-23)*	12,3 (10-18)
Ceguera	2,1 (0,5-3,6)	3,8 (1-5,6)*	2,7 (1,3-4,1)
Nefropatía diabética	15 (11-19)	28 (21-35)*	20 (17-23)
Insuficiencia renal	1,8 (0,4-3,2)*	0,5 (0-1,5)	1,4 (0,4-2,4)
Neuropatía diabética	12,2 (8,7-15,7)	20,3 (14,5-25,8)*	15,1 (12-18,2)
Vasculopatía coronaria	13,1 (9,5-16,7)	19,8 (14-25,6)	15,5 (12,4-18,6)
Vasculopatía cerebral	13,1 (9,5-16,7)*	9,3 (5,1-13,5)	11,8 (9-14,6)
Vasculopatía periférica	15,9 (12-19,8)	17,5 (12-23)	16,4 (13,2-19,6)

*p < 0,01 con respecto al otro grupo de atención.

pacientes con diabetes tipo 2 de un área sanitaria del sur de Andalucía como de la calidad de la prestación sanitaria que estos pacientes reciben. La primera conclusión del trabajo es la confirmación de la elevada prevalencia de factores de riesgo vascular y complicaciones crónicas que presentan la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2. En este sentido, el 60% de los pacientes estudiados presentaban dos o más factores de riesgo vascular adicionales a la diabetes, dato similar al comunicado por otros autores nacionales¹². Además, al considerar exclusivamente a pacientes sin antecedentes de eventos cardiovasculares (n = 379) y utilizando las tablas de riesgo de Framingham por categorías, observamos que el 60% de los varones y el 40% de las mujeres presentaban un riesgo de padecer un evento cardiovascular superior al 20% en los siguientes 10 años. Por otro lado, el 52% de los pacientes presentaba algún tipo de complicación crónica asociada a la diabetes (40% complicaciones microvasculares, 33% macrovasculares y 21% ambos tipos de complicaciones), si bien este dato probablemente infraestima la prevalencia real ya que el diseño del estudio no fue encaminado específicamente a la identificación de complicaciones crónicas. En este sentido, en el año de estudio nuestro grupo no utilizaba aún el índice tobillo-brazo, prueba utilizada ampliamente en la actualidad como cribado de vasculopatía periférica en el paciente con diabetes. Si bien las diferencias metodológicas con otros estudios nacionales no permiten establecer comparaciones del todo fiables, debemos destacar que nuestros datos se encuentran en consonancia con los descritos en otras regiones. Así, se ha comunicado en pacientes con diabetes tipo 2

una prevalencia de cardiopatía isquémica del 9,4 al 21,2%^{12,14}, vasculopatía cerebral del 6 al 11,8 %^{11,16} y vasculopatía periférica del 5,5 al 27%^{11,14}.

El segundo aspecto destacable del trabajo es derivado de la identificación de notables deficiencias asistenciales, fundamentalmente en el cribado de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes (exploración del pie: 44%, excreción urinaria de albúmina: 47% y estudio de fondo de ojo: 61%), si bien nuestros resultados son similares a los comunicados recientemente por otros grupos de endocrinólogos⁹ y médicos de atención primaria⁸. En este sentido, el Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS)¹² evaluó recientemente diversos indicadores de calidad en una muestra de 2.000 pacientes con diabetes atendidos en 65 centros de Cataluña, concluyendo que, aunque existía un buen cumplimiento en la detección del colesterol total (83%) y de HbA_{1c} (72%), se objetivaban inadecuados niveles de determinación de HDL-colesterol (30%) y microalbuminuria (34%), así como en la exploración de los pies (47%) y realización de exploración de fondo de ojo (55%). Por otro lado, en nuestro estudio, consideramos que el porcentaje de pacientes con autoanálisis de glucemia capilar domiciliario es insuficiente (35% de total y 89% de los pacientes en tratamiento insulínico), lo cual confirma los bajos resultados comunicados por otros autores^{12,14,17}. En este sentido, recientemente nuestro grupo comunicó que el 17,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento insulínico reconocía no utilizar nunca el reflectómetro, ni de manera autónoma ni en su Centro de

Salud¹⁷, dato que contrasta con las directrices del Grupo Europeo de Política sobre Diabetes en las que se recomienda realizar de 1 a 4 controles de glucemia capilar al día⁷.

Con respecto al grado de control metabólico, observamos un valor promedio de HbA_{1c} del 7,2%, destacando que el 33% de los pacientes presentaban niveles de HbA_{1c} superiores al 7,5%. Nuestros resultados son similares a los comunicados previamente en nuestra área para pacientes hospitalizados¹⁷ y en otras poblaciones nacionales^{9-11,18,19}. Así, diferentes trabajos describen un nivel medio de HbA_{1c} entre 7,25 y 8,3%^{10,11,18} en Atención Primaria y entre 7,49 y 8,04%^{9,19} en Atención Especializada. De todas formas, la falta de estandarización en las téc-

nicas de medición y los valores de referencia de HbA_{1c}, por un lado, y la no homogeneidad de los grupos comparados, por otro, impiden sacar conclusiones evidentes al respecto del mejor control metabólico descrito en los pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en nuestra área sanitaria.

En conclusión, la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes con diabetes tipo 2 evaluados es inadecuada, observándose la necesidad de mejora en la identificación y seguimiento de las complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes, control de comorbilidades e implementación de la automonitorización de glucemia capilar ambulatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Carral F, Oliveira G, Ramos I, García L, Failde I, Aguilar M. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en un hospital de tercer nivel. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47: 24-8.
3. American Diabetes Association: Economic costs of Diabetes in the United States in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26: 917-32.
4. Oliveira G, Olvera P, Carral F, González-Romero S, Aguilar M, Sorriquer F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient cost among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care* 2004; 27: 1904-9.
5. Carral F, Oliveira G, Salas J, García L, Sillero A, Aguilar M. Care resource utilization and direct cost incurred by people with diabetes in a Spanish Hospital. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 56: 27-34.
6. Diabetes Care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabetologia* 1990; 10 (Suppl): 143-4.
7. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-30.
8. Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención primaria de Salud (GEDAPS). Diabetes mellitus tipo II en atención primaria. Situación actual y propuestas de intervenciones. *Atención Primaria* 1995; 14: 67-73.
9. Villar G, Goicolea I, García Y, Vicente MA, Vázquez JA. Evolución en la calidad de la asistencia especializada en la diabetes. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 15-21.
10. Sender MJ, Vernet M, Larrosa P, Tor E, Foz M. Características socio-demográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. *Atención Primaria* 2002; 29: 474-80.
11. Goicolea I, Mancha A, Pérez B, Villar G, Ugarte E, Vázquez JA. Prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes de un área sanitaria de Vizcaya. *Endocrinología* 1996; 43: 337-41.
12. Fernández de Mendiola J, Iza A, Lasa I, Ibáñez F, Aguirrezabala JR, Aizpuru M. Evaluación de la población diabética tipo II atendida en un equipo de atención primaria. *Atención Primaria* 1996; 17: 432-8.
13. Mundet X, Carmona F, Gussinyer P, Tapia I, García I, Farrús M. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Evolución tras 5 años de seguimiento. *Atención Primaria* 2000; 25: 405-11.
14. Zafra JA, Méndez JP, Novalbos JP. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. *Atención Primaria* 2000; 25: 29-43.
15. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2.000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica* 2000; 115: 587-97.
16. Lara N, Franch J, Morató J, Egido A, Puig J, Castillejo J. La dislipemia en la diabetes tipo II. ¿Un factor de riesgo para la macroangiopatía? *Atención Primaria* 1996; 18: 17-24.
17. Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Doménech I, Ortego J, Gavilán I. Características clínicas y grado de control metabólico de pacientes hospitalizados con diabetes. *Avances en Diabetología* 2002; 18: 33-9.
18. González-Clemente JM. Diabetes mellitus no insulino-dependiente: Cuidados en un área de Barcelona. *Medicina Clínica* 1997; 108: 91-7.
19. Sanabria MC, Novials A, Ariño B, Badia X, Rodríguez J. Estudio epidemiológico sobre el control de la glucemia en pacientes con DM1 y DM2 y su relación con la presencia de hipoglucemias. *Estudio EPICON. Avances en Diabetología* 2004; 20 (Suppl 1): 24.

Diabetes mellitus tipo 2: papel de los depósitos de amiloide

Dra. Anna Novials Sardà

Directora del Instituto de Diabetes. Fundación Sardà Farriol. Barcelona



Anna Novials Sardà se licenció en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona en el año 1979. Realizó posteriormente la especialidad de Endocrinología y Nutrición en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en el marco del programa MIR (1980-84). Los años siguientes se dedicó a la investigación clínica en el área de diabetes, en el servicio de Endocrinología del Hospital Clínico de Barcelona, donde realizó su tesis doctoral dirigida al estudio del efecto deletéreo de la glucosa sobre la función beta pancreática, aportando datos a la bibliografía científica sobre la teoría de la glucotoxicidad. En el año 1990 siguió su formación post-doctoral en el Departamento de Bioquímica (Addenbrooke's Hospital) de la Universidad de Oxford, donde se inició en las técnicas más relevantes de la biología molecular para aplicarlas al conocimiento de los defectos moleculares de la diabetes tipo 2. A partir del 1992 se incorpora como investigadora asociada al grupo de diabetes experimental del Hospital Clínico de Barcelona, donde desarrolla su línea principal de trabajo sobre el papel de la amilina en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2 y que da lugar a diversas publicaciones en revistas internacionales. En el año 1998 se incorpora a la dirección médica del Instituto de Diabetes de la Fundación Sardà Farriol, donde puede desarrollar una práctica médico-asistencial y compaginarla con el impulso y la promoción de nuevas líneas de investigación dirigidas al conocimiento y tratamiento de la diabetes. En definitiva, su proyecto actual es el de consolidar un grupo de excelencia biomédica en el área de la diabetes.

El interés por comprender los mecanismos moleculares responsables del fallo de la función beta-pancreática en la diabetes del tipo 2 surgió a raíz de diversos resultados clínicos de mi grupo¹. En base a la hipótesis de la glucotoxicidad, que consideraba que los niveles de glucemia elevados producían un efecto tóxico tanto sobre la célula beta como sobre las células diana periféricas, nuestros resultados iniciales demostraron que, después de mantener a los pacientes diabéticos en normoglicemia mediante las técnicas de clamp normoglicémico / hiperinsulinémico, la alteración típica de la primera fase de secreción de insulina se recuperaba en casi el 50% de los pacientes testados. Este hecho daba lugar a interpretar que la hiperglicemia es tóxica para la célula beta, y que tal efecto en parte se recupera tras un período de estricta normoglicemia. Dicha investigación nos despertó el interés por conocer de una forma más profunda, algunos de los defectos moleculares de la célula beta-pancreática que conllevan a la diabetes tipo 2 de manera que orientamos nuestro estudio a esclarecer el posible papel etiopatogenico del péptido pancreático amilina.

La relevancia de los depósitos de amiloide localizados en el páncreas de los pacientes con diabetes, se puso en evidencia a partir del descubrimiento del IAPP (*islet amyloid*

polypeptide) también denominado amilina, a finales de la década de los años 80 por el grupo de A. Clark y J. Cooper en la Universidad de Oxford. La amilina fue identificada como el principal componente de los acúmulos de material amiloide pancreático, descritos en las necropsias de los pacientes afectados de diabetes del tipo 2 (DM2). Su descubrimiento ha dado lugar a numerosas líneas de investigación, orientadas a establecer por un lado su posible papel etiopatogénico en la DM2 y por otro su papel fisiológico como hormona reguladora, junto a la insulina, del metabolismo de los hidratos de carbono. El enigma se plantea ante la existencia de un péptido que se localiza y se secreta juntamente con la insulina, que incluso presenta acciones fisiológicas que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, pero que en un momento determinado, ya sea por alteraciones en la propia síntesis, en el procesamiento o en su secreción, da lugar al desarrollo de acúmulos intra y extra celulares con la consiguiente apoptosis y muerte celular.

Los factores determinantes del acúmulo de amiloide en el páncreas, a partir de la formación de precipitados insolubles de amilina (fibrillas), proceso que se conoce como amiloidogénesis no son del todo conocidos. Parece ser que los aminoácidos de la secuencia 26-29 son determinantes para la for-

mación de fibrillas en la especie humana, en los monos y en los felinos. Únicamente dichas especies presentan depósitos de amiloide relacionados con el desarrollo de la diabetes. Se barajan diversas hipótesis para explicar los mecanismos bioquímicos y/o moleculares que predisponen a la amilina a formar fibrillas. Entre las más destacadas podemos considerar: a) factores ambientales intracelulares como glicación y/o lipoxidación del péptido; b) procesamiento aberrante de la prohormona o pro-amilina. Existen algunas evidencias de que la disfunción de la célula beta puede provocar una alteración del procesamiento de la amilina, que conduce a su precipitación y acúmulo en el espacio pericapilar, donde se une al lecho de la membrana basal, formado por una malla de heparan sulfato y glucosaminoglicanos; c) hiper-expresión génica y aumento de la concentración intracelular de la amilina. Nuestra línea de investigación avala dicha hipótesis. No obstante, no se ha descrito hasta el momento una correlación directa en humanos, entre un aumento de los niveles circulantes de amilina y la intolerancia a la glucosa, a pesar de que insulina y amilina parecen ser regulados de una forma coordinada en términos de expresión génica y de respuesta secretora²⁻⁶; d) determinantes genéticos. También existen datos de alteraciones genéticas en distintas poblaciones. Se han descrito mutaciones en diversas regiones del gen de la amilina. Las más relevantes son la S20G, localizada en el exon 3 de la región codificante y descrita con una elevada prevalencia (4,1%) en población japonesa con DM2 y la -132 G/A, localizada en la región promotora del gen y descrita por nuestro grupo⁷. Iniciamos el screening del gen de la amilina en población diabética y en población control, consiguiendo identificar la primera mutación en la región promotora de dicho gen en un

9% de la población diabética. Los resultados sobre el estudio funcional de dicha mutación, mediante técnicas moleculares de transcripción genética, nos aportaron datos a favor de que dicha mutación incrementa la transcripción del gen, siendo amplificado dicho efecto a través del tratamiento con corticoides⁸. La relación entre amiloide, diabetes, resistencia a la insulina y disfunción de la célula beta, es muy difícil de establecer *in vivo*, ya que no existen marcadores clínicos que puedan cuantificar el proceso, en parte, debido a que las biopsias pancreáticas son hasta el momento éticamente inaceptables.

A lo largo de estos últimos años hemos intentado responder a algunas de las preguntas que nos habíamos propuesto como, por ejemplo, que la hiperglucemia aparte de ser tóxica para la célula beta provoca una hiperexpresión del gen de la amilina, lo que condiciona la formación de los depósitos de amiloide. Parecía claro que, a la pregunta de si la amilina es causa o consecuencia de la diabetes, la respuesta era la consecuencia; sin embargo, el hecho de que años después lográramos identificar una mutación en la región promotora del gen que provoca un aumento de la transcripción del mismo, nos hace dudar de esta respuesta tan categórica. En definitiva, el papel de la amilina al inicio y durante la progresión de la diabetes en el hombre es extremadamente complejo por lo que serán necesarios más estudios para determinar su importancia etiopatogénica. Los estudios futuros que estamos proyectando en el grupo tienen la finalidad de esclarecerlo. La tarea es difícil y costosa y es evidente que nos faltan medios para conseguirlo, pero de lo que si soy muy consciente es de que la fuerza está en el equipo y en la capacidad de construirlo; así como de conseguir los medios para mantenerlo a lo largo de los años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomis R, Novials A, Coves MJ, Casamitjana R, Malaisse WJ. Supresion by insulin treatment of glucose induced inhibition of insulin release in non-insulindependent diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1989; 6: 191-8.
2. Novials A, Sarri Y, Casamitjana R, Rivera F, Gomis R. Regulation of Islet Amyloid Polypeptide in Human Pancreatic Islets. *Diabetes* 1993; 42: 1514-9.
3. Gasa R, Gomis R, Casamitjana R, Novials A. Signals related to glucose metabolism regulate Islet Amyloid Polypeptide gene expression in human pancreatic islets. *Regulatory Peptides* 1997; 68: 99-104.
4. Gasa R, Gomis R, Casamitjana R, Novials A. Glucose regulation of Islet Amyloid Polypeptide gene expression in pancreatic islets: Involvement of calcium and cAMP. *American Journal Physiology* 1997; E545-E55.
5. Novials A, Jimenez-Chillarón JM, Franco C, Casamitjana R, Gomis R, Gómez-Foix A. Reduction of rat islet amylin content by adenovirus mediated delivery of amylin antisense cDNA. *Pancreas* 1998; 17: 182-6.
6. Gasa R, Gomis R, Casamitjana R, Novials A. High glucose of concentration favors the selevtive secretion of islet amyloid polypeptid through a constitutive secretory pathway in human pancreatic islets. *Pancreas* 2001; 22: 307-10.
7. Novials A, Rojas I, Franco C, Casamitjana R, Fernández Usac E, Gomis R. A novel mutation in Islet Amyloid Polypeptide gene promoter is associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 1064-5.
8. Novials A, Mato E, Lucas M, Franco C, Rivas M, Santisteban P, et al. Mutation at position -132 in the islet amyloid polypeptide (IAPP)gene promoter enhances casal transcriptional activity through a new CRE-like binding site. *Diabetologia* 2004; 47: 1167-74.

Atención integral a la diabetes en un área sanitaria: desde la Asociación de Diabéticos al Hospital de Día



Dr. José Antonio Vázquez García

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Bilbao. Catedrático de Medicina-Endocrinología de la Universidad del País Vasco

El Dr. José Antonio Vázquez García nació en La Mata (Toledo). Se licenció en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Madrid y obtuvo el título de especialista en Endocrinología y Nutrición en la misma Facultad, habiendo realizado la Residencia en la Clínica Puerta de Hierro, Madrid. El título de Doctor lo obtuvo en la Universidad del País Vasco (U.P.V.); Universidad en la que desarrolla su labor de catedrático en Medicina-Endocrinología desde el año 2000. Desde 1987 es el Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Cruces, Bilbao.

Ha publicado más de 100 artículos, capítulos de libros, en revistas nacionales y extranjeras, y ha dirigido 13 Tesis Doctorales de diferentes temas, en relación con la Endocrinología, Metabolismo y Nutrición.

Desde 1973 ha realizado varias estancias en el extranjero: en el Laboratorio de Radioinmunología en el Hospital de Baviere de la Universidad de Lieja (Bélgica); con el Profesor P. Franchimont, en el Servicio de Endocrinología del Hospital Saint Bartholomew de Londres (Inglaterra) con el Profesor M. Besser, en el Servicio de Diabetes del Hospital King's College de Londres (Inglaterra) con el Profesor D. Pyke y P. Watkins, en la Unidad de Endocrinología y Diabetes del Children's Hospital de la Washington University de Saint Louis (Missouri – Estados Unidos) con el Profesor J. Santiago, en la Joslin Clinic en Boston (Massachusetts – Estados Unidos) con el Profesor G. Weir, y en el International Diabetes Institute en Melbourne (Australia) con el Profesor P. Zimmet.

Ha sido galardonado con el premio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición a una trayectoria profesional en 1993 y con el mismo premio de la Sociedad Española de Diabetes en el 2004. Fue Presidente de la Sociedad Española de Diabetes de 1992 a 1996, Vicepresidente del Consejo Asesor para la diabetes en Euskadi desde 1996, y Presidente de la Federación Española de Diabetes desde 2004.

Desde siempre he considerado la participación activa de las personas con diabetes en el tratamiento de su enfermedad como un imperativo indispensable. Esto ha condicionado toda mi trayectoria personal y ha impregnado mi actuación y la de gran parte de mi grupo en este campo.

Haciendo un breve repaso histórico, mi formación en la Clínica Puerta de Hierro fue, sobre todo, una rotación amplia por todas las subespecialidades de medicina, reservando sólo un año a la endocrinología con especial atención a la hipófisis (Dr. Barceló) y al tiroides (Dr. Salto Hernández) y 6 meses para la diabetes y nutrición con especial atención al metabolismo intermediario (relación sustratos-enzimas-hormonas) (Dr. Rojas Hidalgo) y a la atención a los pacientes (Dra. Manzano).

Desde mi incorporación a Bilbao en 1972, los retos fueron cómo responder a la demanda de atención endocrinológica y cómo implicar a las autoridades sanitarias y a los pro-

prios pacientes en la respuesta compartida a esa demanda. Esto requería, por una parte, dimensionar la prevalencia de la patología endocrino-metabólica (estudios de prevalencia) y, por otra, definir los recursos humanos y técnicos para afrontarla. Los únicos elementos de auxilio a la especialidad en aquel momento eran un aparato prestado de Neumología para hacer metabolismo basal y una determinación de PBI para la función tiroidea. Esto forzó mi primera salida al extranjero, al Laboratorio de Radioinmunoensayo del Profesor P. Franchimont en Lieja (Bélgica) y a adscribirme un año después a la cátedra de Terapéutica Física y Radiología, donde existía un contador de pozo y un laboratorio para montar, con el inestimable concurso del Profesor P. Martul, las determinaciones hormonales por R.I.A. En cuanto a los segundos, durante los primeros años, con una planta de 34 camas y una consulta externa de especialidad diaria, con la única ayuda de un residente

de primero y segundo año, hacía difícil remontar el vuelo. Los esfuerzos se concentraron en disponer de un laboratorio digno y en hacer valores normales de referencia de todas las hormonas, montando una Unidad de Pruebas Funcionales, y la incorporación de la Dra. M^a A. Busturia como Jefa del Laboratorio de Hormonas y la Dra. D. Román, facilitaron enormemente esta tarea.

Quedaba por dar respuesta al problema clínico más frecuente de qué hacer con las personas con diabetes. A mediados de los 70, como profesor de la Escuela de Enfermería, tuve la suerte de encontrar a un grupo de alumnas entusiastas con las que iniciamos los primeros programas de educación diabetológica y nos embarcamos como socios fundadores en la creación de la Asociación Vizcaína de Diabéticos (AVD) constituida en 1978. La acogida, sobre todo por un grupo de padres de niños diabéticos, fue extraordinaria y el entusiasmo y la dedicación de los primeros presidentes y juntas directivas absolutamente decisivos para su consolidación. Así, en 1979, se realizó ya la primera colonia para niños diabéticos y a continuación se realizaron anualmente varios cursos de educación en diabetes para médicos y enfermeras con dedicación preferente a la atención a la diabetes. De aquí nació la Asociación para Educadores en Diabetes de Euskadi (AEDE) y el trabajo coordinado entre la AVD y la AEDE, de tal manera que los primeros cursos básicos semanales para diabéticos y los cursos semanales avanzados fueron realizados por la tarde, impartidos por los miembros de la AEDE en la sede de la AVD. Por entonces, se iniciaron también las convivencias de 48 horas sobre temas específicos como diabetes y embarazo, diabetes en la adolescencia, con padres y niños, autocontrol y diabetes, pie diabético, etc.; todos a demanda de la AVD con programa y realización por parte de la AEDE. Desde el inicio, en la junta directiva de la AVD, siempre hubo un médico y una enfermera de apoyo, con voz y voto, pero sin cargo directivo.

El problema fundamental era dotarse de un número suficiente de endocrinólogos y de enfermeras educadoras. Afortunadamente, en los 80 apareció la jerarquización de los endocrinólogos de cupo, con lo que un médico y una enfermera de 7 horas ocuparon cada uno de los ambulatorios de especialidad de nuestra área sanitaria. El médico y la enfermera compartían de 8 a 12 horas el quehacer asistencial y, a partir de las 12 h hasta las 15 h la enfermera educadora en diabetes programaba la educación individual o grupal dependiendo de las necesidades. De hecho, el Programa Básico de Formación para los debutantes o los que no habían recibido educación previa era exactamente igual que el que se impartía por

las tardes en la AVD. Esto suponía extender el programa educativo no sólo a los afiliados a la AVD, sino también a los pacientes del área del Hospital de Cruces.

A finales de los 80, la AVD, y la AEDE funcionaban razonablemente bien pero no existía un compromiso claro por parte de la Consejería de Sanidad para la financiación ni, sobre todo, para la coordinación de un Programa consensuado con Atención Primaria. Así nació el Consejo Asesor para la Diabetes que durante 3 años elaboró un Plan de Actuación Global con indicadores de proceso y de resultados y el compromiso para su cumplimiento. A la vez, todas las prestaciones para los diabéticos (tiras, jeringuillas, BICI, sensores, etc.) antes de aprobarse debían ser discutidas y avaladas por el Consejo Asesor. A él pertenecían como Presidente el Director General de Atención Primaria, como Vicepresidente yo mismo, como Secretario el Director General de Atención Especializada, y vocales todos aquellos que tuvieran algo que decir en la atención a la diabetes (epidemiólogo de la Consejería, director de área, médico y enfermera de atención primaria, educadora en diabetes, representante de la Federación de Diabéticos de Euskadi, Sociedad de Endocrinología de Euskadi y de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica).

La mejoría de la atención y educación ambulatoria a finales de los 90 hizo disminuir las descompensaciones cetoadicídicas y las hipoglucemias graves de repetición persistiendo, sin embargo, un número de ingresos no justificados desde el Servicio de Urgencias del hospital. Asimismo, los ingresos disminuyeron por la atención ambulatoria a los pacientes con debut y a aquellos con un control metabólico deficiente. Todo esto hizo que pudiéramos proponer a la dirección del Hospital una reducción drástica del número de camas para endocrinología y renunciar a una planta con 3 turnos de enfermería y auxiliares y aceptar compartir planta con otras especialidades a cambio de un hospital de día. Este hospital requería: un espacio físico con aula de educación y un personal de educadoras en diabetes en turno de mañana y tarde y unos medios técnicos de vibrometer, retinógrafo, Doppler, ECG, DC-2000, MAPA, BICI, sensor para revisión en un día de complicaciones crónicas. El resultado es que la enorme mayoría de las descompensaciones agudas sin coma, van desde la Urgencia al Hospital de Día y rara vez quedan ingresadas. Los debuts son manejados en el Hospital de Día y remitidos a su ambulatorio una vez estabilizados y sometidos al programa básico de educación y las revisiones de complicaciones crónicas se hacen en el Hospital de Día, evitando al paciente tener que vagar por diferentes consultas y perder horas de trabajo.

Acciones de los estrógenos endógenos y ambientales sobre el páncreas endocrino



Dr. Ángel Nadal Navajas

Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández. Campus de Sant Joan d'Alacant. Alicante

El Dr. Angel Nadal Navajas nació en Alicante en septiembre de 1966. Es licenciado en Ciencias Químicas con la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid desde 1989. En 1992 recibió el grado de Doctor por la Universidad de Alicante, trasladándose ese mismo año al Departamento de Fisiología del King's College, de Londres, en el Reino Unido con una beca individual de la Unión Europea. En 1995 ganó una plaza de Lector de Fisiología en dicho departamento. En 1997 regresó a Alicante y desde 1998 es Profesor Titular en el Departamento de Fisiología de la Universidad Miguel Hernández e investigador del Instituto de Bioingeniería de la misma Universidad, donde dirige la Unidad de Biofísica y Fisiología Celular. Ha realizado estancias cortas de investigación en las Universidades de Valladolid y de Ginebra y en el Albert Einstein College of Medicine de Nueva York. Es autor de más de cuarenta publicaciones internacionales y ha sido invitado a impartir ponencias en congresos internacionales y seminarios en Europa, Asia y EEUU.

El páncreas endocrino no ha sido considerado un órgano diana para los estrógenos, a pesar de expresar los dos tipos de receptores clásicos de estrógenos conocidos, ER α y ER β ¹ y de la descripción de efectos importantes del 17 β -estradiol sobre la fisiología del islote de Langerhans².

Desde 1997, mi principal línea de investigación se ha centrado en el estudio de los mecanismos moleculares puestas en marcha por los estrógenos, tanto endógenos como ambientales, en las células β y α del islote de Langerhans^{3,4}. Debido a que la secreción de insulina y de glucagón por parte de las células β y α pancreáticas es dependiente de la concentración de calcio intracelular ([Ca²⁺]_i), comenzamos estudiando como ésta se afectaba por el 17 β -estradiol.

Utilizando islotes de Langerhans frescos y realizando experimentos de imagen de calcio con microscopía confocal, es posible estudiar la regulación de la [Ca²⁺]_i en los tres tipos celulares del islote⁵. Con esta metodología demostramos que el 17 β -estradiol, a concentraciones fisiológicas, tiene efectos opuestos en las células β y α . En las primeras, potencia la señal de calcio mientras que en las segundas, la inhibe⁶. En ambos tipos celulares los efectos se producen tras la activación de un nuevo receptor de estrógenos localizado en la membrana plasmática distinta a la de los receptores ER α y ER β , que suele ser intracelular^{4,7}.

La farmacología de este nuevo receptor también es diferente de la de los receptores clásicos ER α y ER β , siendo

insensible a los antiestrógenos puros y uniendo catecolaminas^{1,6,8}. En el caso de las células β , una vez que el 17 β -estradiol se une a este nuevo receptor, induce la potenciación de la señal de calcio intracelular después de bloquear el canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}), responsable del potencial de reposo de la membrana plasmática⁹. En este caso se produce un aumento del GMPc que activa una proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG), conduciendo a la fosforilación del K_{ATP} y produciendo la disminución de su actividad¹⁰. La potenciación en la señal de calcio conduce a dos efectos fisiológicos importantes: el aumento de la secreción de insulina y la activación del factor de transcripción CREB^{9,11}. El segundo mensajero utilizado por el 17 β -estradiol en la célula α también es el GMPc, vía activación de la óxido nítrico sintasa (NOS), la guanilato ciclasa (GC) y una proteína quinasa G (PKG)^{6,12}. El efecto estudiado en las células α y β se reproduce, vía el mismo mecanismo molecular, por ciertos estrógenos ambientales que se comportan como perturbadores endocrinos.

Estas sustancias han sido creadas por el hombre y se encuentran presentes en nuestro medio ambiente, alterando el sistema endocrino tanto de las personas como de una gran cantidad de especies animales¹³. Nosotros hemos encontrado que las células del islote de Langerhans son particularmente sensibles a este tipo de sustancias, siendo afectadas por concentraciones muy bajas, del orden picomolar,

por lo que este efecto puede ser de una gran trascendencia medioambiental. El efecto de los perturbadores endocrinos sobre el islote de Langerhans nos ha permitido demostrar que estos compuestos pueden tener un efecto a dosis bajas mediante la activación de un nuevo receptor de estrógenos diferente a los clásicos ER α y ER β . La activación de este nuevo receptor, tal como hemos dicho en el caso del 17 β -estradiol, potencia la señal de Ca²⁺ en la célula β , conduciendo a la activación del factor de transcripción CREB (*cAMP response element binding protein*). De esta manera hemos demostrado que un perturbador endocrino puede producir la activación de un factor de transcripción nuclear, de manera rápida y mediante un receptor de estrógenos, en la membrana plasmática¹¹.

Nuestro trabajo de investigación nos lleva a la conclusión de la existencia de diferentes proteínas en la membrana plasmática que unen 17 β -estradiol y perturbadores endocrinos y que se comportan como receptores de estrógenos. En el páncreas endocrino, hemos demostrado la existencia de una de estas proteínas a la que hemos denominado receptor de estrógenos de membrana no clásico (ncmER), siendo responsable de la regulación de canales iónicos, de la regulación de la liberación de insulina y glu-

cagón y de la activación del factor de transcripción CREB. La implicación fisiológica de este receptor durante el ciclo menstrual, el embarazo, el desarrollo y las patologías asociadas a las alteraciones de las hormonas gonadales son objeto de estudio en nuestro laboratorio, y un interesante campo de investigación para el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Sociedad Española de Diabetes el haberme otorgado este premio de investigación patrocinado por Glaxo-Smithkline. La financiación del Ministerio de Educación y Ciencia, el Instituto de Salud Carlos III y la Unión Europea han hecho posible esta investigación. Deseo expresar mi gratitud a todos los colegas y colaboradores con los que he tenido el gusto de compartir el inmenso placer de pensar, discutir y realizar estos y muchos otros experimentos. Mi más sincero reconocimiento al Profesor Bernat Soria Escoms, a quien debo gran parte de mi formación científica y el haberme transmitido su entusiasmo por el estudio del páncreas endocrino y la diabetes. En los últimos años, su apoyo constante, su consejo y su generosidad, han sido clave para llegar a establecer mi propio grupo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nadal A, Ropero AB, Laribi O, Maillet M, Fuentes E, Soria B. Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor α and estrogen receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11603-8.
2. Sutter-Dub MTh. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic β -cells, the adipocyte and other cell types. *Steroids* 2002; 67: 77-93.
3. Nadal A, Ropero AB, Fuentes E, Soria B, Ripoll C. Estrogen and xenoestrogen actions on endocrine pancreas: from ion channel modulation to activation of nuclear function. *Steroids* 2004; 69: 531-6.
4. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Ripoll C, Fuentes E. Disentangling the molecular mechanisms of action of endogenous and environmental estrogens. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2005; 449: 335-43.
5. Nadal A, Quesada I, Soria B. Homologous and heterologous asynchronicity between identified alpha-, beta- and delta-cells within intact islets of Langerhans in the mouse. *J Physiol* 1999; 517: 85-93.
6. Ropero AB, Soria B, Nadal A. A nonclassical estrogen membrane receptor triggers rapid differential actions in the endocrine pancreas. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 497-505.
7. Nadal A, Díaz M, Valverde MA. The estrogen trinity: membrane, cytosolic and nuclear effects. *Physiology* 2001; 16: 251-5.
8. Nadal A, Ropero AB, Fuentes E, Soria B. The plasma membrane estrogen receptor: nuclear or unclear? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 597-9.
9. Nadal A, Rovira JM, Laribi O, León-Quinto T, Andreu E, Ripoll C, Soria B. Rapid insulinotropic effect of 17beta estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB J* 1998; 12: 1341-8.
10. Ropero AB, Fuentes E, Rovira JM, Ripoll C, Soria B, Nadal A. Nongenomic actions of 17 β -oestradiol in mouse pancreatic β -cells are mediated by a cGMP-dependent protein kinase. *J Physiol* 1999; 521: 397-407.
11. Quesada I, Fuentes E, Viso-León MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17 β -estradiol rapidly activate transcription factor CREB. *FASEB J* 2002; 16: 1671-3.
12. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Nadal A. Low doses of bisphenol-A and diethylstilbestrol imitate 17 β -estradiol actions through a G-protein coupled receptor in pancreatic α -cells within freshly isolated islets of Langerhans. Enviado a publicación. 2005.
13. Colborn T, Myers JP, Dubanowski D. *Our Stolen Future*. Dutton, New York. 1996.

Efecto del ejercicio físico y del control glucémico en factores de riesgo cardiovascular no clásicos en la diabetes mellitus



Dra. Mercedes Rigla Cros

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau de Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

Mercedes Rigla Cros cursó estudios de Medicina en la Facultad de Barcelona, licenciándose en 1990. Médico residente por el programa MIR en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sant Pau de Barcelona (1991-1994) donde trabaja como médico adjunto desde enero de 1995. Defendió su tesis doctoral en noviembre de 2001, con el tema: "Efecto del control glucémico y del ejercicio físico sobre marcadores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus", otorgándosele el premio extraordinario de doctorado. Sus principales áreas de investigación se centran en la optimización del control metabólico en la diabetes, con especial interés en la aplicación de nuevas tecnologías y de la telemedicina, así como en el estudio de la afectación de la función endotelial como parte del proceso de lesión vascular micro y macroangiopática en la diabetes. Ha publicado en la actualidad 20 artículos en revistas internacionales indexadas y ha presentado más de 20 comunicaciones en congresos internacionales como primer autor.

La línea de investigación premiada se centra en el estudio del efecto de la práctica de ejercicio físico y de la mejora del control glucémico en factores de riesgo cardiovascular no clásicos específicamente asociados a la diabetes (disfunción endotelial, incremento de las concentraciones de lipoproteína (a), alteraciones de la coagulación, modificaciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En este proyecto han participado de manera muy activa los servicios de hematología-hemostasia, bioquímica (unidad de lípidos) y de endocrinología y nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y sirvieron como base para la presentación de la tesis doctoral "efecto del ejercicio físico y del control glucémico en factores de riesgo cardiovascular no clásicos en la diabetes mellitus" que recibió el premio extraordinario de doctorado.

Observado clásicamente como una barrera o aislamiento pasivo, el endotelio se considera actualmente un órgano multifuncional, cuyo correcto estado resulta esencial en la fisiología vascular normal y cuya disfunción es un factor crucial en la patogenia de la arteriosclerosis¹. Dado que las funciones del endotelio son múltiples (control activo de la hemostasia, tono vascular, permeabilidad y crecimiento de

las células musculares lisas) e implican a numerosos sistemas, es difícil establecer una definición única de disfunción endotelial. Por ello, desde un punto de vista pragmático, se estudia la disfunción del endotelio de dos formas: la valoración de la respuesta del flujo sanguíneo a diversas maniobras vasodilatadoras y la determinación de marcadores circulantes de lesión endotelial. Los más estudiados son factores de síntesis predominantemente endotelial implicados en la coagulación o en la fibrinólisis: trombosmodulina (TM)²⁻⁵, *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI)^{6,7}, factor von Willebrand (vWF)^{8,9} activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (PAI-1)¹⁰⁻¹².

Hemos tenido ocasión de estudiar el efecto de la práctica de ejercicio físico regular sobre las concentraciones de lipoproteína (a) Lp(a) y diversas modificaciones de las partículas LDL (tamaño, electronegatividad, susceptibilidad a la oxidación) así como en los marcadores de lesión endotelial implicados en la trombosis y fibrinólisis en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) no entrenados, con control glucémico aceptable y estable. Asimismo estudiamos el efecto de la optimización del control glucémico sobre dichos marcadores de lesión endotelial en pacientes con

DM1 de reciente diagnóstico y, por tanto, sin complicaciones crónicas.

En cuanto al efecto del ejercicio físico, los hallazgos más novedosos fueron el descenso significativo de las concentraciones de Lp(a) en pacientes con niveles basales elevados y la tendencia a disminuir el porcentaje de LDL electronegativa¹³. Tanto las concentraciones de TM (incrementadas en los pacientes con DM1 y DM2) como las de TFPI (incrementadas en los pacientes con DM2) se normalizaron después de seguir durante 3 meses un programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad en torno al 70% de la $VO_{2\max}$ con una frecuencia de 3 ó más días por semana¹⁴.

Los pacientes con DM1 en situación de mal control glucémico ($HbA_{1c} = 11,2 \pm 2,3\%$) presentaron concentraciones elevadas de TFPI y TM. Después de 3 meses de terapia intensificada la optimización del control glucémico ($HbA_{1c} = 6,7 \pm 0,7\%$) se acompañó de una normalización de los niveles de TFPI pero no así de los de TM¹⁵.

En conclusión, podemos decir que el ejercicio físico y la optimización del control glucémico tienen efectos beneficiosos y complementarios sobre diversos factores asociados con el riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus, especialmente alteraciones lipídicas y del endotelio vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Catterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Cur Opin Lipidol* 2000; 11: 9-23.
2. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1990; 63: 157-62.
3. Reverter JL, Reverter JC, Tàssies D, Rius F, Monteagudo J, Rubiés-Prat J, et al. Thrombomodulin and induced tissue factor expression on monocytes as markers of diabetic microangiopathy: A prospective study on hemostasis and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hematol* 1997; 56: 93-9.
4. Iwashima Y, Sato T, Watanabe K, Ooshima E, Hiraishi S, Ishii H, et al. Elevation of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990; 39: 983-8.
5. Gabat S, Keller C, Kempe HP, Amiral J, Ziegler R, Ritz E, et al. Plasma thrombomodulin: a marker for microvascular complications in diabetes mellitus. *Vasa* 1996; 25: 233-41.
6. Kamikura Y, Wada H, Yamada A, Shimura M, Hiyoyama K, Shiku H, et al. Increased tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction. *Am J Hematol* 1997; 55: 183-7.
7. Leurs PB, van Oerle R, Hamulyak K, Wolffenbuttel BHR. Tissue factor pathway inhibitor activity in patients with IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 80-4.
8. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114-20.
9. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
10. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Boisseau MR, McCollum CN. Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 916-21.
11. Knöbl P, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A, Prager R, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-50.
12. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navalesi R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67: 643-54.
13. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Llanos J, Prat T, Caixàs A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000; 49: 640-7.
14. Rigla M, Mateo J, Fontcuberta J, Souto JC, de Leiva A, Pérez A. Normalisation of tissue factor pathway inhibitor activity after glycaemic control optimisation in type 1 diabetic patients. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84: 223-7.
15. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, Caixàs A, Pou JM, de Leiva A, et al. Physical training decreases plasma thrombomodulin in Type I and Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 693-9.

**Pablo Gómez Prieto**

Lcdo. en Biología y Becario
Conchita Rábago. Dpto.
Metabolismo, Nutrición &
Hormonas. Fundación Jiménez
Díaz. Madrid

Durante los dos años que llevo trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz bajo la dirección de la Dra. Isabel Valverde, mi actividad ha consistido en investigar la influencia de determinados nutrientes, habituales en la dieta, sobre la secreción y mecanismo de acción del GLP-1, así como su influencia en el fenómeno de la insulinoresistencia. Más concretamente estoy estudiando, en la rata normal y en modelos de diabetes tipo 2, la respuesta a aminoácidos (leucina), proteínas (caseína), glúcidos (fructosa), lípidos (aceite de oliva) y fibras solubles (goma guar).

Como resultado de mi actividad, hemos podido establecer que, tanto el aceite de oliva, compuesto en un 80% de ácidos grasos monoinsaturados, como la leucina y la fructosa, mejoran la tolerancia a la glucosa y la secreción de GLP-1, así como la respuesta secretora de la célula β , en la rata normal; de momento no hemos detectado, sin embargo, ninguna mejoría en la rata diabética.

Estos hallazgos han dado lugar a varios manuscritos, algunos ya publicados en revistas científicas internacionales, y otros en vías de serlo. La difusión de estos resultados no habría sido posible sin la concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004, que me permitieron viajar a Valencia y Munich, donde los resultados arriba expuestos fueron presentados en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 30th *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, celebrados en mayo y septiembre de 2004, respectivamente.

Quiero agradecer expresamente a la Sociedad Española de Diabetes el apoyo que presta a los jóvenes investigadores españoles, que se ven obligados a trabajar en una situación de gran inestabilidad, sin derechos laborales, y dependen de este tipo de ayudas para poder concluir su formación.

Enero de 2005

**Verónica Sancho Bórnez**

Lcda. en CC. Biológicas y
Becaria Conchita Rábago.
Dpto. Metabolismo, Nutrición
& Hormonas. Fundación
Jiménez Díaz. Madrid

Desde enero de 2002, estoy trabajando como becaria pre-doctoral bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. En estos años, he estado involucrada en diversos estudios, la mayor parte de ellos enfocados hacia la investigación del efecto y mecanismos de acción de un péptido de origen natural, el GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), que tiene carácter de incretina, propiedades antidiabéticas y acción estimuladora sobre parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa y lípidos en tejidos extra-pancreáticos. Durante el pasado 2004, en

concreto, los resultados de mi trabajo han dado lugar al conocimiento de la implicación de ciertas quinazinas en la acción del GLP-1 sobre el metabolismo lipídico del adipocito, en la rata y en el hombre -PI3K/PKB, MAPKs y algunas isoformas de la PKC-, y también las características de esa actividad en células adiposas de un modelo experimental de diabetes tipo 2 inducida en la rata con estreptozotocina; además, en adipocitos de estas ratas diabéticas, hemos detectado que el GLP-1 es más efectivo y potente que la inulina en la estimulación

del transporte de glucosa, concluyendo que la mayor sensibilidad de respuesta de la célula diabética puede ser debida a la inducción, principalmente por GLP-1, de un superior incremento en la actividad PI3K. Por otro lado, y en paralelo, hemos estudiado las características de acción de dos péptidos estructuralmente relacionados con el GLP-1 –exendina 4 (Ex-4) y su forma truncada, exendina 9 (Ex-9)–, y hemos detectado que ambas son miméticas del GLP-1 en su efecto estimulador sobre el transporte de glucosa en el miocito del hombre, pero no sobre el metabolismo lipídico del tejido

adiposo de rata, en el cual, la Ex-9 no tiene efecto sobre la lipólisis.

Todos estos resultados han dado lugar a varias comunicaciones, algunas orales, en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 40th *Annual Meeting of the EASD*, celebrados en 2004 en Valencia y Munich, respectivamente, a los que he podido asistir para presentar mi trabajo gracias a la concesión por parte de la SED de sendas becas destinadas a sufragar los gastos de inscripción y traslado.

Enero de 2005

En los últimos cinco años he trabajado, fundamentalmente, en el estudio del efecto del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sobre el transporte y metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético de la rata. Sabíamos que este péptido, insulínotropico, e incretina con acción anti-diabética, activa la PI3K/PKB, p70s6k y p44/42 MAPKs en el músculo esquelético de la rata, donde además estimula el metabolismo de la glucosa a través de un incremento en la actividad glucógeno sintasa α . Como resultado de mi actividad, dirigida por la Dra. Villanueva-Peñacarrillo, durante el 2004 supimos que el estímulo del transporte de glucosa inducido por GLP-1 requiere una activación de la p70s6k y de las MAPKs, mientras que la PI3K, PP-1 y, posiblemente, la PKC, sólo serían necesarias parcialmente, al contrario que en el efecto de la insulina, en la que la participación de la PP-1 parece ser determinante. Por otro lado, sabíamos que en el adipocito de rata, el GLP-1 es lipogénico y/o lipolítico, dependiendo de su concentración, además de estimular la generación de glicofosfoinosítoles y/o el contenido celular de AMPc.

Últimamente hemos detectado que la exendina-4 (Ex-4), péptido estructuralmente relacionado con el GLP-1, comparte con éste sus efectos sobre el metabolismo lipídico, mientras que su forma truncada, la exendina-9 (Ex-9) sólo tiene acción lipogénica; en ambos efectos del GLP-1 y de la Ex-4, y en el de la Ex-9 sobre la lipogénesis, es necesaria una activación de la PI3K, mientras que un incremento en la fosforilación de las MAPKs es requerida en la acción lipogénica del GLP-1, Ex-4 y Ex-9 y en la lipolítica del GLP-1 y de la Ex-4. Aunque la p70s6k medía sólo la acción lipolítica del GLP-1, esta enzima parece ser esencial en el efecto lipogénico de ambas exendinas.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004, permitió mi inscripción y traslado a Valencia y Munich, respectivamente, para presentar los resultados arriba expuestos en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y 40th *Annual Meeting of the EASD*, ambos celebrados dentro de ese mismo año.

Enero de 2005



Alicia Acitores Caramés
Dra. en CC. Biológicas. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid



Luis Arnés Pérez

Lcdo. en Biología y Becario
Conchita Rábago. Dpto.
Metabolismo, Nutrición &
Hormonas. Fundación Jiménez
Díaz. Madrid

Estoy trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz desde noviembre de 2003, bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. Tras unos primeros meses de entrenamiento en las técnicas de uso en nuestro laboratorio, se me encomendó el desarrollo de un estudio relacionado con los mecanismos de acción del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos en tejidos extrapancreáticos. Como resultado de mi actividad durante 2004, pudimos establecer que el GLP-1 –péptido insulínico, e incretina con acción antidiabética–, que tiene una doble acción sobre el metabolismo lipídico del adipocito –lipolítico y lipogénico–, requiere de una activación de la PI3K, de las MAPK y de la PKC en su efecto lipolítico en el adipocito humano. Además, observamos que el GLP-1 es más potente que la insulina y también más eficiente en estimular el transporte de glucosa en adipocitos de rata diabética tipo 2 que en los de la normal, y que esta mayor sensibilidad de la

célula diabética puede ser debida a un incremento en la actividad PI3K, mientras que la menor efectividad de la insulina puede estar motivada por un defecto en el tramo de señalización anterior a las MAPK. Por otro lado, hemos detectado que el adipocito del sujeto obeso mórbido no sólo mantiene su capacidad de respuesta lipolítica al GLP-1, sino que ésta es incluso superior a la de la célula de sujeto normal; y que el GLP-1, en la célula del obeso mórbido, a diferencia de la insulina, no estimula aparentemente la lipogénesis, propugnando un beneficio terapéutico adicional del GLP-1 en la obesidad.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004 permitió mi traslado a Valencia y Munich, respectivamente, para presentar los resultados arriba expuestos en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y *40th Annual Meeting of the EASD*, ambos celebrados dentro de ese mismo año.

Enero de 2005



Pilar Tornero Esteban

Lcda. en CC. Químicas y Becaria
Conchita Rábago. Dpto. Metabolismo,
Nutrición & Hormonas. Fundación
Jiménez Díaz. Madrid

Llevo un año trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz, bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. Durante este tiempo he participado en un estudio relacionado con el papel de quinasas involucradas en las vías de señalización de la insulina, en el efecto del GLP-1 y la exendina 1-39 (Ex-4) y también su forma troncada 9-39 (Ex-9) –estructuralmente relacionadas con el GLP-1–, sobre la captación de glucosa en miotúbulos humanos de sujeto normal.

Como resultado de mi actividad, hemos podido establecer que ambas exendinas, no sólo son miméticas del efecto del GLP-1 sobre el transporte de glucosa sino que, además, comparten con

el péptido una activación de PI3K/PKB y MAPKs, pero no de p70s6k, si bien algunas isoformas típicas de la PKC podrían estar implicadas.

Por otro lado, he participado en otro estudio, en el que se investigó el efecto del GLP-1 y sus análogos Ex-4 y Ex-9, sobre la captación de glucosa en miocitos de pacientes con obesidad mórbida; y observamos que estas células si bien tienen una menor captación basal de la hexosa que las de sujetos normales mantienen, no obstante, su capacidad de respuesta al GLP-1, insulina y a ambas exendinas, siendo el efecto incluso mayor en el caso del GLP-1 y Ex-9. Estos resultados refuerzan la propuesta de utilización de estos péptidos como posibles agentes

terapéuticos en el tratamiento de la obesidad mórbida.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en el 2004, permitió mi traslado a Valencia y Munich, donde los resultados arriba expuestos fueron presentados en el XVII

Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el *30th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, ambos congresos celebrados en el 2004.

Enero de 2005

Tesis Doctoral en curso sobre el proyecto "Efectos de los agonistas PPAR-Gamma sobre la disfunción endotelial en la diabetes mellitus". Financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias. Dirección, Dra. Adela Rovira.

Descripción del proyecto

El objetivo de este estudio es demostrar la mejora de la disfunción endotelial y de la respuesta inflamatoria producida por las tiazolidinedionas en ratas Zucker obesas, un modelo animal de resistencia a la insulina. La inflamación crónica parece estar ligada a la obesidad, enfermedad cardiovascular, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La mejora de la resistencia a la insulina puede reducir el desarrollo de la disfunción endotelial (primer paso del proceso aterogénico). Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina y podrían ayudar a la reducción de la disfunción endotelial y respuesta inflamatoria en la DM2.

Para realizar este estudio se utilizaron ratas macho a las que se le administró Pioglitazona (3 mg/kg/día) durante 12 semanas (n=10) o placebo (n=10). Se determi-

nó la activación del factor nuclear-kappa B (NF-kB) en el tejido adiposo visceral mediante EMSA, el contenido proteico de VCAM-1 en aorta (Western blot), los niveles plasmáticos de insulina (RIA) y de TNF- α (ELISA). En comparación con las ratas tratadas con placebo, la pioglitazona produjo un descenso significativo ($p < 0,05$) en la activación de NF-kB, el contenido de VCAM-1 y los niveles plasmáticos de insulina y de TNF- α . De este estudio se puede concluir que la pioglitazona produce un descenso tanto de la actividad inflamatoria en el tejido adiposo visceral como de los marcadores vasculares propios de la disfunción endotelial.

Estos resultados han sido utilizados para la elaboración del póster titulado "*Effect of pioglitazone on visceral adipose tissue Nuclear Factor- κ B from Zucker fatty rats*" que ha sido presentado en el *40th Annual Meeting de la EADS* del 5-9 de septiembre de 2004 en Munich. Mi participación en dicho congreso no hubiera sido posible sin la Beca concedida por la SED.

Enero de 2005



Aránzazu Panadero Moya

Lcda. en CC. Biológicas y Becaria Conchita Rábago. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Nieves González Gómez**

Dra. en CC. Químicas. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Durante los últimos cinco años he dedicado mi trabajo al estudio, fundamentalmente, del efecto del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) y péptidos estructuralmente relacionados, exendina-4 (Ex-4) y exendina-9 (Ex-9), sobre el transporte y metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético del hombre en situación metabólica normal y diabética, y a sus respectivos mecanismos de acción. Para ello, se utilizó un sistema de células musculares en cultivo primario, debido a la escasa cantidad de tejido disponible. Al margen de mi colaboración en otros proyectos en desarrollo en nuestro laboratorio, mi trabajo, dirigido por la Dra. Villanueva-Peñacarrillo, dio lugar en 2004, al conocimiento de que, en el hombre normal, tanto la Ex-4 como la Ex-9 mimetizan al GLP-1 en su efecto estimulador sobre el transporte de glucosa en el músculo esquelético, y que en su acción comparten con éste una activación de las quinasas PI3K y MAPKs, pero

no la de la p70s6k. Además, hemos detectado que las células musculares de sujetos diabéticos tipo 2 tienen una menor captación de glucosa basal a pesar de su mayor actividad PI3K; sin embargo, tanto el GLP-1 como ambas exendinas estimulan el transporte de la hexosa en igual magnitud que la insulina, efecto que en el caso de la Ex-4 puede ser debido a su capacidad para incrementar en mayor medida la actividad de la p44 y p42 MAP quinasas.

Unos y otros resultados fueron presentados oralmente en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 40th *Annual Meeting of the EASD*, celebrados respectivamente, en Valencia y Munich dentro de 2004. La concesión, por parte de la SED, de sendas becas fue decisiva, porque posibilitó, sin duda, mi inscripción y asistencia a ambas reuniones científicas.

Enero de 2005



volver sumario



Noticias

1^{ER} CURSO PRÁCTICO DE INICIACIÓN A LA TERAPIA CON BOMBA DE INSULINA

Dirección del curso: F. Javier Ampudia-Blasco, Rafael Carmena.

Ponentes: F. Javier Ampudia-Blasco (médico), Sonia Antón (pedagoga) y Josefa Gabaldón (dietista).

Organización: Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico

Universitario de Valencia y Roche Diagnostics, S.L.

Dirigido a:

- Especialistas de Endocrinología y Nutrición, residentes de último año de Endocrinología y Nutrición y profesionales de Enfermería y Nutrición y Dietética, con dedicación en Unidades de Diabetes acreditadas para iniciar Terapia con Bomba de Insulina.
- Plazas limitadas.

- Inscripción gratuita.

Lugar: Valencia, 7 de abril 2005

Horas: 4 horas.

Avalado por la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Declarado de Interés Sanitario para la Comunidad Valenciana.

Interesados consultar con: María Bunuél, Roche Diagnostics.

maria.bunuel@roche.com

TEMAS PARA EL PRÓXIMO NÚMERO DE AVANCES EN DIABETOLOGÍA VOL. 21 Nº 2 ABRIL - JUNIO 2005

Seminarios de diabetes

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (II)

- ISCI en gestantes con diabetes pre-gestacional. *Pilar Martín-Vaquero*
- ISCI y diabetes tipo 2. *Ignacio Conget*
- Programas de desconexión temporal de la infusora. *F. Javier Ampudia Blasco*
- Optimización del tratamiento con ISCI mediante la monitorización continua de glucosa. *Ana Chico*

Simposium Internacional sobre MODY (Málaga 2004)

Coordinador: *Dr. Antonio Cuesta*



Información para los autores

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica trabajos científicos, revisiones sistemáticas, consensos, notas clínicas y opiniones de expertos en el campo de la diabetes y enfermedades relacionadas, en castellano o en inglés. Los manuscritos enviados para su publicación en *Avances en Diabetología* serán evaluados al menos por 2 revisores independientes, elegidos a criterio del Comité Editorial. Los autores recibirán la valoración de su trabajo en el plazo de un mes y deberán realizar las modificaciones recomendadas en las 2 semanas siguientes a la recepción de las mismas. Si el artículo enviado a los autores para su modificación no se recibe en el plazo propuesto, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

Artículos de Revisión. Estas colaboraciones tratarán temas de actualidad o de interés general en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Director de la revista a un experto de reconocido prestigio, nacional o extranjero.

Seminarios de Diabetes. Tratarán de temas relacionados directamente con la práctica clínica habitual en diabetes. Su finalidad es contribuir a la formación continuada en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Comité Editorial a especialistas destacados en el tema propuesto. Para su elaboración se seguirán las mismas normas que se detallan para los artículos originales.

Artículos Originales. Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental sobre diabetes. Los manuscritos enviados serán valorados por su originalidad, diseño y claridad de exposición. No deben exceder de ocho páginas impresas a doble espacio o un máximo de 3.000 palabras que incluyan título, texto y agradecimientos (no incluir resumen, bibliografía, tablas o figuras). No se admitirán más de 30 referencias bibliográficas ni más de 4 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de seis.

Notas clínicas. Estos manuscritos serán los más adecuados para describir uno o más casos de diabetes de interés excepcional. Deberán tener una extensión máxima de 3 páginas impresas o 1.200 palabras, incluyendo título, texto y agradecimientos. No se admitirán más de 10 referencias bibliográficas ni más de 2 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de cuatro.

Cartas al Editor. Recogerán tanto opiniones, observaciones como experiencias clínicas sobre aspectos diabetológicos de interés general. No deben exceder de una página o 400 palabras, incluyendo título y texto. No se admitirán más de 3 referencias bibliográficas, más de 1 tabla o figura, ni más de 2 autores como firmantes del manuscrito.

Otras secciones. *Avances en Diabetología* incluirá también otras secciones como Editoriales, Documentos de Consenso, Documentos de los Grupos de Trabajo de la SED, Noticias, Comentarios de Congresos nacionales e internacionales, Críticas de libros

y otras informaciones de interés. En general, el contenido de estas secciones será establecido por encargo del Director de la revista. Siempre que sea posible, se remitirán en el formato aceptado para el resto de artículos.

Avances en Diabetología no publicará trabajos que hayan sido publicados con anterioridad, o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación.

Todos los manuscritos deben estar mecanografiados a doble espacio y el tipo de letra a utilizar no debe tener un tamaño inferior a 11 puntos.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), de Ergon. El documento matriz debe estar identificado como documento principal. Las tablas y figuras pueden remitirse, debidamente identificadas, en documentos separados. Las fotografías serán en blanco y negro y de excepcional calidad. El comité de redacción podría solicitar, en caso necesario, que el trabajo completo o alguna de sus partes se presente en otro formato específico.

Todos los manuscritos deberán ir acompañados de una carta escrita por el primer autor del trabajo, que será el responsable del mismo a todos los efectos. En ella debe constar expresamente que los demás firmantes del trabajo están de acuerdo con la publicación del manuscrito en la forma y contenido enviado al Director de la Revista.

No se admitirán manuscritos en papel, salvo en circunstancias excepcionales. En este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco
Director de Avances en Diabetología
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28220 Majadahonda, Madrid

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

En la primera página del manuscrito debe constar:

- El título del trabajo
- Nombres de los autores (nombre y primer apellido completos)
- Institución donde se ha realizado.
- Título en inglés.
- Dirección para la correspondencia, dirección de correo electrónico y teléfono de contacto.
- Título reducido, para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.
- Recuento de palabras, incluyendo título, texto y agradecimientos.
- Listado de acrónimos.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no debe exceder las 250 palabras. En él se describirán de una forma clara

y concisa el objetivo del trabajo, la metodología empleada, los resultados y las conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 3-6 palabras claves que definan la temática fundamental del trabajo. En una página aparte, se incluirá además el resumen en inglés, incluyendo las palabras claves en inglés. Éstas deben ser equivalentes a los descriptores del *Index Medicus* (*Medical Subject Headings, MESH*).

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la **Introducción** se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. En **Materiales y Métodos** se debe informar de forma descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio, materiales utilizados y su procedencia, y de los métodos estadísticos utilizados. Los **Resultados** se presentarán de forma clara y siguiendo un orden lógico en la exposición de los mismos. No podrán presentarse simultáneamente en el texto y en tablas o figuras. En la **Discusión** los autores deben realizar la interpretación y comparación de los resultados con la información pertinente disponible en la literatura científica, evitando especulaciones o repeticiones de los resultados. Las **Conclusiones** se detallarán en el párrafo final del manuscrito. El Comité Editorial se reserva el derecho de resumir los 3 aspectos más relevantes del trabajo para que aparezcan en una tabla resumen al final del mismo.

Previo a la bibliografía, si se considera necesario, pueden resumirse brevemente en **Agradecimientos** aspectos como financiación del trabajo, presentación del trabajo en Congresos con anterioridad o agradecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas se incluirán en el texto mediante números arábigos en superíndice y sin paréntesis, con numeración consecutiva según su aparición en el texto, tablas y figuras. Cuando se citen varias referencias correlativas se especificará el número de la primera y la última, separados por un guión. Cuando la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo (ejemplo: ...observado con sulfonilureas², biguanidas³ y glitazonas⁴⁻⁶). Debe evitarse la utilización de hipervínculos en el procesador de texto para la citación de las referencias bibliográficas en el manuscrito.

La Bibliografía se incluirá en hoja aparte después de los agradecimientos. Las referencias deben ser enumeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias tendrá el formato propuesto por el grupo Vancouver, y las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las utilizadas por el *Index Medicus*. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolf JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, et al. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, bly cetin and related paptides. En: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlín: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

No se aceptarán normalmente citas relacionadas con comunicaciones personales, datos no publicados, manuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas a continuación de la bibliografía e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su título correspondiente, y leyenda en caso necesario. No se aceptarán tablas que incluyan un número elevado de datos.

FIGURAS

Las figuras se incluirán en páginas separadas a continuación de las tablas. Deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción previa a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe evitarse su identificación, y si ello no fuese posible, adjuntar la autorización del paciente por escrito. Las leyendas se incluirán al final, juntas, en una hoja aparte, mecanografiadas a doble espacio.

Sólo excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra, los costes para su reproducción, correrán a cargo de los autores.

ACRÓNIMOS

Se debe ser muy prudente en el uso de acrónimos, evitando utilizar más de 5-6 en todo el texto. Cuando se utilicen por primera vez deben ir precedidas de las palabras que representan y citarse en paréntesis.

DENOMINACIONES PARA FÁRMACOS

En general se deben utilizar los nombres genéricos pero, si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra Revista.

Information for the authors

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes scientific studies, systematic reviews, consensus, clinical notes and experts' opinions in the field of diabetes and related diseases, in Spanish or in English. The manuscripts sent for publication in "Avances en Diabetología" will be evaluated by at least 2 independent reviewers, chosen by the Editorial Committee. The authors will receive the evaluation of their papers in a period of one month and should make the recommended changes within 2 weeks of having received them. If the article sent to the authors for changes is not received within the period proposed, it will be considered as a new manuscript on arrival.

Review Articles. These collaborations will deal with state of the arts subjects or those of general interest in the field of diabetes. The journal Director will request them from national or international experts.

Diabetes Seminars. These papers will deal with subjects directly related to the common clinical practice in diabetes. Their objective is to contribute to continuing training in the field of diabetes. The Editorial Committee will request them from key specialists in the subject proposed. The same guidelines as detailed for original articles will be followed for their elaboration.

Original Articles. These manuscripts will refer to clinical or experimental research studies on diabetes. They will be assessed for their originality, design and clear presentation. They should not exceed eight double-spaced printed pages or a maximum of 3000 words that include title, text and acknowledgements (this does not include the summary, references, tables or figures). No more than 30 references or more than 4 tables or figures will be allowed. The recommended number of authors should not exceed six.

Clinical Notes. These manuscripts will be the most adequate to describe one or more cases of diabetes with exceptional interest. They should be a maximum of 3 printed pages or 1200 words, including title, text and acknowledgements. No more than 10 references or 2 tables or figures will be allowed. The number of authors recommended should not exceed four.

Letters to the Editor. They will include opinions, observations as clinical experiences on diabetological aspects of general interest. They should not exceed one page or 400 words, including title and text. No more than 3 references, more than 1 table or figure or more than 2 manuscript signing authors will be allowed.

Other sections. "Avances en Diabetología" will also include other sections such as Editorials, Consensus Documents, Documents from the Spanish Society of Diabetes Work Groups, News, Comments on national and international congresses, book reviews and other information of interest. In general, the content of these sections will be established by order of the journal Director. Whenever possible, they should be sent in the format accepted for the remaining articles.

Avances en Diabetología will not publish studies that have been published previously or that are simultaneously being considered for some type of publication.

All the manuscripts should be typed double-spaced and the letter type size used should not be less than 11 points.

The manuscripts should be sent by E-mail to Mrs. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), secretary of Ergon. The matrix document should be identified as the main document. Tables and figures should be sent, duly identified, in separate documents. Photographs should be black and white and with excellent quality. The Editorial committee may request, if necessary, that the complete paper or some of its parts be presented in another specific format.

All the manuscripts should be accompanied by a letter written by the first author of the study, who will be responsible for it for all effects. The letter should expressly state that the other signers of the paper agree with the publication of the manuscript in the form and content sent to the journal Director.

Manuscripts will not be admitted in paper form, except under special circumstances. In this case, one original and two copies of the complete manuscript, including tables and figures, should be sent to the following address:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco
Director de Avances en Diabetología
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28220 Majadahonda, Madrid. Spain

INFORMATION SPECIFIED FOR THE ELABORATION OF THE ARTICLES

The following should be included on the first page of the manuscript:

- Title of the paper
- Names of the authors (name and complete last name)
- Institution where it was done.
- Title in English.
- Correspondence Address, E-mail address and contact telephone.
- Short title, to print on the heading of the inside pages of the article.
- Word count, including title, text and acknowledgements.
- List of acronyms.

The second page should include the summary, which should not exceed 250 words. The study objective, methodology used, results and conclusions reached should be clearly and concisely described in it. At the end of the summary, 3-6 key words that define the fundamental subject of the paper should be included. Furthermore a summary in English, including the key words in English, should be included on a separate page. These should be equivalent to the descriptors of the Index Medicus (Medical Subject Headings, MESH).

Beginning on page three, the article should be described according to the following sections: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and References. The Introduction should describe the reasons why the study has been done, avoiding comments on the findings and conclusions obtained. Material and Methods should give a descriptive report on the patients included in the study, materials used and their origin and the statistical methods used. The Results should be clearly presented and follow a logical order in their presentation. They cannot be simultaneously presented in the text and in tables or figures. In the Discussion, the authors should provide an interpretation and comparison of the results with the pertinent information available in the scientific literature, avoiding speculations or repetitions of the results. The Conclusions should be detailed in the final paragraph of the manuscript. The Editorial Board reserves the right to summarize the three most relevant aspects of the paper in order to place it in a summary table at its end.

Prior to the references, if considered necessary, aspects such as study financing, previous presentation of the study in a scientific Congress or acknowledgements may be briefly summarized in the Acknowledgements.

REFERENCES

The references should be included in the text with Arabic numbers in superscript and without parenthesis, with consecutive numbering according to their appearance in the text, tables and figures. When several correlative references are cited, the number of the first and last, separated by a dash, should be specified. When the citation is placed together with a punctuation sign, the citations should precede the sign (for example: observed with sulfonylureas², biguanides³ and glitazones^{4,8}). The use of hyperlinks in word processors for citation of references in the manuscript should be avoided.

The References should be included on a separate page after acknowledgements. The references should be consecutively numbered in the same order as they have been cited in the manuscript. When the references are first cited in the tables or figures, they should be numbered, respecting this order in relationship with those that are then cited in the text. Reference style and presentation should follow the format proposed by the Vancouver group and abbreviations of the journals should be adjusted to those used by *Index medicus*. As example of these, we cite the following:

1. Wolf JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, et al. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.

2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, bly cetin and related paptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlín: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

Citations related with personal communications, unpublished data, manuscripts in preparation or sent for publication will not normally be accepted. However, if it is considered to be essential, this material may be included in the appropriate place of the text, detailing its interest and content.

TABLES

The tables should be typed double-spaced, on separate pages after the references and identified with Arabic numbers. Each one of them should have its corresponding title and legend if necessary. Tables including an elevated number of data will not be accepted.

FIGURES

The figures should be included on separate pages after the tables. They should be designed professionally and presented as black and white photographs. Symbols, letter and numbers should have a continuous line and be clear and their size should be sufficiently large to be legible after reduction prior to their incorporation into the journal pages. If photographs of patients are used, their identification should be avoided, and if this is not possible, written authorization of the patient should be attached. The legends should be included at the end, together, on a separate sheet, typed double-spaced.

Illustrations will only be published on rare occasions in color, and when this occurs, the authors will be charged the costs for their reproduction.

ACRONYMS

Great care should be taken in the use of acronyms, avoiding the use of more than 5-6 in all the text. When they are used for the first time, they should be preceded by the words they represent and cited in parenthesis.

DENOMINATIONS FOR DRUGS

In general, generic names should be used, however if the authors want to, they can insert it in parenthesis followed by the commercial names.

AUTHORIZATIONS

In those cases where material from other publications is used, these should be accompanied by the written permission of its author and the corresponding Publishing firm, authorizing its reproduction in our journal.

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

D.P.

Provincia

NIF

Suscríbame a:

Avances en Diabetología (4 números/año)

España
28 €

Resto países
32 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.

>€

Mediante talón nº
que adjunto

A través de mi cuenta
bancaria (cumplimento
autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros

Entidad

Nº Sucursal

D.C.

Calle

Población

D.P.

Provincia

C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Vds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:

ERGON CREACIÓN, S.A.

C/ Arboleda, 1

28220 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37

....., de de 2005

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2005