

**TIEMPO PROMEDIO DEL EFECTO MÁXIMO DE LA INSULINA ANALOGA EN
LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL Y FACTORES RELACIONADOS**

**MARÍA JULIETA PACHÓN ESPINOSA
CLAUDIA MARCELA RIVERA JIMÉNEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina**

Bogotá D.C, 2016



TIEMPO PROMEDIO DEL EFECTO MÁXIMO DE LA INSULINA ANALOGA EN LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL Y FACTORES RELACIONADOS

**María Julieta Pachón Espinosa
Claudia Marcela Rivera Jiménez**

Estudiantes de Maestría en Epidemiología

**Asesores
Dra. Yolanda Torres
Dr. Pablo Aschner Montoya**

**Tesis para optar el título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina**

Bogotá D.C, 2016

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Bogotá, 24 de Agosto de 2016

AGRADECIMIENTOS

En el presente trabajo de grado queremos agradecerle a Dios por bendecirnos para llegar hasta donde hemos llegado. A las universidades CES y Rosario por darnos la oportunidad de especializarnos y continuar en el camino de la investigación. A nuestros directores de tesis y docentes que, con su dedicación, conocimientos, experiencia, paciencia y su motivación han logrado que hayamos culminado con éxito esta etapa.

A nuestras familias y amigos, por su apoyo incondicional cuando lo necesitamos.

Gracias

CONTENIDO

RESUMEN.....	19
ABSTRACT	20
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	21
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
1.2. JUSTIFICACIÓN	22
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
2. MARCO TEÓRICO	28
2.1. INTRODUCCIÓN	28
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES.....	30
2.2.1 <i>Prevalencia y proyecciones a nivel mundial.</i>	30
2.2.2 <i>Prevalencia y proyecciones en Latinoamérica.</i>	31
2.3. MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA.....	31
2.4. CONTEO CARBOHIDRATOS Y MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA	32
2.5. INSULINOTERAPIA.....	33
2.5.1 <i>Farmacodinamia y farmacocinética de las insulinas regulares.</i>	34
2.5.2 <i>Farmacodinamia y farmacocinética de las insulinas análogas.</i>	34
2.5.3 <i>Insulina de acción rápida.</i>	35
2.5.4 <i>Insulina de acción intermedia.</i>	35
2.5.5 <i>Insulina prolongada.</i>	36
2.5.6 <i>Esquema de insulinización.</i>	36
2.6. AUTOMONITOREO	38
2.7. PICO DE INSULINA.....	38
2.8. FENOMENO DEL AMANECER FRECUENTE.....	39
2.9. VARIABILIDAD DE LA GLUCEMIA	39
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	41
3.1. HIPÓTESIS.....	41
3.2. OBJETIVO GENERAL	41
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4. METODOLOGÍA	42
4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	42
4.2. TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA	42
4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	32
4.3.1 <i>Población.</i>	32
4.3.2 <i>Diseño muestral.</i>	32
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	32
4.4.1 <i>Criterios de inclusión.</i>	32
4.4.2 <i>Criterios de exclusión.</i>	33
4.5. PLAN DE ANÁLISIS	33
4.5.1 <i>Diagrama de variables.</i>	33
4.5.2 <i>Descripción de las Variables</i>	34

4.6	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	35
4.6.1	<i>Fuente de información.....</i>	35
4.6.2	<i>Instrumento de recolección de la información.....</i>	35
4.7	PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	35
4.7.1	<i>Control de errores y sesgos.....</i>	36
4.7.2	<i>Técnica de procesamiento y análisis de los datos.....</i>	37
4.8	PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	38
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
6.	RESULTADOS.....	41
7.	DISCUSION	48
8.	CONCLUSIONES	50
9.	BIBLIOGRAFÍA	52

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables del paciente con DM 1 y 2.....	34
Tabla 2 Análisis univariado variables cuantitativas.	42
Tabla 3 Pruebas de normalidad de las variables en DM1 y DM2	46
Tabla 4 Análisis de correlación bivariada.....	46
Tabla 5 Comparación de medias: Tipo de comida con respecto a la variable Tiempo promedio pico de la insulina.....	47
Tabla 6 Comparación de medias entre grupos con respecto a la variable Tiempo promedio pico de la insulina.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de la metodología.....	31
Figura 2 Variables de pacientes con DM1 y DM2	33
Figura 3 Distribución por género de la población.....	41
Figura 4 Distribución del IMC en la población.....	42
Figura 5 Complicaciones microvasculares.....	43
Figura 6 Complicaciones microvasculares.....	43
Figura 7 Esquema de insulinización en pacientes con DM1 y DM2.....	44
Figura 8 Tiempo promedio pico de la insulina con respecto al tipo de comida en pacientes con DM1 y DM2	45

GLOSARIO

AUTOMONITOREO GLUCEMICO: auto evaluación de los niveles totales de glucosa sanguínea mediante glucometría

COMPLICACIONES MACROVASCULARES: enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES: lesiones de los vasos sanguíneos pequeños, pueden ser: oculares, lesiones renales y lesiones de los nervios que ocasionan impotencia y pie diabético.

CARBOHIDRATO: compuesto químico formado por carbono, hidrógeno y oxígeno. Está presente en los alimentos en diferentes formas y porcentajes: carbohidratos complejos (cereales, legumbres, patata, etc.) y carbohidratos simples o azúcares (miel, fruta, leche, etc.), los cuales proporcionan energía al organismo.

CONTRARREGULACIÓN: respuesta bioquímica y hormonal que se produce tras la hipoglucemia con objeto de restaurar a la normalidad los niveles circulantes de glucosa. Incluye la elevación de la secreción de la hormona del crecimiento, glucagón, catecolaminas, ACTH y cortisol.

DIABETES MELLITUS: grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.

DIABETES MELLITUS TIPO 1: subtipo de diabetes mellitus caracterizado por deficiencia de insulina. Se manifiesta por el inicio repentino de hiperglucemia severa, progresión rápida hacia cetoacidosis diabética.

DIABETES MELLITUS TIPO 2: subclase de diabetes mellitus que no es sensible o dependiente de la insulina. Se caracteriza inicialmente por la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo y posteriormente por intolerancia a la glucosa e hiperglucemia.

EXCURSIONES DE GLUCOSA: refiere la acción variaciones en los niveles de glucosa plasmática.

GLUCOSA: cantidad de azúcar que el organismo absorbe a partir de los alimentos, con la finalidad de aportarle la energía necesaria para poder realizar diferentes funciones.

GLUCEMIA: cantidad de glucosa contenida en la sangre.

INSULINA: hormona proteica segregada por las células beta del páncreas.

INSULINA ANALOGA: son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

INSULINA REGULAR: la insulina regular pura es de acción rápida y poco duradera. Su efecto comienza a manifestarse a los 30 minutos de su administración y se mantiene durante 6-8 horas. Es una insulina prandial debido a que su acción rápida permite amortiguar los aumentos glucémicos de las comidas

MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA: dispositivo que mide los niveles de glucosa intersticial continuamente, dando lecturas cada 5 minutos durante las 24 horas del día.

PICO MAXIMO DE GLUCEMIA: valor máximo de glicemia alcanzado después de la ingesta de alimentos.

POSTPRANDIAL: estado fisiológico inducido por la ingesta de alimentos y se caracteriza por presentar un alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia). Este estado se extiende aproximadamente desde 2 horas después del consumo de nutrientes hasta que se llega al nivel basal de glucosa en sangre (normoglucemia).

VARIABILIDAD GLUCEMICA: medida de control y estabilidad de la glucemia.

RESUMEN

Introducción: El tiempo promedio del efecto máximo de la insulina regular rápida en la glucemia postprandial ha sido considerado durante años de 120 minutos. En pacientes con Diabetes Mellitus (DM) que usan insulinas análogas este tiempo y los factores asociados no se encuentran reportados para ser aplicados en el automonitoreo. El objetivo de este estudio fue calcular el tiempo y factores relacionados al efecto máximo de la insulina en la glucemia postprandial. **Metodología:** Se desarrolló un estudio longitudinal retrospectivo a partir de una fuente secundaria donde se realizó un análisis descriptivo y bivariado con las variables demográficas y clínicas presentes en la población. **Resultados:** El tiempo promedio del pico máximo de insulina en pacientes con DM1 fue de 78.4 (DE $\pm$ 16.512) y DM2 75.01(DE $\pm$ 12.02) minutos. El 75% de la población con DM1 y el 54.2% en DM2 era de sexo femenino, la edad promedio en DM1 era 42.38 años y en DM2 68 años, en cuanto a la categorización del IMC el 50% de la población en DM1 y el 37.5% en DM2 estaban dentro del rango de obesidad y se encontró una relación con respecto al tipo de comida “desayuno-cena” vs el tiempo promedio del efecto máximo de la insulina calculado para ambos grupos (p:0.010). **Conclusiones:** El tiempo promedio del efecto máximo de la insulina calculado fue menor al tiempo reportado en la literatura clínica de 120 minutos. El tipo de comida principal mostró una relación con el tiempo promedio del efecto máximo en ambos grupos.

Palabras clave: Análogos de insulina, comida, sistema de monitoreo continuo, tiempo pico.

ABSTRACT

Introduction: The average time of maximum effect of rapid insulin in postprandial glycemia using regular insulin has been considered for years of 120 minutes. In patients with Diabetes Mellitus type 1 and 2 using analogue insulin, the time and associated factors to be applied in self-monitoring have not been reported yet. The objective of this study was to calculate the time and factors related to the maximal effect of insulin in postprandial glycemia. **Methods:** A retrospective longitudinal study was developed from a review of medical history of 80 patients. Descriptive and bivariate analyses were performed with demographic and clinical variables of the population. **Results:** The average time of peak insulin in patients with DM1 was 78.4 (SD $\pm$ 16,512) and DM2 75.01 (SD $\pm$ 12.02) minutes. 75% of the population with DM1 and 54.2% in DM2 were female, the average age of DM1 was 42.38 years and DM2 68 years, as to the categorization of BMI 50% of the population in DM1 and 37.5% in DM2 were within the range of obesity. A relationship with respect to the type of food "breakfast-dinner" vs. the average time of maximal effect of insulin calculated for both groups ($p = 0.010$) was found. **Conclusion:** The average time of maximal effect of insulin calculated was lower than reported in the clinical literature of 120 minutes. The type of main meal showed a relationship with the average time of maximum effect in both groups.

Key words: Continuous monitoring system, insulin analogues, meal, peak time.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica, controlable en la medida que se mantenga adherencia a pautas de estilo de vida saludable y al tratamiento farmacológico. El impacto en aspectos psicológicos, sociales y del autocontrol, logran redireccionar un buen estado de salud y retrasar la presentación tanto de complicaciones micro y macro vasculares.

Según los datos registrados por el Atlas Mundial de Diabetes IDF 7 edición (2015), a nivel mundial 415 millones de adultos tienen diabetes y se estima que para el año 2040 esta cifra se incremente a 642 millones (1). En Colombia la prevalencia de DM es de 9,6% y en los niños (0-14 años) la DM1 es de 1,0 %. Sin embargo, la incidencia de DM1 en Colombia es relativamente baja (de 3-4 por 100.000 niños menores de 15 años) y la prevalencia se estima en un 0,07%. El mestizaje, el envejecimiento y los factores asociados a la urbanización son los principales determinantes de la epidemia de diabetes que se observa en la región. Entre estos últimos, la alta frecuencia de sobrepeso (más del 30%) y de síndrome metabólico (entre 20 y 35%) en el país son los factores más importantes (2). Dentro del manejo de la enfermedad hay factores fundamentales como la dieta, el tipo de medicamento usado para el manejo de comorbilidades, la práctica de un deporte, el tipo de tratamiento, el estilo de vida y la clase de insulina.

Las insulinas análogas que son usadas en la actualidad han mejorado la calidad de vida de los pacientes debido a su facilidad en el uso y en el tiempo de acción, ya que simulan una mejor respuesta endógena de la insulina prandial. La medición de su efecto se evidencia en los niveles postprandiales de glucosa los cuales siguen siendo evaluados al cabo de dos horas. Este tiempo promedio ha sido utilizado hasta el momento en la práctica clínica como valor de referencia para el automonitoreo de los valores de glucosa en sangre con las insulinas análogas, considerando que este tipo de insulinas modificadas por bioingeniería, presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

En la actualidad uno de los mecanismos para evaluar el control de los niveles de glucosa es el monitoreo continuo de glucosa (MCG), instrumento usado para recolectar los datos en el estudio. El MCG utiliza un dispositivo electrónico que mide los niveles de glucosa cada cinco minutos (3) y permite una confiabilidad tanto al médico tratante como al paciente con respecto al ajuste de dosis de

tratamiento acorde al estilo de vida de cada paciente y a los resultados obtenidos (4).

Actualmente, no se conocen datos publicados en la literatura científica con la población de dm en Colombia que calculen el tiempo y posible variación del pico de la hiperglucemia postprandial al usar insulinas análogas, ni los factores asociados a la variación del mismo.

La posible relación de las variables clínicas como sexo, edad, categorización de IMC, tipo de diabetes, tiempo en años de diagnóstico con el tiempo promedio en el que ocurre el pico máximo de hiperglucemia postprandial luego de las comidas principales en pacientes con dm tipo 1 y 2 que fueron tratados con múltiples dosis de insulina análoga de corta acción y que cumplían los criterios de inclusión será un hallazgo que

1.2 JUSTIFICACIÓN

Por los cambios socioculturales, ambientales, el tipo de diabetes, el aumento del consumo de comida no saludable o procesada, el estilo de vida, la clase de insulinas, entre otros, genera una inquietud con respecto a que se reconsidere el tiempo que se ha estipulado para realizar el automonitoreo según las características propias de la población.

Acorde al consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (5), en el manual de automonitoreo se recomienda a los pacientes con DM cuantificar la glucosa capilar antes de cada uno de los 3 alimentos principales y dos horas después de los mismos. De esta forma estaremos en condiciones de evaluar tanto la glucemia de ayuno como las excursiones postprandiales y hacer los ajustes de insulina; Esta estrategia de vigilancia se mantendrá hasta que se logren metas de control las cuales (5) están directamente relacionadas con el resultado de la hemoglobina glicosilada (HBA1C). Por lo tanto, es importante conocer una exactitud del tiempo máximo de la acción de la insulina para el control de los valores de glucemia postprandiales.

Aunque todavía no se han establecidos nuevas guías para la utilización de la glucosa postprandial, varios estudios recientes postulan que el nivel de HBA1C sólo no es suficiente para prevenir las complicaciones en pacientes diabéticos ya que los picos agudos de hiperglucemia son los responsables de muchas de las complicaciones cardiovasculares y enfatizan la necesidad del control de estos eventos agudos en pacientes con DM2 (6).

Una determinación del pico de hiperglicemia acercaría al cumplimiento de los objetivos de la atención integral al paciente diabético en (5):

- Eliminar o controlar los síntomas de la enfermedad.
- Prevenir y tratar complicaciones agudas y crónicas.
- Promover un apropiado autocuidado.
- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la diabetes.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados al tiempo promedio del efecto máximo de la insulina rápida análoga en la glucemia postprandial en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 en un hospital de IV nivel de la ciudad de Bogotá?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

La DM es una enfermedad metabólica causada por un defecto en la producción de insulina y/o la insensibilidad a dicha hormona. Se caracteriza por un nivel de glucemia crónicamente alto (hiperglucemia) y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas.

La hiperglucemia deteriora gradualmente la integridad y el funcionamiento de otros órganos, llevando a la presentación de complicaciones micro y macrovasculares. Existen diferentes tipos de diabetes: Diabetes tipo 1, tipo 2, gestacional, secundarias entre otras (7).

Aunque esta patología se puede controlar en la medida que se mantenga adherencia a pautas de estilo de vida saludable y al tratamiento farmacológico. La importancia de los aspectos psicológicos, sociales y del autocontrol, logran re direccionar a un buen manejo en el estado de salud y retrasar la presentación de complicaciones microvasculares y macrovasculares, como las siguientes: cardiopatía, accidente cerebro-vascular, neuropatía, retinopatía, nefropatía y disfunción sexual (8,9).

En los pacientes insulino-requientes con múltiples dosis de insulina, el automonitoreo con glucometrias es trascendental en la titulación, efectividad y seguridad de la terapia (4,10). Sin embargo, cuando no se logra un adecuado control metabólico y es difícil una adecuada titulación de la dosis de insulina por alta variabilidad e hipoglucemias frecuentes y/o inadvertidas, existe la opción de instaurar un monitoreo continuo de glucosa (MCG) o sistema de infusión continuo de insulina (ISCI). El uso de este sistema también está indicado para pacientes diabéticos que manifiestan el “Fenómeno del amanecer frecuente” (11), el embarazo o deseo de embarazo (6,7), entre otros.

El sistema de MCG es una terapia moderna en nuestro país, aunque desde finales de 1970 se empezó a manejar en el Hospital de Guy y Yale, encontrando un mejor control metabólico comparado con los regímenes de insulina convencionales (12). En los siguientes 30 años se usó como una herramienta desarrollada para investigación de rutina para un número creciente de pacientes con diabetes tipo 2 (13,14).

En la actualidad, el MCG es uno de los mecanismos utilizados para evaluar el control de los niveles de glucosa, en el cual se utiliza un dispositivo electrónico que mide dichos niveles cada cinco minutos, permitiendo una confiabilidad tanto al médico tratante como al paciente de los resultados para ajustes en la dosis de tratamiento acorde al estilo de vida de cada paciente. De igual forma es la mejor manera de dispensación o utilización de la insulina, ya que imita de una forma más parecida el patrón de secreción de insulina por las células beta, liberando insulina con gran precisión (15,16).

Sin embargo, hay controversia entre los profesionales con respecto al cuidado o control de la diabetes usando un MCG ya que frente a la insulino terapia convencional, tiene una ventaja real a través de múltiples inyecciones diarias (MID) en términos de control metabólico y en calidad de vida. Esto se debe a que los análogos de insulina han mejorado la eficacia de las MID, proporcionando un estrecho pico de insulina en las comidas y manteniendo constantes los niveles séricos de glucosa, razón por la cual permite tener un mejor manejo glicémico y por ende permite una mayor adherencia por parte de los pacientes al tratamiento para la diabetes justificado en la reducción de la hemoglobina glucosilada (HBA1C) (17,18).

La infusión constante y continua de insulina, está personalizada acorde al tratamiento de cada paciente, a sus requerimientos tanto terapéuticos como fisiológicos, al bolo, al tipo de comida principal y al valor de glucemia preprandial, las cuales son características que pautan el manejo continuo de infusión de la insulina a través del monitoreo constante o de una bomba de insulina, permitiendo obtener los valores de glucemia intersticial que dejan provisto hiperglucemias y observar el comportamiento numérico de los niveles de control de la glucemia en diferentes situaciones (19).

El MCG funciona mediante la instalación de sensores con electrodos que miden las concentraciones de glucosa intersticial y reportan el promedio de estos niveles cada 5 minutos a nivel de la dermis (20). El tiempo de vida útil de los sensores es de 2 a 6 días y requiere calibración con la glucemia capilar, por lo cual sigue siendo indispensable el automonitoreo (21). Este sistema aporta información muy valiosa acerca del comportamiento de la glucemia diurna, nocturna, preprandial, postprandial y en circunstancias especiales como ejercicio, estrés, infección, entre otros (6,22).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

Según la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés), la diabetes es una de las mayores emergencias de salud en el siglo XXI; se estima que a nivel mundial esta patología ocupa el tercer puesto como factor de riesgo de mortalidad prematura después de la presión alta y el uso del tabaco (1).

En países con altos ingresos, aproximadamente del 87% al 91% de todas las personas diagnosticadas presentan DM2, del 7% al 12% tienen DM1 y del 1% al 3% tienen otro tipo de diabetes (23,24).

La DM2 se ha incrementado por los rápidos cambios socioculturales, incremento de la urbanización, reducción de la actividad física, incremento del consumo de carbohidratos y bajo consumo de frutas y verduras (25,26).

2.2.1 Prevalencia y proyecciones a nivel mundial

Según los datos publicados por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el “Atlas de la Diabetes, séptima edición del año 2015”, se reportó que para el año 2015 (población mundial total: 7.3 billones), 415 millones de adultos tenían diabetes con una prevalencia global de 8.8% en personas de 20 a 79 años y para el año 2040 (población total estimada a nivel global: 9.0 billones), se prevé que esta cifra aumentaría a 642 millones con una prevalencia del 10.4% (1,27). Estos datos fueron calculados usando información de 220 países y territorios, agrupados en siete regiones por el IDF: África, Europa, Oriente Medio y Norte de África, Norte América y Caribe, Sur y Centro América, Sur y Este de Asia y Oeste Pacífico (1).

En el año 2015 ocurrieron 5.0 millones de muertes relacionadas a la diabetes. Quinientos cuarenta y dos mil niños en edades comprendidas entre los 0 a los 14 años presentaron diabetes tipo 1, siendo 86 000 el número de casos nuevos diagnosticados por año (27).

2.2.2 Prevalencia y proyecciones en Latinoamérica.

En el año 2015, la tasa de prevalencia de la diabetes en adultos dentro de las edades 20 a 79 años para los países de centro y sur américa fue de 9.4% [8.0-11.3%] y se estima que para el año 2040 este valor aumente a un 11.9% [10.1 - 14.3%] según las proyecciones realizadas por el IDF. En este mismo año 45 100 niños (0-14 años) presentaron DM1 y ocurrieron 247 000 muertes de personas adultas con diabetes y el 42.7% de estas muertes fueron en personas menores de 60 años, la mitad ocurrieron en Brasil, siendo este el país que tiene el mayor número de personas con diabetes (14.3 millones) (1)

Para el año 2014, Colombia tuvo una la prevalencia de DM de 8.9% en adultos y se observó un promedio anual de 5.650 muertes por DM en ambos sexos. Los departamentos que registraron mayor prevalencia y mortalidad en ambos sexos fueron Valle del Cauca, Norte de Santander y Risaralda (28).

Sin embargo, para el año 2015 estas cifras no mejoraron, ya que el país tuvo una prevalencia del 9.6% [8.6- 10.7%] en adultos de los 20 a los 79 años y por cada 1000 niños de 0 a 14 años, 1 tenía diabetes (1).

2.3 MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

Control metabólico y monitoreo, son dos palabras relacionadas que engloban la palabra “Metas terapéuticas”. Esta herramienta en tiempo real mide los niveles de glucosa del espacio intersticial mediante un sensor instalado debajo de la dermis, embebido con glucosa oxidasa (29)

Existe una diferencia de 7 a 15 minutos de los valores entre la glucosa plasmática y la intersticial dados los mecanismos de difusión plasmática de la sangre a los tejidos, las variables que intervienen como alteraciones vasculares, cambios rápidos de la presión arterial y de la temperatura corporal, entre otros. Su uso apropiado contribuye a la mejoría del control metabólico y a disminuir el riesgo de exposición del paciente a hipoglucemia (30)

En el mercado existen pocas marcas e industrias farmacéuticas que ofrecen esta tecnología de control glucémico pero se basan en el mismo fundamento para su funcionamiento: el uso de un sensor colocado de forma permanente en la región intradérmica el cual mide los valores de glucosa en el líquido intersticial, presencia de un transmisor que como su nombre lo indica transmite de forma inalámbrica los

valores de glucosa a un lector de datos para que emita el resultado al monitor de glucosa que puede o no estar integrado a la bomba (31).

Las ventajas de MCG con respecto al automonitoreo son las siguientes:

- Advierten cambios rápidos de los niveles de glucosa y alertan baja prevista, hipoglucemia e hiperglucemia en el caso de estar integrados a la bomba de infusión de insulina. El 60% de las caídas de glucosa en sangre no pueden detectarse realizando sólo punciones capilares (30).
- Identifica cuatro veces más excursiones glucémicas graves que el automonitoreo de glucosa (14).
- Reduce de forma significativa los niveles de HBA1C (30).
- Precisión clínica del 96.6% evidenciada en estudios publicados (14)

2.4 CONTEO CARBOHIDRATOS Y MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

Este concepto fue introducido en 1920 desde el descubrimiento de la insulina y fue empleado en Estados Unidos desde 1935 (32), pero se popularizó en 1993 después del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (33) y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en los cuales se demostró la importancia de controlar la glucemia para evitar o retardar las complicaciones de la diabetes (34).

En el nuevo milenio se intenta lograr planes de alimentación más flexibles e individualizados siendo esta técnica un arma muy útil (35). En 1997 la ADA emitió una publicación citando este método (36); en el año 2000 se implementa en Inglaterra, mediante el programa DAFNE (Dose Adjustment for Normal Eating) y dirigido a pacientes con DM1 (36); en el 2005 se hace referencia a la aplicación de este método en la alimentación no solo de pacientes con diabetes tipo1 sino también para pacientes con DM2 (37).

Esta herramienta de “conteo” cuantifica la cantidad de carbohidratos que tienen los alimentos en cada una de las comidas que incluyen los pacientes en su dieta conforme al tipo de alimento; considerando que los carbohidratos son importantes con relación a la insulina prandial que se debe suministrar. En el paciente diabético es muy frecuente observar hiperglucemias postprandiales correspondientes al consumo de los alimentos, su valor glucémico, a la fisiología del propio organismo para la digestión y absorción de los mismos (38).

Gracias a la publicación del DCCT, se comprobó que tener múltiples dosis diarias de insulina acompañadas de una dieta con un control en el consumo de carbohidratos contribuía de manera efectiva en el control de la glucemia y en la disminución de la hemoglobina glicosilada (37). El conteo de carbohidratos puede ser usado en pacientes con múltiples dosis de insulina y en paciente en terapia con bomba de insulina. Sin embargo, cuando se usa bomba de insulina este cálculo deja de ser un problema para el paciente, debido a los parámetros configurados (ratio, sensibilidad y objetivo de glucemia) determinan la cantidad de insulina a suministrar (39).

Los pacientes adherentes a la terapia con bomba integrada a MCG que ingresan en la bomba toda la información del contenido de carbohidratos que consumen, tienen 8 veces mayor posibilidad de lograr meta de HBA1C inferior a 7% (40).

El inicio del tratamiento con MCG suele hacerse con base a algoritmos teóricos que requieren de la realización de ajustes posteriores en función de los resultados obtenidos del automonitoreo (39-42) Esta correlación proporciona una visión global de las tendencias en el perfil de glucosa del paciente, para modificar o continuar el esquema de tratamiento que esté usando el paciente.

2.5 INSULINOTERAPIA

La insulina es sintetizada y secretada en el páncreas por las células Beta de los islotes de Langerhans, que en condiciones normales es secretada en dos fases, una basal y otra por el estímulo de los alimentos (45).

La función de la secreción basal de insulina es suprimir la producción hepática de glucosa, cumpliendo la misma función la insulina en bolos la cual se da al momento de la alimentación y promueve el depósito de los alimentos ingeridos, principalmente carbohidratos en el tejido adiposo y músculo. Al nivel de la glucosa sanguínea postprandial esta se normaliza entre 2 a 4 horas después de la comida y la insulina circulante retorna al rango basal (45-47).

El tratamiento con insulina es fundamental para la DM1 y en casos necesarios para DM2, con variaciones relacionadas con la fisiopatología de cada uno de los individuos (48). En ambos casos, considerando de alta importancia el control óptimo de las glucemias pre y post prandiales, se busca principalmente normalizar la glucosa en ayunas, normalizar los valores de la glucemia postprandial, minimizar el riesgo de hipoglucemia (muy frecuente en personas con DM1),

reducir el riesgo de las complicaciones a largo plazo, mantener los niveles de HBA1C entre 6% y 7%, mantener los niveles de glucemia en ayunas y preprandiales entre 70 y 120 mg/dl y mantener los niveles de glucemias postprandiales menores de 160 mg/dl (49).

2.5.1 Farmacodinamia y farmacocinética de las insulinas regulares

La insulina regular es una solución cristalina estéril y con zinc como estabilizador, a concentraciones de 100 UI por cada ml. Se administra por vía subcutánea o intravenosa. Por vía subcutánea, la biodisponibilidad de la insulina varía según el tipo de insulina, sitio y técnica de aplicación, el uso simultáneo de otros tipos de insulina y el tipo de paciente (50). Su perfil farmacocinético es muy variable, ya que tiene un inicio de acción de 30 a 60 minutos, un efecto pico en 2 a 4 horas y la duración de la acción va de 6 a 8 horas (51-52). Por su inicio de acción es recomendable administrar la dosis 30 a 45 minutos antes de los alimentos, sin embargo, por el tiempo de duración de su efecto, algunos pacientes experimentan hipoglucemia 4 horas después de su administración (49,53,54).

Algunos autores referencian que cuanto más grande sea la dosis de insulina normal, más rápida se da el inicio de la acción, pero mayor el tiempo hasta el efecto pico y mayor la duración del efecto, sin embargo, este fenómeno no se presenta en todos los pacientes (55,56). La insulina humana regular presenta un proceso de absorción lento desde el lugar de administración debido a la asociación de los monómeros de la insulina en dímeros y hexámeros, por proceso metabólicos. Lo que puede resultar en una hiperglucemia postprandial, mientras que la duración de su acción es demasiado prolongada, lo que puede provocar una hipoglucemia tardía, por estos motivos se generaron las insulinas análogas (54, 55,56).

2.5.2 Farmacodinamia y farmacocinética de las insulinas análogas

La tecnología recombinante del ADN ha permitido disponer de insulina de una manera fácil y económica¹, modificando la farmacocinética y farmacodinámica de las mismas intentando imitar la actividad basal y el pico de actividad de la insulina, de forma similar a la producida por las células beta del páncreas. Estas variaciones de la insulina se han dado por la modificación algún aminoácido o la secuencia completa de ellos. Actualmente, existen insulinas análogas de acción

rápida, acción intermedia y acción prolongada Comparada con la insulina regular humana, los análogos de acción rápida se absorben con más facilidad, por lo que tienen un inicio de acción más rápido. En cuanto a los análogos de acción prolongada, se caracterizan por un pico de acción más plano o menos pronunciado (57,58). Este mecanismo de acción maneja el cambio o inversión de aminoácidos que hacen que su actividad al inicio sea más rápida y la duración sea de 3 a 4 horas, este tipo de insulina ha sido diseñada para imitar el aumento fisiológico de insulina después de la ingesta de alimentos (30), razón por la cual este tipo de insulinas pueden administrarse inmediatamente antes de las comidas.

En el mercado actual se pueden encontrar las siguientes tipos de insulinas análogas (50, 59):

- De acción rápida: Aspart, Lyspro y glulisina.
- De acción intermedia: Lyspro-Protamina
- De acción prolongada: Glargina y Detemir
- Mezclas de insulina: mezcla de insulina rápida e intermedia: aspart/aspart protamina y lyspro/lyspro-protamina en diferentes proporciones.

El mecanismo de acción y farmacocinética es diferencial según su tipo de acción y son usadas para el sistema de MCG, ya que imitan en gran medida la acción del páncreas, pues proporcionan al cuerpo de forma constante la insulina que requiere y las dosis adicionales que sean necesarias (50).

2.5.3 Insulina de acción rápida

Este tipo de insulinas se utilizan para corregir la hiperglucemia postprandial y su tiempo de inicio de efecto ocurre entre los 5 a 15 minutos tras administración. El pico de acción oscila entre 1 y 2 horas y su fin del efecto se encuentra de 2 a 5 horas (57, 60,61).

2.5.4 Insulina de acción intermedia

En este tipo de insulinas, el comienzo de la acción ocurre de 1 a 2 horas tras la administración. El efecto máximo cambia notoriamente entre las marcas disponibles, sin embargo este pico de acción oscila entre las 4 y 6 horas y su efecto de duración está entre las 10 a las 12 horas. Las insulinas de acción

intermedia, se utilizan como insulina basal cuando se administran dos veces al día o en una sola dosis, antes de dormir en un régimen de múltiples dosis (45-48).

2.5.5 Insulina prolongada

En este tipo de insulinas, su acción comienza entre los 60 a 90 minutos y no tienen un pico de acción característico, aunque se puede observar un máximo efecto alrededor de las 12 horas tras su administración (62). Su efecto dura entre 17 a 24 horas dependiendo del tipo de insulina utilizada. En cuanto a la dosis, las insulinas de acción prolongada se deben administrar a una hora fija todos los días (63).

2.5.6 Esquema de insulinización.

Entender fisiológicamente cuando utilizar la insulina y el uso de las insulinas existentes para contrarrestar la deficiencia en la producción de la insulina endógena es un paso clave para mejorar el cuidado de la diabetes. Las insulinas análogas y premezcladas permiten a los médicos y al paciente tener un mejor control de los niveles de HBA1C con menos episodios de hipoglucemia (64).

La secreción fisiológica de insulina es de tipo continua basal, que hace referencia a la producción hepática de glucosa y mantiene el equilibrio en la utilización de glucosa en algunos tejidos del organismo y de tipo prandial, la cual controla las oscilaciones de la glucosa relacionadas con la comida (65).

Las estrategias posibles de insulinización son (65):

- Insulina basal en combinación con hipoglucemiantes orales:
 - Insulina NPH: nocturna (antes de la cena o al acostarse) o 2 veces al día.
 - Análogo basal: Lantus (1 vez al día) o Detemir (2 veces al día).
- Insulina basal en combinación con insulina prandial:
 - Basal-plus: añadir 1 dosis de insulina prandial, de forma progresiva, antes de las comidas principales (0,10-0,15 UI/kg en cada ingesta), comenzando por la ingesta de mayor contenido de carbohidratos.
 - Basal-bolus: o dosis múltiples de insulina.

- Insulinas premezcladas: recomendables en pacientes con más de una dosis de insulina, para reducir el número de inyecciones y errores en la administración.

La insulina, para cubrir las necesidades basales, se distribuye de manera inmediata haciendo que no se forme depósitos de insulina en el tejido subcutáneo, aumentando de forma apreciable la efectividad de la misma (66).

La infusión basal puede variar a lo largo del día y algunos modelos de bombas permiten registrar programas para diferentes horarios en distintas situaciones. Los bolos, para cubrir la ingestión de alimentos se suministran a demanda y se pueden realizar de forma inmediata (basal bolo normal), o bien difiriéndolos en un cierto periodo de tiempo (bolo expandido o cuadrado), o bien combinando ambos tipos (bolo mixto o dual) (31).

En el caso de esta investigación el esquema que se incluye como criterio de inclusión es el de tipo basal- bolo normal, para seleccionar los datos y calcular el tiempo promedio del efecto máximo de la hiperglucemia postprandial.

Actualmente las personas que utilizan bolos de insulina para manejar la glucemia postprandial deben definir y decidir la dosis correcta a utilizar con cada comida.

Esta dosis de insulina depende de varios factores como:

- Nivel de glucemia que tiene el paciente antes del bolo.
- La cantidad de comida a ingerir (carbohidratos).
- Sensibilidad de la insulina dependiendo del peso.

El paciente debe aprender a calcular la dosis de insulina con base en estas variables para medir la respuesta a diferentes dosis a través de la medición de glucemia postprandial y consecuentemente saber cuál es la dosis de insulina que se debe aplicar para obtener una glucemia postprandial adecuada.

En la práctica clínica se ha establecido que el tiempo de la insulina análoga de rápida acción inyectada inmediatamente antes de cada comida principal es utilizado como “el bolo de insulina”. La dosis suele ser iniciada y ajustada para alcanzar las metas de glucosa en plasma postprandial a 2 horas (57,67).

2.6 AUTOMONITOREO

Procedimiento individualizado, por el cual una persona realiza una toma de sangre capilar para conocer el valor de su glucemia en miligramos / decilitro a través de un medidor de glucosa en forma rápida que permite dar un estimado de la medición de la glucosa en cualquier momento del día (68,69). También llamado automonitorización glucémica, permite entender la fisiopatología de la enfermedad, así como los efectos causados por los cambios en el estilo de vida, la medicación, el ejercicio, la alimentación o las bebidas alcohólicas, entre otros

Avignon et al., encontraron que la glucemia después de la comida era más predictiva del empeoramiento del control glucémico que la glucemia pre desayuno o pre comida.

La frecuencia de automonitorización aún no está claramente definida, la ADA recomienda una frecuencia de 3 o más veces al día en pacientes DM1 y embarazadas tratadas con insulinas, pero en pacientes con DM2 la frecuencia no se especifica (70).

El MCG requiere lecturas de glucosa sanguínea para generar lecturas de glucosa de sensor. Estas lecturas permiten calibrar el sensor. Calibrar es esencial para un rendimiento óptimo de MCG (71).

La exactitud del MCG ha ido mejorando con la aparición de nuevas tecnologías. Actualmente los dispositivos más modernos tienen una diferencia media respecto a la glucemia capilar y/o plasmática del 11,4 a 13,9%, la que es mucho mejor a la reportada con los primeros equipos de MCG (72).

2.7 PICO DE INSULINA

El páncreas mantiene unos niveles basales de insulina en el cuerpo y con cada comida, produce picos que permiten durante el periodo absorbitivo metabolizar de manera adecuada la glucosa. El “pico” hace referencia al momento en que la acción de la insulina tiene su máximo efecto y el “tiempo pico” es definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de una comida para el valor de glucosa más alto registrado (73).

2.8 FENOMENO DEL AMANECER FRECUENTE

Fenómeno que ocurre en pacientes con DM en el cual los valores de glucosa en la sangre en las horas de la mañana antes del desayuno son más altos que los valores de la noche anterior. Se presenta frecuentemente entre las 3 y 6 de la mañana (74), debido al aumento previo al amanecer en los niveles de algunas hormonas (cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas) (75) y por una posible dosis de insulina inadecuada en la noche anterior. Este fenómeno puede ocurrir en pacientes con DM2 pero es más frecuente en pacientes con DM1.

2.9 VARIABILIDAD DE LA GLUCEMIA

La "variabilidad glucémica" (GV), se define como la oscilación de los niveles de glucosa en sangre por debajo y por encima del rango normal (nivel normal de glucosa plasmática en ayunas $<5,6$ mmol/l [100 mg/dl] y nivel normal de glucosa plasmática a las 2 horas $<7,8$ mmol/l [140 mg/dl]). Hay muchos factores que contribuyen al desarrollo de la variabilidad glucémica, como el momento del día, el estado de salud y el grado de estrés. El control de los valores de glucemia es importante debido a que la aparición de diversas complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes se atribuye a la hiperglucemia y disglucemia (picos y nadir), lo cual ha sido reportado por diferentes estudios (76).

El estudio realizado por Hirsch y colaboradores demostraron que las oscilaciones bruscas de la glucemia están asociadas a una mayor morbilidad cardiovascular y parecen jugar un papel clave en la patogénesis y evolución de las complicaciones crónicas de la DM. De igual forma, estudios in vitro reflejan que la muerte celular (apoptosis) es más frecuente entre las células expuestas a concentraciones variables de glucosa que entre células expuestas a concentraciones permanentemente elevadas (77).

En un estudio realizado por Sang Man Jin y colaboradores, se encontró que la variabilidad de la glucemia se ve afectada por el IMC, niveles de HDL, niveles de triglicéridos, edad y terapia de insulina (78).

La importancia de las excursiones de glucosa radica en que si son mayores o más frecuentes son más perjudiciales que las excursiones de glucosa pequeñas y menos frecuentes, que también se observan en individuos sanos y son, por lo tanto probable que no tenga ninguna consecuencia. Esto también tiene sentido desde un punto de vista clínico ya que los valores más altos de glucosa abren

espacio para una mayor variabilidad de la glucosa (79). Es por esto que puede haber dos excursiones de medida idéntica pero que difieren en la duración, contribuirán de forma diferente a la suma global de la variabilidad.

2.10 BOMBA DE INSULINA

Dispositivo pequeño y portátil que administra insulina de acción rápida las 24 horas del día, a través de un tubo pequeño (catéter) y una cánula (equipo de infusión) que se implanta bajo la piel.

Se puede programar la bomba de insulina de modo que administre la insulina automáticamente las 24 horas del día. En respuesta a la comida, el paciente se administra una dosis extra de insulina.

Permite ajustar el tratamiento de manera inmediata y administrar las dosis exactas necesarias en cada momento sólo con pulsar unos botones. Esto supone una forma más fácil y flexible de gestionar la diabetes que conduce a un mejor control. Antes de usar una bomba de insulina, se debe recibir formación en su uso y en los pacientes con DM2, se debe hacer un seguimiento por una o dos semanas a través del monitoreo continuo para ver el comportamiento de los valores de glucemia en diferentes horas del día (80).

El tipo de insulina que usan las bombas es insulina de acción rápida análoga con un inicio de 15 minutos, una hora pico de 30 a 90 minutos y una duración de 3 a 5 horas. Cada una de las marcas utiliza un programa de computadora en la cual se puede descargar los datos y consiste en un análisis de los niveles de glucosa, lectura de la insulina bolo/basal y graficas que muestran cada proceso que se haya registrado en la bomba (81).

La bomba de insulina se ha convertido con el tiempo en la mejor opción de terapia para las personas con Diabetes, llegando a mejorar en un 70% los niveles de glucosa en sangre.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Hipótesis Nula: No existe relación entre la edad, el sexo, el IMC, presentación de complicaciones micro y macrovasculares, tiempo en años de diagnóstico y tipo de comida principal con respecto al tiempo promedio del efecto máximo de la insulina postprandial.

Hipótesis Alterna: Una o más de las variables se encuentran asociadas al tiempo promedio del efecto máximo de la insulina postprandial.

3.2 OBJETIVO GENERAL

Calcular el tiempo promedio en el que ocurre el pico máximo de hiperglucemia postprandial en las comidas principales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2, tratados con múltiples dosis de insulinas análogas.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de la población con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
- Describir las características clínicas de la población con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
- Analizar la relación de las variables demográficas y clínicas con el tiempo promedio del efecto máximo de la insulina rápida análoga en la glucemia postprandial.

4. METODOLOGÍA

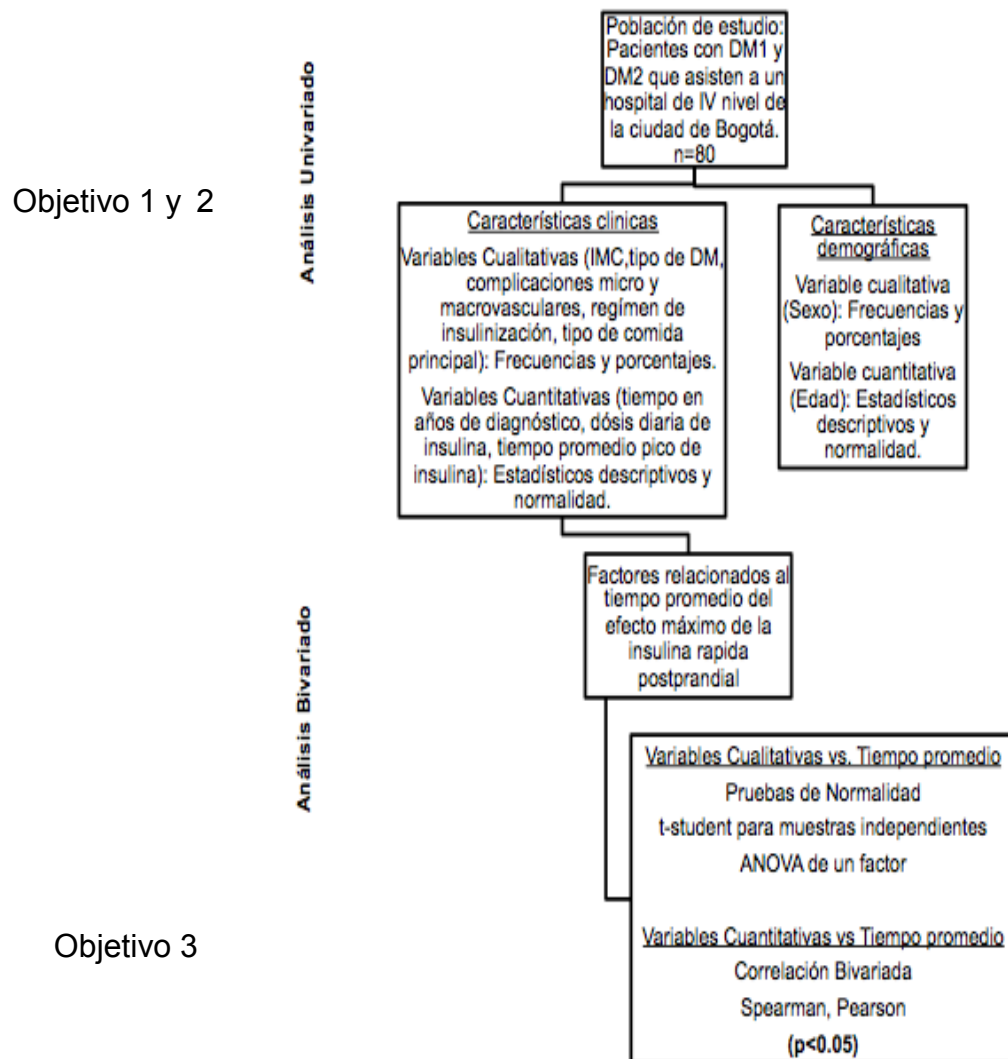
4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Se desarrolló un estudio cuantitativo, en el que se utilizaron herramientas estadísticas para resolver los objetivos planteados en la investigación.

4.2 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA

Se realizó un estudio analítico observacional longitudinal retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los registros de pacientes con DM1 y DM2 que asistían a un Hospital de IV nivel de la ciudad de Bogotá y utilizaban un sistema de monitoreo continuo durante un mínimo de 3 días como terapia de seguimiento para el control de la glucemia entre los años 2012 al 2015, con el fin de determinar la relación entre el tiempo promedio y las variables clínicas y demográficas de la población estudiada.

Figura 1. Diagrama de la metodología



Para el procesamiento de todos los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21. (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3.1 Población

Pacientes mayores de 18 años, con DM1 y DM2 que asistieron al servicio de endocrinología de un hospital de IV nivel en la ciudad de Bogotá desde el enero del año 2012 a diciembre de 2015, que dentro de la terapia para el control de su patología estaban recibiendo múltiples dosis de insulina análogas y se les haya instalado un MCG de 3 a 6 días de forma ambulatoria y cumplieron con los criterios de inclusión.

4.3.2 Diseño muestral

Se incluyeron todos los pacientes con DM1 y DM2 que cumplieron con los criterios de inclusión a partir del año 2012.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2
- Pacientes con tratamiento de insulina análoga de acción rápida sin o con otro medicamento (Aspart, Lyspro y glulisina).
- Pacientes que hayan recibido la fase de entrenamiento (1 día) para el manejo de MCG
- Pacientes que dispongan de trazado y datos exportados del MCG durante mínimo 3 días consecutivos
- Pacientes que manejen un esquema basal –bolo o basal/bolo/oral-subcutáneo.
- Pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión para la unidad.
- Presencia de un Bolo de insulina simple y único administrado para la cantidad de gramos de carbohidratos de la comida principal.
- En los periodos entre comidas no haber ingerido carbohidratos (menos de 2 horas) ni haber administrado bolos de insulina de corrección.

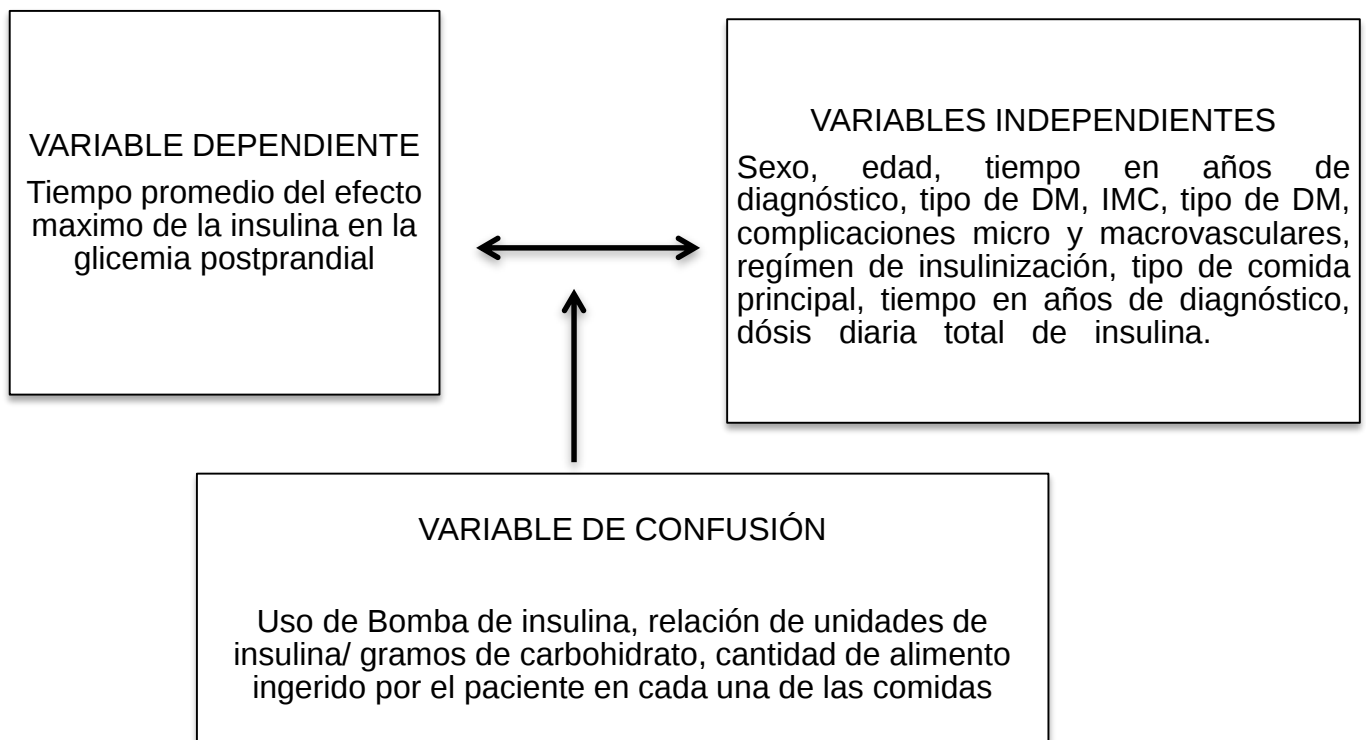
4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes en estado de embarazo acorde a lo registrado en la historia clínica actualizada.
- Unidades de respuesta a la comida después de la infusión de la insulina donde se vea una respuesta bifásica con un pico y un nadir.
- Valores de glucemia con un tiempo promedio mayor de 120 minutos.
- Pacientes que sean tratados con agonistas del péptido relacionado al glucagón 1, acarbosa y orlistat.
- Presencia de complicaciones microvasculares de tipo gastroparesia, acorde a lo registrado en la historia clínica actualizada.

4.5 PLAN DE ANÁLISIS

4.5.1 Diagrama de variables

Figura 2. Variables de pacientes con DM1 y DM2



4.5.2 Descripción de las Variables

Tabla 1. Variables del paciente con DM 1 y 2

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Codificación
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Sexo registrado	Nominal	1: Hombre 2: Mujer
Edad	Periodo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos	Continua	N.A
Tipo de Diabetes Mellitus	Falta de producción de insulina y/o defecto en la acción de la misma	Pacientes con diagnostico tipo 1 Pacientes con diagnostico tipo 2	Nominal	1: Diabetes tipo 1 2 Diabetes tipo 2
Tiempo diagnostico en años	Tiempo en años a partir del diagnóstico de la enfermedad	Años exactos	Continuo	N.A
Índice de masa corporal (IMC)	Relación de la masa en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresado en metros	Registro del ultimo IMC	Continuo	masa (kg) / altura (mts)^2
Esquema de Insulinización	Esquema terapéutico para el control de la diabetes	Terapia de tratamiento	Nominal	1.basal/bolo 2.basal/bolo/oral/subcutáneo
Complicaciones Microvasculares	Lesiones de los vasos pequeños	Diagnóstico previo de las microangiopatías	Nominal	1: Si 2: No
Complicaciones Macrovasculares	Lesiones de los vasos grandes	Diagnóstico previo de las macroangiopatías	Nominal	1: Si 2: No
Tiempo promedio del efecto máximo de la glucosa (pico de glucosa)	Valor promedio registrado de la diferencia inicial y final del pico de la glucosa	Tiempo registrado en minutos	Continuo	minutos (min)
Tipo de comida	Ingesta de alimentos	Comida principal registrada	Nominal	1. Desayuno 2. Almuerzo 3. cena
Dosis diaria total de insulina	Unidades de insulina suministradas en el día	Suma de las unidades de insulina basal y rápida	Continuo	Total unidades/Kg (U/Kg)

4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.6.1 Fuente de información

La recolección de los datos se obtuvo a través de una fuente secundaria en el que se revisaron las historias clínicas y los registros del MCG pertenecientes a todos los pacientes que asistían al servicio de endocrinología del hospital de IV nivel de la ciudad de Bogotá. Se seleccionaron los datos de interés, eliminación de doble registro y cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión para determinar si existía una asociación entre las variables clínicas y demográficas con el tiempo promedio pico del efecto máximo de la insulina en la glucemia postprandial de pacientes con DM1 y DM2.

4.6.2 Instrumento de recolección de la información

La información obtenida fue ingresada en una base de datos en el programa informático Excel 2013, que incluía las variables previamente establecidas y que fueron objeto del estudio. El acceso a las historias clínicas y a los registros de MCG se realizó a través de la creación de un usuario y clave para el desarrollo del estudio, manejando un backup de la información.

4.7 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Tras aprobación del comité institucional de ética e investigación clínica del Hospital que suministró los datos y aprobación de los comités de ética de la Universidad CES y del Rosario, se extrajo el listado de los pacientes con diagnóstico previo de DM1 y DM2 que asistían al Hospital de IV nivel de la ciudad de Bogotá desde el año 2012. Para la ejecución de la investigación, se revisaron las historias clínicas de forma manual y por medio de un software para profesionales de la salud que permitía descargar los datos de medición de los niveles de glucosa de los pacientes. Con la obtención de un único usuario y contraseña para los investigadores se extrajeron los datos de las personas que estuvieron usando el MCG. Se completó una base de datos en Excel que incluyó el registro de todos los

pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y las variables previamente descritas. El procesamiento de la información se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).Licencia SPSS 21 IBM Universidad del Rosario

4.7.1 Control de errores y sesgos

En este estudio existió la posibilidad de presentar sesgo de selección, sin embargo, se controló al utilizar los datos de toda la población de pacientes con DM1 y DM2 que asistieron al hospital en el tiempo anteriormente establecido y cumplieran los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2
- Pacientes con tratamiento de insulina análoga de acción rápida sin o con otro medicamento (Aspart, Lyspro y glulisina).
- Pacientes que hayan recibido la fase de entrenamiento (1 día) para el manejo de MCG
- Pacientes que dispongan de trazado y datos exportados del MCG durante mínimo 3 días consecutivos
- Pacientes que manejen un esquema basal –bolo o basal/bolo/oral-subcutáneo.
- Pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión para la unidad.
- Presencia de un Bolo de insulina simple y único administrado para la cantidad de gramos de carbohidratos de la comida principal.
- En los periodos entre comidas no haber ingerido carbohidratos (menos de 2 horas) ni haber administrado bolos de insulina de corrección.

Por tratarse de un estudio observacional existe el riesgo de presentar sesgo de confusión de variables múltiples no controladas en especial en pacientes con bomba de infusión que a pesar de usar un MCG su mecanismo de dispensación de insulina continúa dado que cuando el paciente presenta valores bajos o altos con respecto a los referenciados, este instrumento automáticamente dispensa más o menos insulina, haciendo que los valores de glucemia estén dentro del rango de control de cada paciente enmascarando el verdadero valor del pico de insulina. Este sesgo se controló seleccionando solamente a los pacientes con diagnóstico de diabetes que a la fecha no estuvieron usando bomba de infusión integrado al MCG.

Otro sesgo de confusión que se pudo presentar en el estudio fue el valor del pico máximo de glucosa en las principales comidas (relación de unidades de insulina/ gramos de carbohidrato) debido a que este valor dependiente a la cantidad y tipo de alimento ingerido por el paciente en cada una de las comidas. El cual fue controlado al usar toda la población con DM y MCG que cumplieran los criterios de inclusión.

4.7.2 Técnica de procesamiento y análisis de los datos

A través del paquete estadístico SPSS versión 21 se describieron las variables demográficas (sexo y edad) y clínicas (tipo de DM, IMC, complicaciones micro y macrovasculares, régimen de insulinización, tipo de comida principal, tiempo en años de diagnóstico y dosis diaria total de insulina).

Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov y Shapiro Wilk) para orientar el tipo de análisis estadístico y se obtuvieron estadísticos descriptivos, para las variables cuantitativas (tendencia central y dispersión), tablas y gráficos de distribución de frecuencias (absolutas y relativas) para las variables cualitativas.

Se utilizó el método de correlación bivariada de Pearson para variables con distribución normal y Spearman distribución no normal para determinar la relación entre las variables cuantitativas con la variable dependiente (tiempo promedio del pico máximo de insulina en la glucemia postprandial), siguiendo los supuestos de cada prueba estadística. Las pruebas de hipótesis se desarrollaron a dos colas, con valor alfa de 0.05 ($\alpha < 0.05$), debido a que no se estableció una direccionalidad de la hipótesis alterna. Con las variables cualitativas dicotómicas se utilizaron las pruebas de comparación de medias como prueba t-student para muestras independientes y ANOVA de un factor para variables politómicas y así determinar su significancia estadística.

El análisis de los datos se realizó en grupo de DM1 y DM2 por separado debido a que clínicamente ambos tipos se comportan de manera diferente, sumado a esto algunos de los pacientes con DM2 manejan otro tipo de medicamento para controlar la enfermedad aparte de la insulina, caso contrario con los pacientes DM1 que solamente usan insulina. Por otro lado, en el caso de los pacientes con DM1 no hay producción de insulina a diferencia del tipo DM2 que produce algo de manera insuficiente, todo esto podría afectar el valor del tiempo pico calculado.

4.8 PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de este estudio permitirán la elaboración de un artículo científico que será publicado en una revista indexada en el área de endocrinología, diabetes y metabolismo. De igual forma, se presentarán en la reunión de actualización en endocrinología con los estudiantes y especialistas del hospital participante. Tras publicación del artículo se realizará una ponencia en el próximo congreso nacional de actualización de diabetes y sus complicaciones. Los cuales podrán ser usados en la práctica clínica.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

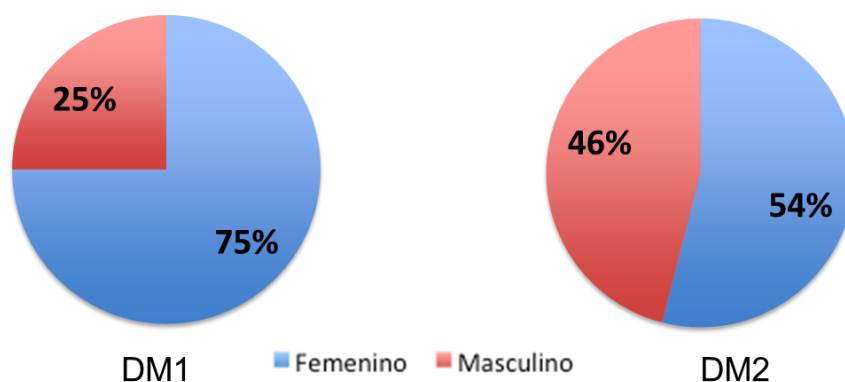
Durante el desarrollo de este estudio no se realizó ninguna intervención en las variables fisiológicas y demográficas de los pacientes que participaron, por lo tanto este trabajo de investigación se consideró de riesgo mínimo desde el punto de vista ético, según lo establecido en la Resolución No. 008430 de 1993 de la Normatividad Colombiana y los respectivos Comités de Ética a los cuales fue sometido a revisión, debido a que solamente se revisaron las historias clínicas. La manipulación y revisión de la información de los pacientes fue realizada exclusivamente por los investigadores del estudio y se mantuvo absoluta confidencialidad respecto a la identidad y al estado de salud de los pacientes. Este protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital, Universidad del CES y la Universidad de Rosario.

6. RESULTADOS

Se utilizaron 10 variables y un total de 33 observaciones provenientes de 8 pacientes con DM1 y 539 observaciones que pertenecían a 72 pacientes con DM2. El análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas se presenta a continuación.

Para la población de DM1 y DM2 el 75% y el 52.8% eran de género femenino respectivamente (Figura 3), el rango de edad estuvo comprendido entre 23 a 73 años, promedio 42.38 años (DE ± 17.54) para el grupo de DM1, de 35 a 91 años para el grupo de DM2 con un promedio de 68.76 años (DE ± 11.47 años). En metodología aclarar por qué no se analizó un solo grupo.

Figura 3. Distribución por género de la población



El tiempo promedio en años de diagnóstico de la enfermedad al momento de inclusión en el estudio para el grupo de DM1 fue 22.88 años (DE ± 19.36) y en DM2 fue de 17.24 (DE ± 10.1). El promedio de dosis diaria total de insulina (DDTI) para DM1 fue de 55.0 U/Kg (DE ± 17.32) y en DM2 54.11 U/Kg (DE ± 28.17). El tiempo promedio del efecto máximo de la insulina rápida análoga en la glucemia postprandial en DM1 fue de 78.4 minutos (DE ± 16.51) y en DM2 75.01 minutos (DE ± 12.02), con una distribución normal en ambos grupos (Tabla 2).

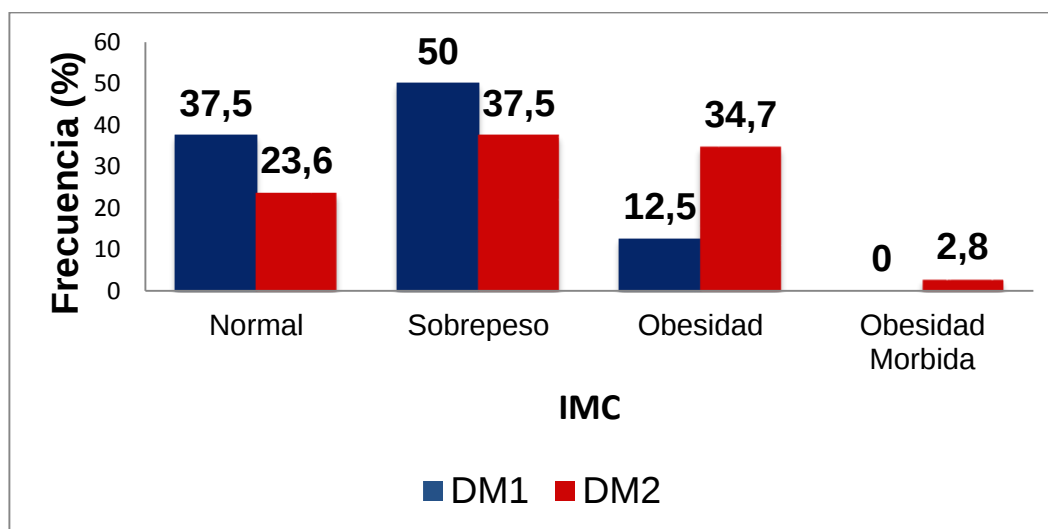
Tabla 2. Análisis univariado variables cuantitativas.

Variable	Media		DE		IC 95%		Mínimo		Máximo		Percentiles					
	DM1	DM2	DM1	DM2	DM1	DM2	DM1	DM2	DM1	DM2	25		50		75	
Edad	42,3	68,7	17,54	11,47	[66.07-71.46]	[66.07-71.46]	23	35	73	91	59,25	59,5	71	71	77	77
Tiempo en años de diagnóstico	22,8	17,2	19,36	10,1	[12.88-37.74]	[14.86-19.61]	7	0,2	66	40	9,75	10	17,5	15	30,5	24,5
DDTI	55	54,1	17,32	28,17	[44.27-67.17]	[47.49-60.73]	34	12	89	144	40,09	34	54,22	50	62,12	68
Tiempo promedio pico Max	78,4	75	16,51	12,02	[68.17-89.42]	[72.12-77.80]	61,44	48,69	100	108	63,75	69,52	72,5	75,63	98,12	84,16

La variable IMC se categorizó en la población acorde a la clasificación de la OMS de la siguiente forma: Normal (25-29.9 Kg/m²), Sobrepeso (30-34.9 Kg/m²), Obesidad (35-39.9 Kg/m²) y Obesidad mórbida (>40 Kg/m²).

En el estudio la población se distribuyó en: Normal: 37.5 y 23.6 %, sobrepeso 50% y 37.5%, obesidad 12.5% y 34.7% (DM1 y DM2 respectivamente) y obesidad mórbida 2.8% solo presente en DM2 (Figura 4).

Figura 4. Categorización del IMC en la población



La presentación de las complicaciones microvasculares en ambos grupos fue de 62.5% y complicaciones macrovasculares solo presente en el grupo de DM2 (41.7%) (Figura 5 y 6).

Figura 5. Complicaciones microvasculares

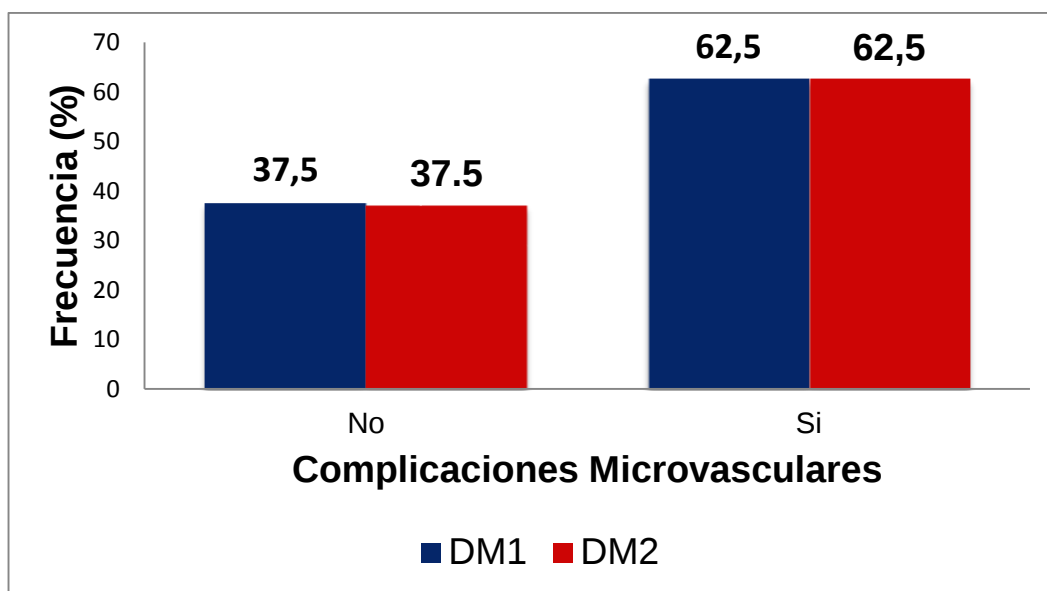
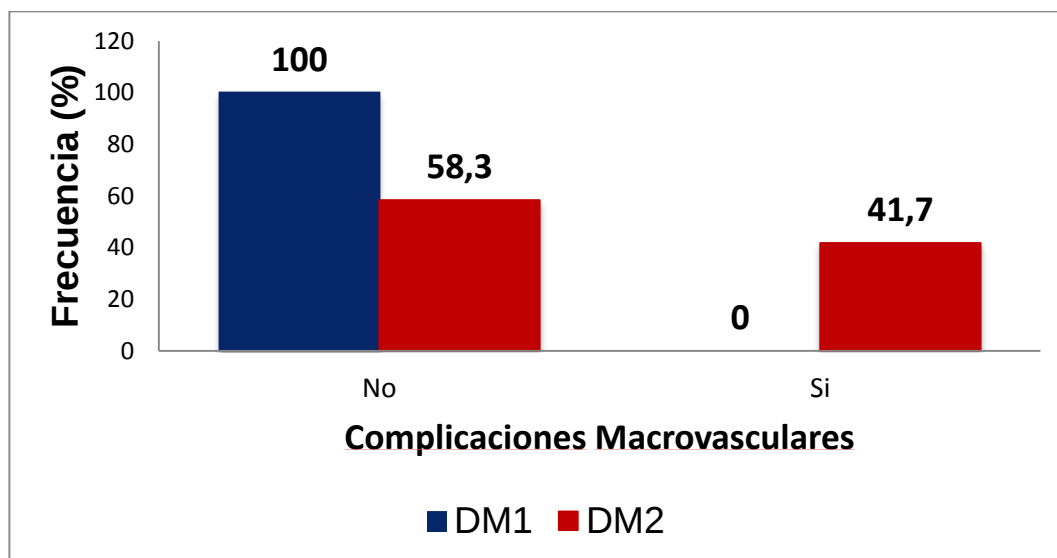
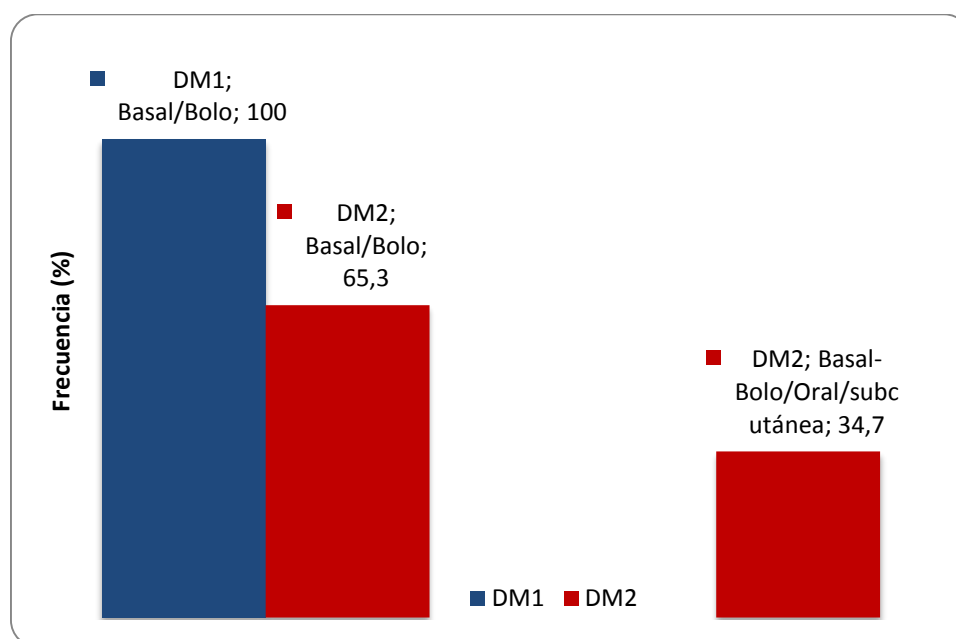


Figura 6. Complicaciones macrovasculares



Aunque el régimen de insulinización esquema basal-bolo fue un criterio de inclusión, en el grupo de DM2 el 34.7% manejaban un antidiabético oral o inyectable adicional en su terapia de tratamiento debido a que era necesario para complementar la terapia y controlar los niveles de glucosa y así lograr las metas de adherencia (Figura 7).

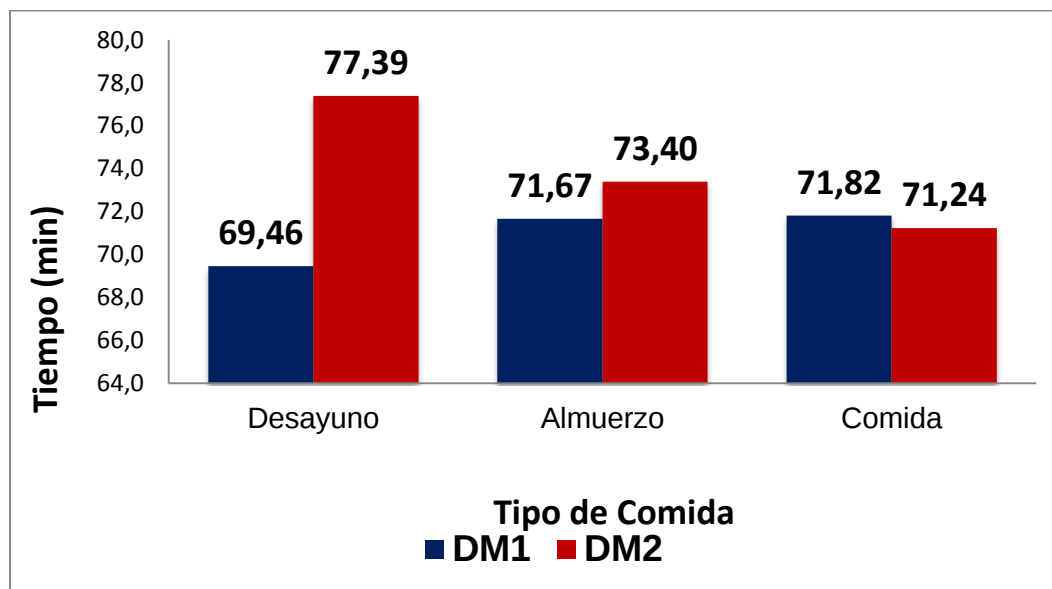
Figura 7. Esquema de insulinización en pacientes con DM1 y DM2



En cuanto al tiempo promedio del efecto máximo de la insulina en la glucemia postprandial por tipo de comida (Desayuno, Almuerzo, Comida) en ambos grupos (DM1 y DM2), el tiempo promedio calculado es similar al tiempo promedio general determinado por tipo de diabetes ($p < 0.05$). Sin embargo, el tipo de comida Desayuno para el grupo de DM2 fue el mayor (77.39) con respecto al tiempo promedio calculado en el grupo (Figura 8).

Aunque se podría comparar entre tipo de comidas (Desayuno vs almuerzo vs comida) no se realiza en el presente estudio debido a que no se cuenta con los datos completos de los alimentos por cada tipo de paciente y de comida.

Figura 8. Tiempo promedio pico de la insulina con respecto al tipo de comida en pacientes con DM1 y DM2



Para la realización del análisis bivariado, en el cual se comparaba cada variable con respecto al tiempo promedio del efecto máximo de la insulina en la glucemia postprandial, se utilizó la prueba estadística de Shapiro Wilk para las variables con menos de 50 observaciones y Kolmogorov – Smirnov con variables de más de 50 observaciones para determinar normalidad en las variables cuantitativas. La variable dependiente en ambos grupos (DM1 y DM2) presentó comportamiento normal. Las variables que presentaron normalidad con respecto a la variable dependiente en el grupo DM1 fueron: edad (P:0.5) y Dosis diaria total de insulina (DDTI) (P: 0.312); aunque este era un grupo muy pequeño con 8 pacientes y 33 observaciones con valores muy similares entre si debido a características propias de este tipo de diabetes. En el grupo DM2, la variable tiempo en años diagnostico se comportó de manera normal (P: 0.064). (Tabla 3)

Tabla 3. Pruebas de normalidad de las variables en los grupos DM1 y DM2

Variable	Prueba Hipótesis	Valor P
DM1		
Tiempo promedio del efecto máx. Insulina	Shapiro-wilk	0.075
Edad	Shapiro-wilk	0.5
Tiempo en años de diagnóstico	Shapiro-wilk	0.018
DDTI (U/Kg)	Shapiro-wilk	0.312
DM2		
Tiempo promedio del efecto máx. Insulina	Kolmogorov	0.2
Edad	Kolmogorov	0.029
Tiempo en años de diagnóstico	Kolmogorov	0.064
DDTI (U/Kg)	Kolmogorov	0.000

Para determinar la relación o dependencia que existe entre las variables cuantitativas y la variable dependiente se realizó un análisis de correlación bivariada (Pearson o Spearman acorde al tipo de distribución de la variable). Ninguna de las variables analizadas (edad, tiempo en años de diagnóstico y DDTI) presentaron relación con la variable dependiente (nivel de significancia: $P < 0.05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de correlación bivariada

Variable	TPP (min)	
	Valor-P	
	DM1	DM2
Edad	0.139*	0,891
Tiempo en años Dx	0.362	0.208*
DDTI (U/Kg)	0.884*	0,73

Pruebas de Normalidad utilizadas: Spearman, Pearson*,
 TPP: Tiempo promedio pico del efecto máximo de la insulina

Para conocer la distribución de la variable dependiente en función de las diferentes variables categóricas se realizó un análisis bivariado a través de las pruebas paramétricas T-student para muestras independientes y ANOVA de un factor. Se evidenció que hubo diferencia estadísticamente significativa en el promedio de la variable tipo de comida categoría “desayuno-comida” con respecto a la variable dependiente al analizar toda la población de pacientes con DM. (p 0.010). Con respecto a las demás variables sexo, IMC, complicaciones microvasculares, complicaciones macrovasculares, tipo de comida y régimen de insulinización, no hubo significancia estadística al analizarse entre grupos (DM1 y DM2). (Tabla 5 y 6)

Tabla 5. Tipo de comida con respecto a la variable dependiente en DM

TPP (min) DM1 y DM2	
N=572	
Variable	Valor P
Desayuno/Almuerzo	0,128
Desayuno/Comida	0.010*
Almuerzo/Comida	0,309

Prueba estadística T-Student para muestras independientes

Tabla 6. Tipo de comida con respecto a la variable dependiente en DM 1 y DM2.

Variable	TPP (min)	
	Valor-P	
	DM1 n=33	DM2 n=539
Género	0,42	0,446
IMC	0.605*	0.076*
Complicaciones Microvasculares	0,941	0,446
Complicaciones Macrovasculares	*	0,501
Régimen de Insulinización	*	0,897
Desayuno/Almuerzo	0,0807	0,105
Desayuno/Comida	0,781	0,007
Almuerzo/Comida	0,985	0,305

7. DISCUSION

Son escasos los trabajos orientados a la descripción los atributos clínicos de los pacientes con DM tipo 1 en Colombia, pero se encuentran algunas aproximaciones a nuestro proyecto como el estudio desarrollado por Villegas y colaboradores en el 2003, quienes identificaron 145 casos de DM tipo 1, los cuales tenían una edad promedio de 33 años (DE 5.6), 57.2% mujeres, y un tiempo promedio desde el diagnóstico de 11.1 años (DE 3.1), 24.2% con sobrepeso y 12.1% con obesidad (82).

El perfil de los pacientes con DM1 en nuestro estudio corresponde a una edad promedio de 42.3 años (DE 17.54), 75% mujeres y un tiempo promedio desde el diagnóstico de 22.8 años (DE 19.33). En este grupo de pacientes se identificó también que su perfil de condiciones concomitantes y se encontró que un 50% presentaba sobrepeso y 12.5% obesidad.

Los hallazgos de los estudios de Allallón y colaboradores en 3583 registros clínicos de pacientes con DM2 vinculados a programas de atención de nueve instituciones de salud de Medellín entre 2001 y 2003: se encontró una edad promedio de 52.5 años (DE 12.4), 55% mujeres, un tiempo promedio desde el diagnóstico de 8.3 años (DE 2.8), y un perfil de comorbilidades dado por con sobrepeso 44.1% y 30.2% con obesidad (83). Los pacientes con DM2 en nuestro estudio tenían un perfil demográfico y clínico con una edad promedio de 68.7 años (DE 11.47), 54% mujeres y un tiempo promedio desde el diagnóstico de 17.2 años (DE 10.1). En este grupo de pacientes se encontró que un 37.5% presentaba sobrepeso y 34% obesidad.

El tiempo promedio del pico máximo de la insulina rápida en la glucemia postprandial en nuestro estudio en el grupo de DM1 fue de 78.4 minutos (DE $\pm$ 16.512) y en DM2 75.01 minutos (DE $\pm$ 12.02) lo cual indica que el efecto máximo de la insulina rápida en la hiperglucemia postprandial, ocurre en un tiempo menor a 120 minutos, el cual es el tiempo establecido según la literatura científica y la práctica clínica para la evaluación de los pacientes con DM.

La importancia de los resultados obtenidos se evidencia debido a que la DM es una enfermedad manejada de forma individual y donde juega un papel importante la variabilidad interindividual. Al encontrar que el tiempo promedio del efecto de la insulina es menor a 120 minutos, hace que haya una mayor precisión en el automonitoreo para el control de la diabetes tanto para el especialista como el

paciente a la hora de toma de decisiones en el tratamiento, debido a que permite con exactitud confiar en el valor de glucemia obtenido en ese tiempo para hacer cambios y ajustar dosis, ya que después del tiempo calculado la glucosa tiende a hacer el nadir o regularse y si se tiene en cuenta el valor a los 120 minutos (tiempo anteriormente calculado con las insulinas regulares), la glucemia variaría y se tomarían decisiones sobre un valor erróneo. Y este hallazgo es uno de los más importantes debido a que los estudios recientes relacionados con la variabilidad glucémica, se han enfocado solamente en las fluctuaciones de la concentración de la glucemia en los pacientes con DM y no en el tiempo promedio del efecto máximo de la insulina en la glucemia postprandial (84-86).

En este estudio se encontró que la única variable estadísticamente significativa, fue el tipo de comida en la categoría desayuno- comida, en relación al objetivo del estudio. Esto se puede justificar por la acción del sistema de contrarregulación en las horas de la mañana, ya que la acción de este tipo de hormonas como: glucagón, adrenalina, cortisol y hormona del crecimiento, hace que note más este efecto de mayor resistencia a la acción de la insulina en el ayuno.

La función de estas hormonas incrementó el nivel de glucosa de forma más rápida para compensar la “hipoglucemia” que se hubiera podido presentar y de esta forma incrementar al máximo la producción de insulina actuando de forma inmediata para contrarrestar la acción de dichas hormonas, lo que nos indica que se afecte el tiempo promedio del efecto máximo de la insulina a menos de 120 minutos tiempo estipulado actualmente en la práctica clínica. Sin embargo se sugiere realizar estudios que tengan como objetivo encontrar esta relación donde se puedan analizar las variables (hormonas) y haya intervención en los pacientes para darle una veracidad a estos resultados.

Las variables género, edad, tiempo en años de diagnóstico, tipo de diabetes, categorización del IMC, presentación de complicaciones micro y macrovasculares, dosis diaria total de insulina y régimen de insulinización se seleccionaron acorde a la experticia clínica y a factores propios en el desarrollo de la enfermedad debido a que el objetivo principal del estudio no está investigado en la literatura científica. Sin embargo, no mostraron una asociación con respecto a la disminución del tiempo del pico máximo de la insulina rápida análoga.

Acorde con los resultados del estudio, la relación de la comida principal (cena-desayuno) con el tiempo promedio de pico máximo se pudo ver afectado por la acción del ritmo circadiano “reloj biológico”, ya que al finalizar el día el cuerpo se encuentra más relajado y tiene menos actividad, haciendo que los valores de glucemia estén más altos y se genere el pico de insulina en menos tiempo. De una forma similar, este pico máximo se puede ver influenciado por características propias del alimento consumido por cada paciente, como la cantidad de

carbohidratos, índice glucémico, tipo de carbohidrato, tiempo de absorción, tiempo de cocción y digestión de cada organismo (84-86). Estudios como el desarrollado por Kang y colaboradores, muestran que la relación entre las fluctuaciones de los valores de la glucemia postprandial incrementa de acuerdo al aumento de las proporciones de carbohidratos consumidos en las comidas (87).

Esta investigación es el inicio de estudios futuros en el cual se pueda realizar un monitoreo más detallado del paciente, recopilando datos de fuentes primarias en el que se aumente el tamaño de muestra en ambos grupos en especial de pacientes con DM1 y donde la cantidad de ingesta y tipo de carbohidratos puedan ser controlados. Con el fin, de que a largo o mediano plazo los especialistas puedan tener bases para tomar decisiones con sus pacientes con respecto al momento exacto del monitoreo para así tener un mejor ajuste de las dosis del tratamiento y por ende retrasar la presentación de complicaciones crónicas.

8. CONCLUSIONES

El tiempo promedio del efecto máximo de las insulinas análogas es menor al previamente establecido en la práctica clínica con el uso de las insulinas regulares (120 minutos), en la población de pacientes con DM1 y DM2 que asistieron a un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá a partir del año 2012 hasta el 2015.

Las variables género, edad, tiempo en años de diagnóstico, tipo de diabetes, categorización del IMC, presentación de complicaciones micro y macrovasculares, dosis diaria total de insulina y régimen de insulinización no mostraron relación en la variabilidad del tiempo promedio del efecto máximo de la insulina análoga postprandial.

El tipo de comida principal (categoría desayuno-comida) se encontró como un posible factor relacionado a la disminución del tiempo promedio.

Las características demográficas y clínicas de la población de estudio son similares a otras poblaciones de pacientes con Diabetes Mellitus que han sido estudiadas en Colombia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation: DF Diabetes Atlas.7 ed.International Diabetes Federation, 2015. Available from: URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Aschner P. Seminarios de diabetes: Epidemiología de la diabetes en Colombia. Avances en Diabetología 2010 Apr 1;26:95–100.
3. Vashist SK. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. Diagnostics 2013 Dec 3;(4): 385–412.
4. Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a New Real-Time Continuous Glucose Monitoring Algorithm. J Diabetes Sci Technol. 2010 Jan 1;4(1):111-8.
5. Organización Panamericana de la Salud. Guía ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Rev ALAD 2008.
6. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? . Diabetes 2005 Jan; 54(1): 1-7.
7. Pérez A, Berenguer M. Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud. MEDISAN 2015 Mar;19(3):374–89.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for development of long-term complications: the perspective of the DCCT. Diabetes 1996;45:1289–98.
9. Esteves MC, Gonçalves AM, Caldeira JL. Advanced glycosylation in diabetes mellitus. Occurrence of late complications. Acta Med Port 2001 Jul 1;14(4):409–12.
10. Quirós C, Patrascioiu I, Giménez M, Vinagre I, Vidal M, Jansà M, Conget I. Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes. Endocrinol Nutr 2014 Jun-Jul;61(6):318-22.

11. Rivera AE, Sanchez J, Padilla A, Mendoza M, Tovar J. Diabetes Mellitus insulino dependiente: Efectos Amanecer y Somgyi en la variación de glucemia. *Rev Mex Patol Clin* 2003 Oct-Dec; 50 (4) 190-8.
12. 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.
13. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006 Jun;7(3):159–64.
14. Sachedina N and Pickup JC. Performance assesment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 2003.20: 1012-15
15. Pickup J, Martin 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 Mar 23; 324: 705–8.
16. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001 Oct 22; 161 (19): 2293–2300.
17. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Design and Methods of a Randomized Trial of Continuous Glucose Monitoring in Persons With Type 1 Diabetes With Impaired Glycemic Control Treated With Multiple Daily Insulin Injections (GOLD Study). *J Diabetes Sci Technol* 2016 May 3;10(3):754-61
18. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013 Jul 23;5:39.
19. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010 Dec;47 Suppl 1:77-81.

20. Currie CJ, Poole CD, Papo NL. An overview and commentary on retrospective, continuous glucose monitoring for the optimisation of care for people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009 Oct;25(10):2389-40.
21. Vigersky RA. The Benefits, Limitations, and Cost-Effectiveness of Advanced Technologies in the Management of Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015 Mar;9(2):320-30.
22. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1C) levels in Type 1 diabetic patients: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Jul;81(1):79-87.
23. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 Jun;17(6):478-80.
24. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1999 Jan 1;149(1):55–63.
25. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2003;54-71.
26. Jin SM, Kim TH, Bae JC, Hur KY, Lee MS, Lee MK, et al. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: An analysis of 480 subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 May;104(2):266-72.
27. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels, International Diabetes Federation; 2005
28. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, Quinto Informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. Imprenta Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., 2015:110.
29. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002 Sep;19(9):746–51.

30. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of Carbohydrate Distribution on Postprandial Glucose Peaks with the Use of Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes. *AJCN* Mar 2008;87 (3): 638-44.
31. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther* 2010 Apr;12(4):249–55.
32. Sosa AV, Celis JC, Burgos AC. Conteo de Hidratos de Carbono como Herramienta para el Control de los Niveles de Glucosa. *Desarrollo Cientif Enferm* 2012 Sep; 20 (8): 243-8.
33. Feasibility of centralized measurements of glycated hemoglobin in the Diabetes Control and Complications Trial: a multicenter study. The DCCT Research Group. *Clinical chemistry* 1987;33(12):2267–71
34. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999 Nov;48(5): 643–648
35. Roson M. Atención nutricional del paciente con Dbt1. Conteo de hidratos de carbono [Internet]. Fundación escuela para la formación y actualización en diabetes y nutrición; 2000 [Cited 2016 Apr 20]. Available from:http://www.fuedin.org/Eprocad/Eprocad/Modulo_Marzo_05/Abril/atencion_07.html.
36. Holler HJ, Pastors JG. Diabetes Medical Nutrition Therapy. American Dietetic Association/American Diabetes Association 1997; 155-97.
37. Reunión Anual de Asociación Europea de Estudios de Diabetes (EASD, Atenas, Septiembre 2005), en las Guías Globales para DBT2: Conteo de hidratos de carbono (Eprocad N°4-2005, p: 7- 12). Disponible en: www.fuedin.org/Eprocad/Eprocad/.../atencion_07.html-Argentina.
38. Servilha G. Eficacia De Materiales Educativos Fotográficos Para Entrenar A. *Nutricion Hospitalaria* 2014 Feb 1;(2):344–9.
39. Gonçalves R. Glycemic acute changes in type 2 diabetics caused by low and high glycemic index diets. *Nutr Hosp.* 2011 May-Jun;26(3):546-52.
40. Gómez AM, Grizales AM, Veloza A, Marín A, Muñoz OM, Rondón MA. Factores asociados con el control glucémico óptimo en pacientes

tratados con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa en tiempo real. *Avances en Diabetología* 2013 May 1;29:74–80.

41. Levy A, Jansà M, Vidal M. Terapia con infusión continua de insulina (ISCI): cálculo individualizado del bolus y de la línea basal. *Av Diabetol* 2005; 21(1): 32-7.
42. Barrio R, Colino E, López-Capapé M. Tratamiento con infusión continua de insulina en la edad pediátrica. *Av Diabetol* 2005 Enero-Marzo; 21(1): 38-43.
43. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices* 2011 Jul;8(4):449-58.
44. Laimer M, Melmer A, Mader JK, Schütz-Fuhrmann I, Engels HR, Götz G. Variability of Basal Rate Profiles in Insulin Pump Therapy and Association with Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2016 Mar 3; 11 (3).
45. Rasmussen CH, Roge RM, Ma Z, Thomsen M, Thorisdottir RL, Chen JW, et al. Insulin aspart pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms. *Eur J Pharm Sci* 2014;62:65–75.
46. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH, insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin Lispro. *Diabetes* 2000 Dec 49 (12):2142-8.
47. Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* 2015 Nov;6 (6):375-88.
48. Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet* 2001;40: 641–59.
49. Rodríguez L. Insulinoterapia. *Rev Med Hered* 14 (3), 2003.
50. Kumar A. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart and biphasic insulin lispro mix in patients with type 2 diabetes: A review of the literature. *Indian J Endocr Metab* 2016; 20:288-99.

51. Alonso A, Palacios O, Arroyo M, Morante L. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 28: 41-49.
52. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 71:131–9.
53. Home P, Lindholm A, Riis A. European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17: 762–70.
54. Chan JL, Abrahamson MJ. Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale for Rational Use of Insulin. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 459-67.
55. Ando H, Kurita S, Shimizu A, Kato K, Ishikura K, Taji K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart in patients with type 2 diabetes: assessment using a meal tolerance test under clinical conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39: 528–34.
56. Hermansen K, Bohl M, Schioldan A. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs* 2006; 76(1): 41-74.
57. Tibaldi J. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *The American Journal of Medicine* 2014; 127 (10): S25-38.
58. Priscilla H, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen C. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2008; 30 (11):1976-87.
59. Rassi N, Moraes SMCT de, Alves AG, Cavaleiro DC, Moreira JM, Bellório KB, et al. Comparative study between two recombinant human NPH insulin formulations for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Endocrinol. Metab* 2016 Feb;60 (1):47–53.
60. Lamos E, Younk L, Tate D, Davis S, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine–insulin glulisine basal-bolus and twice-daily premixed analog insulin in type 1 diabetes mellitus patients

during three standardized meals, Journal of Clinical & Translational Endocrinology 2016; 3: 14-20.

61. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003287.
62. Luzio S, Dunseath G, Peter R, Pauvaday V, Owens, D. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of biphasic insulin aspart and insulin glargine in people with type 2 diabetes. Diabetologia, 2006; 49 (6): 1163–8.
63. Ampudia-Blasco FJ. Aspectos clínicamente relevantes para pacientes diabéticos en tratamiento con insulina: prevención de hipoglucemias y flexibilidad en la administración. Avances en Diabetología. 2014 Jan;30(1): 1–8.
64. DeWitt DE, Dugdale DC. Using New Insulin Strategies in the Outpatient Treatment of Diabetes: Clinical Applications. JAMA. 2003;2 89(17):2265-69.
65. Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. Av Diabetol 2008;24(1): 7-20.
66. Hernaez Rodríguez R, Conget Donlo I. Control glucémico y nuevas perspectivas en la insulino terapia en la diabetes mellitus de tipo 1. Revista Clínica Española. 2005 Jun;205(6):290–6.
67. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin Aspart: A Review of its Use in the Management of Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2002;62(13):1945–81.
68. Tildesley HD, Wright AM, Chan JHM, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, et al. A Comparison of Internet Monitoring with Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Requiring Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Diabetes 2016 May;40 Suppl 1:24–7.
69. Tanenbaum ML, Bhatt HB, Thomas VA, Wing RR. Use of self-monitoring tools in a clinic sample of adults with type 2 diabetes. Transl Behav Med 2016 Jun 8.
70. Avignon A, Radauceanu, Monnier L: Non fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 1996; 20:1822–26

71. Jendle J, Testa MA, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes Patients Treated with GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide in Combination with Prandial Insulin Lispro - An AWARD-4 Substudy. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jun 9.
72. Apablaza P, Soto N, Román T, Codner E. NUEVAS TECNOLOGÍAS EN DIABETES, *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016 Mar 27; 2: 213-26.
73. Daenen S, Sola-Gazagnes A, Bemba JM, Dorange-Breillard C, Defer F, Elgraby F, et al. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes and Metabolism* 2010 Mar 11; 36:165-9.
74. Choudhary P, Davies C, Emery CJ, Heller SR. Do high fasting glucose levels suggest nocturnal hypoglycaemia? The Somogyi effect-more fiction than fact?. *Diabet Med* 2013 Aug;30(8):914-7.
75. Perriello G, De Feo P, Torlone E, Fanelli C, Santeusanio F, Brunetti P, et al. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 1990 Jan;33(1):52-9.
76. Sunghwan S, Jae H. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?. *Diabetes Metab J* 2015 Aug; 39(4): 273–82.
77. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-81
78. Jin S-M, Kim T-H, Bae JC, Hur KY, Lee M-S, Lee M-K, et al. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: An analysis of 480 subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014 May;104(2):266–72.
79. Hans DeVris J. Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It. *Diabetes* 2013 May; 62(5): 1405-08.
80. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *New England Journal* 2012; 366:1616–24.

81. Joshi M & Choudhary P. Multiple Daily Injections OR Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient—An Evidence-based Approach. *Current Diabetes Reports* 2015 October; 15: 81.
82. Villegas Perrasse A, Abad S, Faciolince S, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(6):393-402.
83. Alayón A, Altamar-López D, Banquez-Buelvas C, Barrios-López K. Complicaciones crónicas, hipertensión y obesidad en pacientes diabéticos en Cartagena, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogotá)*. 2009;11(6):857-64.
84. Manski-Nankervis J, Yates CJ, Blackberry I, Furler J, Ginnivan L, Cohen N, et al. Impact of insulin initiation on glycaemic variability and glucose profiles in a primary healthcare Type 2 diabetes cohort: analysis of continuous glucose monitoring data from the INITIATION study. *Diabet Med*. 2016 Jun;33 (6):803-11.
85. Kang X, Wang C, Lifang L, Chen D, Yang Y, Liu G, et al. Effects of different proportion of carbohydrate in breakfast on postprandial glucose excursion in normal glucose tolerance and impaired glucose regulation subjects. *Diabetes Technol Ther* 2013 Jul;15(7):569-74.
86. Daenen S, Sola-Gazagnes A, M'Bemba J, Dorange-Breillard C, Defer F, Elgrably F, et al. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2010 Apr;36 (2):165-9.
87. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87 (3):638-44.