

ARTÍCULO ORIGINAL

DIABETES MELLITUS TIPO 2 “Análisis de los objetivos, alternativas de tratamiento y riesgos en adultos mayores” *

TYPE 2 DIABETES MELLITUS “Análisis of the objectives, treatment options and risk in elderly population”

Prof. Dra. Concepción Mafalda Palacios de Schneider. Prof. Adjunta. Cátedra de Semiología Médica. Facultad de Ciencias Médicas – U.N.A.

* Monografía presentada en la Facultad de Ciencias Médicas – U.N.A.

RESUMEN

La posibilidad de anormal tolerancia a la glucosa y DM2 aumenta con la edad, en ellas coexisten Insulino acción deficiente y disfunción betacelular, el deterioro progresivo de la función betacelular determina la respuesta terapéutica con los años de evolución. Los beneficios del control metabólico adecuado se mantienen y su importancia es aún mayor en adultos mayores de 60 años en situaciones patológicas frecuentes para este grupo, porque determinan un mejor pronóstico; las opciones terapéuticas se reducen por el estado cardiovascular, renal, la polimedicación, estados depresivos, riesgo de hipoglucemias, etc. *Objetivo:* Este estudio analiza los beneficios, riesgos y aceptabilidad de un esquema simple de Insulina glargina sola o combinada con antidiabéticos orales (ADO) en DM mayores de 60 años con más de 5 años de evolución con o sin co-morbilidades, instaurado en la práctica clínica habitual. *Población y Metodo:* 62 DM2 (M/F:35/27) edad media de $68,7 \pm 6,7$ años (rango 60- 91 años), años de DM2: $14,5 \pm 6,55$ años (5 – 35 años), 11, 29% (7/62) sin co-morbilidad, 62,29% eran hipertensos, 53,3% dislipidémicos, 29,03% con Panvasculopatía como ACV, Cardiopatía isquémica, IAM, vasculopatía periférica o antecedente de revascularización, 22,6% microangiopatía; 4,8% Insuficiencia renal crónica y 4,8% depresión importante. El 88,7 % recibe 3 o más drogas/día. *Resultados:* Tiempo de tratamiento: $12 \pm 8,22$ (rango 3-36) meses: El peso fue de $74,8 \pm 4,1$ kg.; con IMC de $25,6 \pm 2,04$ kg/m², Glucemia Basal (BG) $181,4 \pm 58,5$ mg/dl, HbA1c $9.03 \pm 1,7\%$. Inició esquema el 20,96% por hipoglucemias a repetición y el 79,03% por mal control sostenido. Recibieron Insulina Glargina (IG) sola 16,13 %, 56.7% IG asociada a sulfonilureas, 14,5 % asociada a Metformina (MT), 3,22% a Repaglinida y 8,06 % a Rosiglitazona más MT. A los 3, 6, 12 meses y al final el peso fue $77,04 \pm 6,8$ kg ($p=0,33$), $72,3 \pm 5,6$ kg ($p=0,31$), $74,6 \pm 5,1$ kg ($p=0,48$), $73,1 \pm 6,45$ Kkg ($p=0,38$). GB: $130 \pm 42,7$ mg/dL ($p<0,0001$), $122,2 \pm 37,6$ mg/dL ($p<0,0001$), $126,8 \pm 47,2$ mg/dL ($p<0,00006$), $125,1 \pm 34,2$ mg/dL ($p<0,0001$). HbA1c $7,99 \pm 1,17\%$ ($p<0,0001$), $7,54 \pm 0,96\%$ ($p<0,0001$), $7,58 \pm 0,98\%$ ($p<0,0001$) y $7,39 \pm 0,87\%$ ($p<0,0001$). Los lípidos no sufrieron variación significativa. Las hipoglucemias de 26 episodio/13 DM2 se redujo a 2/1, 29% se declaró satisfecho y 71% muy satisfecho. *Conclusiones:* El tratamiento con IG sola o con ADO, mejora el control metabólico establemente, con menor riesgo de hipoglucemias en una población de adultos mayores con o sin co-morbilidades, mediante un esquema de tratamiento simplificado con un esquema de dosificación ambulatorio sencillo.

SUMMARY

The prevalence of abnormal glucose tolerance and type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) increase with age. Insulin resistance and β -cell deficit coexists in the natural history of diabetes and the progression of β -cell function deficit has a negative influence on the therapeutic response. The pursue and therefore benefits of an appropriate metabolic control also applies to those diabetics older than 60 years and even more when in those patients has frequent co-morbidities but the therapeutic options are frequently limited because renal and cardiovascular conditions, polipharmacy, depressive states and an increase risk of hypoglycemia. *Aims:* To explore the benefits, risks and acceptability of a simple therapeutic scheme using Insulin Glargine (IG) alone or combined with oral antidiabetic agents (ODA) in a group of patients with T2DM older than 60 years of age and >5 years of diabetes with and without co-morbidities treated in the usual clinical practice environment. *Population and Methods:* 62 T2DM (M/F:35/27), mean age $68.7 \pm$ years (range 60-91 years), diabetic duration 14.5 ± 6.5 years (5-35 years); 11.29% without co-morbidities but 62.3% were hypertensive, 53.3% dyslipidemic; 29.03% had macroangiopathy; history of MI, stroke or evident peripheral vascular disease or revascularization. 22.6% had microangiopathy; 4.8% chronic renal insufficiency and 4.8% were depressive. 88.7% were on 3 or more therapeutic drugs. *Results:* The mean time of clinical observation were 12 ± 8.2 months (3 - 36 months). At entry the mean body weight was 74.8 ± 4.1 kg and BMI: 25.6 ± 2.0 kg/m²; fasting blood glucose (FBG) 181.4 ± 58.5 mg/dL and HbA1c $9.03 \pm 1.7\%$. 79.03% were included because poor control and 20.96% had frequent hypoglycemic

episodes. IG alone was initiated in 16.13%; 56.7% was treated with IG+sulfonylurea (SU); 14.5% with IG+Metformin (MT), 3.2% IG+Repaglinide and 8.06% received IG+ a one tablet combination of Rosiglitazone and Metformin. Adjustment was made by phone contact every week using the mean of three self-monitoring FBG. Body weight has not change significantly from baseline at any time point of observation. Meanwhile FBG were 130 ± 43 ; 122.2 ± 37.6 ; 126.8 ± 47 and 125.1 ± 34 mg/dl at 3,6, 12 months and the end of the study respectively, significantly less than at baseline ($p<0.0001$). HbA1c was 7.9 ± 1.17 ; 7.54 ± 0.96 ; 7.58 ± 0.98 and $7.39\pm 0.87\%$ at the respective time points and significantly lower than baseline ($p<0.001$). Lipids were not significantly different at any time from entry. Hypoglycemic episodes were less frequent and 71% said was very satisfied with treatment. *Conclusions:* Treatment with IG alone or combine with ODA improves and sustained metabolic and with less frequent hypoglycemia in an elder population with and without co-morbidities using a simplified insulin titration scheme in an ambulatory settlement.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Tipo 2 (DM 2) es una patología de creciente prevalencia en el mundo hasta adquirir características de pandemia del presente siglo, la población Latina de Estados Unidos y los países de América Latina tendrán los mayores aumentos (1). Esta creciente prevalencia impactará en todos los grupos etarios, sin embargo hay un importante aumento de diagnóstico en individuos cada vez más jóvenes(1) con la consiguiente expectativa de mayor tiempo de evolución, necesidad de tratamiento de reemplazo y mayor probabilidad de complicaciones.

La prevalencia de anormal tolerancia a la glucosa y DM2 aumenta con la edad, en nuestra población en general la prevalencia de 6,5% de DM2 y 11,3% de intolerancia a la glucosa(ITG) es de 8,1% de DM2 y 11,3 % de ITG en individuos por encima de 60 años(2,3). Así también, la expectativa de vida de las personas en general y de los diabéticos en particular va en aumento, por tanto es de esperar a corto y mediano plazo un importante número de diabéticos con más de sesenta años de edad, con alguna o muchas morbilidades asociadas, muchos de ellos con una larga historia de diabetes, todo ello limita las posibilidades de tratamiento(4).

La DM 2 es un trastorno complejo y progresivo del metabolismo en el cual coexisten Insulina acción deficiente y disfunción betacelular, con base genética, modulados por factores medioambientales, ambos trastornos preceden en años al inicio de la hiperglucemia. Al momento del inicio de la hiperglucemia, defectos difusos y muy severos afectan a la célula beta (5) y en los primeros 6 años de tratamiento el deterioro progresa del 53 al 28% (6), este deterioro progresivo de la función betacelular impone el tratamiento de reemplazo con Insulina sola o combinada a antidiabéticos orales(ADO) con el fin de alcanzar y mantener en el tiempo el objetivo de control en cuanto a glucemia pre, pos prandial y Hemoglobina Glicada(HbA1c) que permita reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo(7,8).

El UKPS(Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido) demostró en individuos de mediana edad; 48 a 60 años, una importante reducción en el desarrollo de las complicaciones microvasculares (21% de retinopatías y 34% de albuminuria), y una reducción aunque no significativa de 16% de los eventos cardiovasculares con el mejor control glucémico y de la presión arterial (9).

Los beneficios de un mejor control metabólico en diabéticos adultos mayores parecerían menos claramente establecidos, sin embargo los riesgos de complicaciones micro y macrovasculares en diabéticos de este grupo etario aumentan con niveles más altos de HbA1c y el mayor tiempo de evolución de la Diabetes(10). La hiperglucemia aguda disminuye las funciones cognitivas y deteriora el humor, deprime y aumenta la ansiedad en DM 2 de 53 a 72 años(11). A esto se debe que la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Americana de Geriátrica recomienden en diabéticos adultos mayores en buen estado de salud una HbA1c < 7% como objetivo de control metabólico (12,13), este objetivo difícilmente pueda ser alcanzado y más aún sostenido en diabéticos adultos mayores con años de evolución y deterioro de la función betacelular sin un tratamiento de reemplazo con Insulina sola o asociada a antidiabéticos orales. El estudio NHANES III muestra que sólo la tercera parte de la diabéticos entre 65 a 74 años de edad tiene una HbA1c <7%, y sólo el 27 % de los tratados con Insulina consigue una HbA1c < 7%(14).

Los factores que limitan la posibilidad de alcanzar el objetivo de control metabólico en diabéticos adultos mayores tienen relación con, en primer lugar el deterioro de la función betacelular previamente analizado, lo cual limita la posibilidad de alcanzar el objetivo al tratamiento de reemplazo con Insulina sola o asociada a antidiabéticos orales (6).

En segundo lugar, el convencimiento de los médicos y por consiguiente de los pacientes del limitado beneficio que el mejor control metabólico puede aportar en individuos diabéticos en la tercera edad(15). La creencia de que la diabetes senil, aquella que se diagnostica en adultos mayores, tiene un

comportamiento benigno, pues el tiempo necesario para que se presenten complicaciones excede a la expectativa de vida. Ambas creencias discutibles desde el momento que niveles más altos de HbA1c tienen relación con mayor probabilidad de complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares (10), y que ambas complicaciones micro y macrovasculares están presentes en un porcentaje no despreciable de individuos de reciente diagnóstico, 16,5% en hombres y 9,7% en mujeres han tenido un evento de Infarto agudo de Miocardio al diagnóstico (16) probablemente relacionado con su pasado de Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular acumulado, y casi el 20% de DM2 puede presentar algún grado de Nefropatía y Retinopatía al diagnóstico (17,18).

Desde otro punto de vista, las consecuencias hemorreológicas que conlleva la Hiperglucemia en cuanto estado de hemoconcentración, activación de factores proinflamatorios y actividad de macrófagos para la capacidad de respuesta inmune (19, 20) hacen dudar del estado “benigno” de la hiperglucemia sostenida en un individuo adulto mayor (10,11).

Por otro lado, el miedo a la hipoglucemia en un individuo mayor con cierto grado de deterioro desde el punto de vista neurológico, así como con comorbilidades como panvasculopatía, hipertensión arterial, dislipidemia, nefropatía diabética de diferente grado desde la nefropatía incipiente a la insuficiencia renal, retinopatía, neuropatía autonómica, hipoglucemia no sintomática; indudablemente hacen de la hipoglucemia un factor condicionante a la hora de mejorar el control metabólico(21). Más aún teniendo en cuenta que el riesgo de hipoglucemia en los adultos mayores se asocia fundamentalmente a tiempo de evolución de la Diabetes y a la polimedicación, toda una realidad en el diabético en general y más aún en el diabético mayor(22). Además, las dificultades en la administración de la medicación en personas con alguna alteración en la memoria reciente, trastornos en la alimentación por falta de apetito o por dificultados en la masticación hacen aún más difícil la decisión terapéutica.

Por tanto es intención de este estudio analizar las opciones terapéuticas en diabéticos adultos mayores, con años de evolución, con ó sin co-morbilidades, con el fin de obtener el mejor y más estable control metabólico con el menor riesgo de complicaciones, fundamentalmente hipoglucemias.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN LA MORBIMORTALIDAD

La Hiperglucemia es un factor independiente de mal pronóstico en individuos con o sin diagnóstico previo de diabetes admitidos en el hospital a causa de un Infarto agudo de miocardio, glucemias mayores a 110 mgrs/dl incrementan la mortalidad en el hospital y la frecuencia de Insuficiencia cardiaca en estos individuos(23,24). Así mismo individuos hiperglucémicos presentan mayor mortalidad e incrementada incidencia de infecciones profundas de la herida operatoria en pacientes sometidos a cirugía cardiaca(25)Metanálisis de 26 estudios sobre la evolución de Accidentes cerebrovasculares(ACV) muestra un incremento en la mortalidad hospitalaria en pacientes con Glucemias entre 110 y 126 mgrs/dl, aquellos con glucemias mayores a 140 mgrs/dl o con diabetes conocida presentaron un ACV más severo y con mayor mortalidad (26). En pacientes internados en Unidades de cuidados intensivos el riesgo de mortalidad aumenta proporcionalmente a la media del valor de las glucemias(27) así como las hiperglucemias tratadas convencionalmente presentaron mayor mortalidad global y aumentado riesgo de sepsis, insuficiencia renal y trastornos críticos relacionados a neuropatía(28). Esto desde luego es

de esperar teniendo en cuenta las consecuencias hemorreológicas que conlleva la Hiperglucemia en cuanto estado de hemoconcentración, activación de factores proinflamatorios y actividad de macrófagos para la capacidad de respuesta inmune (28,29).

La inestabilidad de la glucemia basal ha demostrado ser un predictor de mortalidad es adultos mayores, por lo cual estabilizar la glucemia basal sería un objetivo importante en estos pacientes(30).

Sin embargo, la comprobación de que la Hiperglucemia es un factor de pronóstico independiente y un objetivo a tratar constituye la evidencia clínica que al mejorar la glucemia, mejora la evolución de los pacientes. El índice de sobrevida a largo plazo en pacientes diabéticos con IAM mejoró 28% a 3.4 años, cuando fueron tratados con infusión de insulina, un estudio prospectivo y randomizado, orientado a obtener normoglucemia al tiempo de infarto, en el estudio DIGAMI(31). Así mismo la corrección de la Hiperglucemia (>110mg/dl – 6.1mmol/l) con IIVCI en pacientes agudamente enfermos de UCI, redujo en 34% la morbilidad en un estudio prospectivo y randomizado y

pacientes hiperglucémicos sometidos a cirugía cardíaca, tratados con IIVCI durante los 3 primeros días del post-operatorio, en ellos se demostró una reducción de la mortalidad global en 57% y la mortalidad ajustada al riesgo disminuyó en 50%(31,32).

HbA1c: CONTROL METABÓLICO ESTABLE MENOR RIESGO DE COMPLICACIONES CRÓNICA

La DM 2 se asocia con un marcado riesgo cardiovascular, multiplica por 2 y hasta por cuatro el riesgo de padecer eventos cardiovasculares(33,34). También se ha demostrado que en un porcentaje no despreciable al tiempo de diagnóstico de DM2, los pacientes ya han presentado un infarto agudo de miocardio(IAM)(15) probablemente en relación a los factores de riesgo que comúnmente acompañan a la DM 2 como Hipertensión, Dislipidemia que en conjunto conforman el Síndrome metabólico que en ocasiones precede en años al diagnóstico de DM2. El riesgo de padecer un evento cardiovascular de un individuo con DM 2, sin antecedentes de IAM, es similar a un individuo no DM 2 con antecedentes de IAM(33). La prevalencia de anormal tolerancia a la glucosa y la insuficiencia cardiaca aumentan con la edad, existe una fuerte asociación entre cualquier forma de alteración en el metabolismo hidrogenado, la DM2 aumenta en 2.8 el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca y la Anormal tolerancia a la glucosa en 1.7(35).

La prevalencia de Insuficiencia cardiaca va desde cero en hombres y mujeres <40 años hasta 14,3 % y 22,7 % en diabéticos de > 70 años, similares resultados han sido reportados por otros estudios(35,36). Las complicaciones microvasculares, según un estudio estimativo para el año 2.000 pueden estar presentes en un porcentaje que llegaría hasta el 20 % e al momento de diagnóstico. La Retinopatía podría aparecer entre el 30 y el 45 % , la nefropatía entre 10 al 20% y la neuropatía de 30 a 35 % con los años de evolución(37). El estudio UKPDS ha demostrado claramente que con una mejoría inferior al 1% de la HbA1c se disminuyó en 12% el riesgo de cualquier trastorno relacionado a Diabetes, 10% de la mortalidad relacionada a Diabetes y en 6% disminuyó la mortalidad de cualquier causa, 25 % de reducción en las microangiopatías, 34% la albuminuria y una no significativa reducción en las complicaciones macrovasculares 16%(9). El riesgo relativo de desarrollar retinopatía es reducido en 47% por cada 1% de disminución de HbA1c. La insulino terapia intensiva reduce el riesgo de microalbuminuria 74% por cada 2% de disminución de HbA1c en el estudio Kumamoto(38) y así mismo cuando la HbA1c se mantiene < 7% en el seguimiento de 6 a 9 años la progresión de la Retinopatía es mínima o ausente, incrementándose mínimamente entre 7 y 8%, pero significativamente con > de 8%(38,39,40).

El mal control metabólico reflejado por la HbA1c favorece la aparición y posterior progresión de las complicaciones crónicas y la evidencia de los estudios analizados previamente de que la mejoría sostenida a largo plazo de dicho control reduce en un porcentaje importante las complicaciones microvasculares y también las macrovasculares aunque en menor grado. Al analizar estos resultados se deben tener en cuenta dos circunstancias; en primer lugar el pasado acumulado de riesgo cardiovascular del individuo DM 2 (16,41) pero también que en el DM2 se asocian otros factores de riesgo sobre los cuales se debe ejercer acción de manera a mejorar los resultados a la hora de analizar

reducciones en riesgo cardiovascular aunque también microvascular. Estudios prospectivos con intervención sobre otros factores de riesgo como Hipertensión arterial, Dislipidemia, microalbuminuria, estados protrombóticos, hábito de fumar y sedentarismo han mostrado resultados muy alentadores. El estudio Steno 2 demostró mejoría en todos los parámetros: glucemia basal, HbA1c, presión arterial sistólica, Colesterol Total, LDL colesterol, Triglicéridos y en el índice de excreción del albúmina urinaria, a 4 y 8 años de seguimiento; así como una reducción importante de 53 % en el riesgo de nefropatía, retinopatía, neuropatía autonómica y enfermedad cardiovascular y una reducción del 20% en el riesgo absoluto(42,43,44). Después de 7, 8 años el número necesario para prevenir un evento es de 5,0 para las complicaciones macrovasculares, 5,3 para la nefropatía, 6,2 para la retinopatía y 4,2 para la progresión de la neuropatía autonómica. Sobre la neuropatía periférica la terapia intensificada no ha mostrado efectos(42,43).

El objetivo más difícil de conseguir y sostener es la HbA1c, sólo el 15 % de los diabéticos en el grupo de tratamiento intensivo consiguió la meta(45).

HIPOGLUCEMIA, EL FACTOR LIMITANTE PARA CONSEGUIR EL OBJETIVO DE CONTROL DE METABÓLICO

La mayor barrera para obtener una HbA1c normal constantemente es la hipoglucemia iatrogénica (46). La glucosa es la base metabólica del cerebro, porque el cerebro no puede sintetizar glucosa, depende críticamente de un continuo aporte de glucosa por la

circulación, con niveles normales de glucemia el ritmo de aporte de glucosa al cerebro excede el metabolismo del cerebro, en casos de hipoglucemia los efectos sobre el cerebro pueden ser devastadores (47) . La hipoglucemia iatrogénica causa efectos psicológicos, recurrente y persistente morbilidad psicosocial y en ocasiones hasta puede causar la muerte(47). Aunque esta última circunstancia es muy rara la hipoglucemia iatrogénica tiene un profundo impacto en la vida de las personas con Diabetes, la experiencia de una hipoglucemia puede pasar inadvertida como ser extremadamente desagradable y traumatizante, las personas con Diabetes temen un episodio de

hipoglucemia más que a las complicaciones crónicas (48), la disfunción cognitiva depende del grado de hipoglucemia,

la reacción psicosocial puede ser muy importante y se puede extender a los familiares, amigos y compañeros de trabajo, aunque ha sido demostrado que el sitio menos frecuente donde se produce una hipoglucemia es en el lugar de trabajo(47,48,49). 62% ocurren en la casa, 15% en el trabajo y 23% en cualquier parte y 52% de los episodios ocurre durante el sueño(49). Históricamente la frecuencia de hipoglucemias ha sido mayor en diabéticos tipo (DM 1) que en pacientes con DM 2, sin embargo es de notar que es en los diabéticos tipo 1 donde se ha buscado siempre el control cercano a la normoglucemia, a tal punto que existen pocos datos actualmente sobre posibilidad de hipoglucemia en aquellos con DM 2 en quienes se ha intentado mantener la glucemia cercana a lo normal. En el UKPS el porcentaje de hipoglucemias mayores fue de 2,4% en el grupo de metformina, 3,3% en el grupo sulfonilureas y 11,2 % en los tratados con Insulina, sin embargo en el UKPS incluía pacientes de reciente diagnóstico y el control de la glucemia distaba de ser estricto, lo cual puede subestimar el riesgo de Hipoglucemia (6). Con mayor agresividad en la búsqueda del control metabólico es casi un hecho de que la frecuencia de Hipoglucemias severas en pacientes con DM1 y DM 2 será muy similar(50). El estudio Kumamoto sin embargo no reporto hipoglucemias severas pese a la mejoría del control metabólico con Insulina y la reducción del riesgo de complicaciones crónicas(51) En los adultos mayores las sulfonilureas en especial aquellas de acción prolongada, pueden ser una causa de hipoglucemia severa y por consiguiente de internación (52). En el Swedish Adverse Drug Reactions register study la incidencia de hipoglucemia severa con sulfonilureas en los adultos mayores es de 10 al 20% (53,54). La posibilidad de hipoglucemia es mayor en adultos mayores teniendo en cuenta que los desordenes en la alimentación, la insuficiencia renal, la polimedicación, los años de evolución de diabetes, la disfunción betacelular importante por los años de evolución y consecuentemente la disminución en la respuesta contraregulatoria a la hipoglucemia (49, 50, 51). Todos estos factores hacen que en el adulto mayor la frecuencia sea mayor y los riesgos también sean mayores, los efectos negativos de la hipoglucemia sobre la función cognitiva y sobre la memoria en individuos que de por sí sus funciones cerebrales han ido disminuyendo con la edad deberá tenerse muy en cuenta a la hora de decidir optimizar control ante el riesgo de aumentar hipoglucemias (54). En los diabéticos tipo 1 y en los diabéticos tipo 2 con déficit importante en la secreción de insulina, existe un defecto del sistema de contraregulación el cual debería proteger al diabético de hipoglucemia, la insulina exógena no se regula por el nivel de glucosa, hay defectos en la respuesta del glucagón y también de la respuesta epinefrínica, esto reduce la respuesta simpaticoadrenal causando hipoglucemia asintomática, la hipoglucemia causa por mecanismos no muy bien conocidos, defectos en el sistema nervioso autónomo y defectos en el sistema de contraregulación lo cual predispone a hipoglucemias e hipoglucemias inadvertidas conformando un círculo vicioso, los adultos mayores están más predispuestos a este tipo de circunstancia pues por los años de Diabetes la disfunción betacelular puede ser muy importante, la interacción medicamentosa puede también contribuir(46-49).

DM 2: LA PROGRESIVA DISFUNCIÓN BETACELULAR CONDICIONA LA TERAPÉUTICA

Es importante tener en cuenta la progresiva prevalencia de DM con la edad hasta llegar a 20% aproximadamente en las personas por encima de los 60 años de edad, en la gran mayoría con DM2, aunque no es raro diagnosticar DM 1 en individuos de este grupo etario(1,2,3). Por lo cual, el grupo de diabéticos con más de 60 años de edad está conformado por un porcentaje no muy elevado de diabéticos de reciente diagnóstico Tipo 2, en menor porcentaje DM Tipo 1, y el gran porcentaje lo constituyen los DM 2 con años de evolución, terapéutica crónica y en muchos casos poco adecuada, y con mal control

metabólico lo que por años ha ejercido su efecto glucotóxico sobre la función betacelular. Si tenemos en cuenta que cuando la hiperglucemia es evidente, casi el 50% de la función beta celular está pérdida y en los siguientes 6 años esta función disminuirá progresivamente e indefectiblemente, aún con una intervención agresiva(6,9,55). En el ensayo Mayo Autopsy Study, donde se evaluó el déficit de la función de la célula beta y el aumento de la apoptosis en humanos diabéticos Tipo 2, se examinó tejido pancreático de 124 autopsias y el resultado fue que los individuos obesos con anormal tolerancia a la glucosa tienen 40% y los DM2 63% de déficit en el volumen de la célula beta y en los DM 2 delgados el déficit de volumen fue de 41%, la frecuencia de apoptosis de la célula beta aumentó 10 veces en los delgados y 3 veces en los obesos (56). En menos de 10 años hemos pasado de considerar a la Insulinoterapia como el último recurso, a comprender que luego del diagnóstico de DM 2, iniciamos un tiempo de descuento hasta que la Insulinoterapia se impone como tratamiento de reemplazo. Actualmente a la luz de los estudios prospectivos y de intervención intentamos la búsqueda de alternativas terapéuticas que nos permitan preservar la función betacelular en lo que fuera posible y por

el mayor tiempo posible, entendiendo que esto nos permitirá, sino prevenir, por lo menos retrasar las complicaciones crónicas, pues no existe mejor vía de liberación de Insulina que la fisiológica. La función betacelular residual condiciona la respuesta a la terapéutica y el control metabólico sostenido(5,38,55,56). Si la Insulinoterapia, más tempranamente, la corrección de las glucemias posprandiales con glinidas o análogos de acción rápida en los diabéticos de reciente diagnóstico, glitazonas en la Prediabetes y otras alternativas, pueden preservar la función betacelular, se verá en el futuro tras el análisis de estudios actualmente en curso(57,58). Sin embargo, la insulinoterapia sola o combinada a antidiabéticos orales es la alternativa cuando la respuesta a los antidiabéticos no es adecuada debida a disfunción betacelular severa, o cuando los antidiabéticos están contraindicados debido a la falta de apetito, panvasculopatía severa, insuficiencia renal, respiratoria o hepática de cualquier grado, polimedicación y otros trastornos propios de los adultos mayores.

DM 2: ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA UN CONTROL METABÓLICO ESTABLE Y SIN RIESGOS EN LOS ADULTOS MAYORES

Demostrado que el control metabólico estable es beneficioso, aún en los DM 2 con más de 60 años de edad y aún en aquellos con una larga evolución de su diabetes, analizaremos brevemente las alternativas terapéuticas, a la luz de la evidencia existente. Teniendo en cuenta la fisiopatología de la DM2 insulino acción deficiente e insulinosécración fallida, estos son los objetivos de tratamiento; en cuanto al primero la alternativa son las biguanidas representada por la Metformina.(59,60)

Metformina disminuye el gasto hepático de glucosa y incrementa la captación periférica de glucosa mediada por Insulina, disminuye la glucemia basal 60-70 mg/dl (3.3-3.9 mmol/L)

Reduce A1C 1.0-2.0%. y una ligera disminución de LDL y Triglicéridos así como disminuye el peso(59). Tiene como efectos secundarios : diarrea y disconfor intestinal, está contraindicada en Insuficiencia renal (Cr > 1.4 mg/dl mujeres, o 1.5 mg/dl hombres)en personas con enfermedad cardiaca preexistente , enfermedad pulmonar con hipoxia pues estas condiciones favorecen la aparición de acidosis láctica, por ello su uso en personas mayores esta condicionada a ausencia de estas condiciones y está absolutamente contraindicado en mayores de 80 años, lo que limita en extremo su uso(59,60,61, 62).

Las Glitazonasó tiazolidindionas(TZD) disminuyen la insulinoresistencia a nivel de las células adiposas y musculares. También disminuyen el gasto hepático de glucosa. Disminuyen la glucemia basal ~35-40 mg/dl (1.9-2.2 mmol/L), reducen A1C ~0.5-1.0% su máximo efecto a las 6 semanas, aumenta el HDL y disminuye los Triglicéridos, poco efecto sobre LDL. Están contraindicadas en pacientes con trastornos hepáticos, insuficiencia cardiaca o aquellos con un pasado cardiaco que puedan correr riesgos de Insuficiencia cardiaca por la retención de líquido que provocan las glitazonas, aumentan de peso y provocan edema(63,64).

Las Glitazonas y la Metformina no provocan hipoglucemia puesto que su acción es absolutamente periférica, pero todos sus efectos los ejercen en presencia de Insulina, de lo que se deduce que cuando la disfunción betacelular es importante no están indicadas (59,60,61,62,63,64)

Las Sulfonilureas(SU) aumentan la secreción endógena de Insulina, disminuye la glucemia basal 60-70 mg/dl (3.3-3.9 mmol/L), reduce A1C 1.0-2.0%. Pueden provocar hipoglucemia y aumento de peso, (55,64,65,66)

Las Meglitinidas estimula la secreción de insulina (acción rápida y corta) en presencia de glucosa. Son muy eficaces en la disminución del pico postprandial de glucosa. Disminuye la glucemia 60-70 mg/dl (3.3-3.9 mmol/L), reduce A1C 1.0-2.0%, puede causar hipoglucemia pero menos frecuentemente que las sulfonilureas, tienen un efecto corto, de ahí que pueden ser útiles en adultos mayores y en individuos con una función renal más comprometida (64,65,66). Aunque existen estudios que reportan poco riesgo de hipoglucemias con la glibenclamida y glipizida en diabéticos tipo 2 de más de 60 años de edad(66).-

De cualquier manera ambos insulinoscretagogos requieren de función beta celular para tener alguna acción (67).

La tasa de fracaso de la monoterapia con cualquiera de las drogas es del >45% a los 3 años y de >75% a los 9 años de evolución de la DM2 (68,69). Lo que lleva indefectiblemente a la terapia combinada y teniendo en cuenta las limitaciones de las drogas en adultos mayores , debería pensarse en aquellas drogas que menos efectos colaterales y limitaciones tienen, las Glinidas en múltiples dosis ó Glimerpirida, una sulfonilurea de segunda generación, que ha probado producir poco riesgo de hipoglucemia en las personas mayores; con el fin de estimular lo que queda de reserva pancreática , pues al final es lo más fisiológico y reemplazar el déficit con Insulinoterapia(60-70). De las insulinas actualmente disponibles las de acción corta como la regular y los análogos de acción rápida como lispro y aspart no parecen lo más adecuado pues no ayudarían a la estabilidad del control, no tendría sentido combinarlas con glinidas y con glimerpirida tendrían poca posibilidad de mejorar debido a la reserva

pancreática(70,71,72,73). De las Insulinas de acción intermedia; la NPH es efectiva en mejorar establemente el control metabólico combinada en diferentes esquemas con antidiabéticos orales pero su pico de acción limita la dosis a utilizar en una sola inyección y además el riesgo de Hipoglucemias es mayor que con los análogos de acción sostenida como Glargina o Detemir (72, 73, 74). La variabilidad en la absorción y en la acción de la NPH hace también que comparada con los análogos de acción sostenida, estos han demostrado tener menor riesgo de Hipoglucemia (73). En consecuencia, si pensamos en la posibilidad de control metabólico estable con el menor riesgo de hipoglucemia en adultos mayores, además la posibilidad de un esquema simplificado con Insulina Glargina en una sola dosis con o sin hipoglucemiantes orales, hace más aceptable y con menos riesgo de equivocaciones en individuos con cierto deterioro del estado cognitivo y con polimedicación (74, 75).

En esta estudio reportamos la experiencia en la práctica clínica habitual del tratamiento en adultos mayores DM 2 con más de >5 años de evolución con o sin comorbilidades y con un esquema simplificado con Insulina Glargina sola o combinada con antidiabéticos orales.

OBJETIVO

Analizar los beneficios, riesgos y aceptabilidad del tratamiento con un esquema simple de Insulina glargina sola o combinada con antidiabéticos orales en DM mayores de 60 años y con más de 5 años de evolución con o sin co-morbilidades, instaurado en la práctica clínica habitual.

MATERIAL Y MÉTODO

En el análisis se incluyen diabéticos de más de 60 años de edad, con más de 5 años de evolución, con ó sin co-morbilidades, polimedcados y que hayan completado como mínimo 3 meses de tratamiento pertenecientes al consultorio externo del Departamento de Diabetes y Endocrinología de la Cátedra de Semiología Médica y a la consulta privada de los integrantes del Departamento. A quienes se instauró un esquema simple de tratamiento con Insulina glargina sola o combinada con antidiabéticos orales iniciando la Insulina glargina de 0,2 a 0,4 U/kp y ajustando la dosis semanalmente según control de glucemia capilar basal, el promedio de 3 determinaciones reportado por el paciente telefónicamente. La terapéutica fue instaurada en la gran mayoría de los casos por mal control metabólico y/ó por hipoglucemias reiteradas. Se realizaron controles trimestrales de peso, Glucemia basal, HbA1c, Colesterol total, Triglicéridos, HDLc, LDLc y fueron sometidos a un cuestionario de satisfacción con relación a su esquema actual de tratamiento para lo cual se

creó un score arbitrario desde 0 = no satisfecho, 1= Poco satisfecho, 2= Indiferente, 3= satisfecho y 4= muy satisfecho. Todos los datos como ser; edad, sexo, tiempo de evolución, tiempo de seguimiento, talla, peso, IMC, parámetros de control preestablecidos, dosis de Insulina, antidiabéticos asociados, promedio de Hipoglicemias por semana, entendiéndose como Hipoglucemia severa: el evento que requiere de asistencia de otra persona para la administración de hidratos de carbono, glucagón o maniobras de reanimación. Hipoglucemia sintomática documentada: es aquel evento con síntomas típicos que se acompaña de una medición con Glucemia ≤ 70 mgrs/dl. Hipoglucemia asintomática es aquella sin síntomas pero con Glucemia ≤ 70 mgrs/dl. Hipoglucemia probable: aquel evento con síntomas sugerentes de hipoglucemia pero que no se acompaña de una determinación de glucemia. Hipoglucemia relativa es aquel evento con síntomas de hipoglucemia pero con determinaciones ≥ 70 mg/dL(51).

Com-orbilidades y medicación asociada fueron rigurosamente consignados en una planilla Excel de manera a obtener medias y desviaciones estándar, para obtener las significancias se la aplicó la prueba T y en los casos necesarios se obtuvieron porcentajes.

RESULTADOS

Se incluyen en el análisis 62 diabéticos tipo 2(M/F:35/27) con una edad media de $68,7 \pm 6,7$ años (rango 60- 91 años). Duración de DM 2 $14,5 \pm 6,55$ años (5 – 35 años), de los cuales solo 11, 29% (7/62) no tienen co-morbilidad conocida. Al tiempo del estudio 62,29%(38) eran hipertensos, 53,3% dislipidémicos(33), 29,03% (18) han tenido una manifestación de Panvasculopatía como ACV, Cardiopatía isquémica , IAM, vasculopatía periférica o ha sido sometido a revascularización .

El 22,6%(14) tenía alguna manifestación de microangiopatía; 4,8%(3) tiene Insuficiencia renal crónica y 4,8% (3) una depresión importante que requiere de tratamiento específico. El 88,7 % consume más de 3 (tres) medicamentos en el día. Tabla 1

Los pacientes incluidos en este estudio completaron $12 \pm 8,22$ (rango 3-36) meses con el esquema Insulina Glargina sola o con Glargina más antidiabéticos orales .Al inicio la media de peso fue de $74,8 \pm 4,1$ Kgs.; con IMC de $25,6 \pm 2,04$ Kgrs/m²., la media de Glucemia basal fue de $181,4 \pm 58,5$

mgrs/dl, HbA1c fue de 9.03 ± 1.78 . Colesterol total 178.9 ± 43.7 mgrs/dl, Triglicéridos 131.2 ± 84.6 mgrs/dl, HDLc 42.9 ± 9.8 mgrs/dl,

LDLc 99.7 ± 32.5 mgrs/dL.

El 20,96% (13) de los pacientes fue ingresado a estudio por hipoglucemias a repetición y el 79,03%(49) por mal control sostenido. Gráfico 1, la media HbA1c de este grupo fue de 9.7 ± 1.6 %. Recibieron Insulinoterapia con Glargina sola como tratamiento DM2 16,13 %(10), 56.7%(37) Insulina Glargina asociada a sulfonilureas, 14,5 %(9) recibieron Metformina asociada a Glargina, 3,22% (2) Glargina asociada a Repaglinida y 8,06 % (5) se asoció Rosiglitazona a Metformina y Glargina.

El peso promedio a los 3 meses fue 77.04 ± 6.8 kg.($p=0.33$), a los 6 meses 72.3 ± 5.6 kg ($p=0.31$) , a los 12 meses 74.6 ± 5.1 kg.($p=0.48$) y al final 73.1 ± 6.45 kg ($p=0.38$) comparados con la determinación inicial o de base.

La glucemia basal a los 3 meses fue 130 ± 42.7 mg/dL($p<0.0001$), a los 6 meses 122.2 ± 37.6 mg/dL($p<0.0001$), a los 12 meses 126.8 ± 47.2 mg/dL ($p<0.0001$)y al final 125.1 ± 34.2 mg/dL ($p<0.0001$), con relación a la glucemia basal al inicio.

La HbA1c a los 3 meses fue de 7.99 ± 1.17 %($p<0.0001$), a los 6 meses es de 7.54 ± 0.96 % ($p<0.0001$), a los 12 meses la media fue de 7.58 ± 0.98 % ($p<0.0001$) y al final es de 7.39 ± 0.87 % ($p<0.0001$) comparando con la media inicial o al ingreso al estudio.

El colesterol total a los 6 meses fue de 172.8 ± 41.9 mg/dL($p=0.19$), a los 12 meses de 181.5 ± 35 mg/dL($p=0.45$), los triglicéridos a los 6 meses de 116 ± 84.61 mg/dL ($p=0.15$), a los 12 meses 121 ± 76 mg/dL ($p=0.19$), HDLc a los 6 meses fue de 43.6 ± 9 mg/dL($p=0.39$) a los 12 meses de 42.36 ± 8 mg/dL($p=0.32$). El LDLc a los 6 meses 101 ± 30.6 mg/dL y a los 12 meses de 102 ± 33.7 mg/dL ($p=0.45$) y ($p=0.32$), respectivamente.

En cuanto a la dosis de Insulina Glargina al inicio fue de 24,1 UI, a los 3 meses de 28,8UI ($p<0.05$), a los 6 meses 31,1 UI ($p<0.001$), a los 12 meses 31,45 UI ($p<0.01$) y al final 33,73 UI ($p<0.005$).

En cuanto a las hipoglucemias; de 26 episodios en 13 pacientes por semana, se redujo a 2 episodios en 1 paciente. En cuanto a la satisfacción el 29%(18) expresó estar satisfecho con su esquema de tratamiento y el 71% (44) expresó estar muy satisfecho según el score preestablecido. En el subgrupo con co-morbilidades importantes como manifestaciones de panvasculopatía(Cardiopatía isquémica, IAM, Bypass Coronario o periférico, Claudicación intermitente) , Insuficiencia renal, neuropatía autonómica severa y retinopatía o depresión importante($N^{\circ}= 30$) la media de edad fue de 71,1 años de edad, la media de glucemia de inicio 173 ± 63 mg/dL, 124 ± 44 mg/dL a los 3 meses, 116 ± 37 mg/dL a los 6 meses, 116 ± 45 mg/dL a los 12 meses y 120 ± 36 mg/dL al final ($p<0.0005$). La HbA1c fue de 9.6 ± 1.6 %, 6.7 ± 1.9 % a los 3 meses, 7.4 ± 0.8 % a los 6 meses, 7.2 ± 0.9 % a los 12 meses y 7.2 ± 0.9 % al final ($p<0.0005$)

Tabla 1: Características de la población

N °	62
SexoV/M	35/37
Edad (rango)	68.7 ± 6.7 (60-91)
DM 2:Duración (rango)	14.5 ± 6.55 (6-35)
Sin co-morbilidad	11,29%(7)
HTA	62,3%(38)
Dislipidémicos	53,3%(33)
Panvasculopatía	29,03%(18)
Microangiopatía	4,3%(3)
Insuficiencia renal	4,3%(3)
Polimedicados >3drogas/d	88,7 %
Hipoglucemia Episodios/Indiv	26/13

Gráfico 1: Causa de Ingreso al esquema de tratamiento

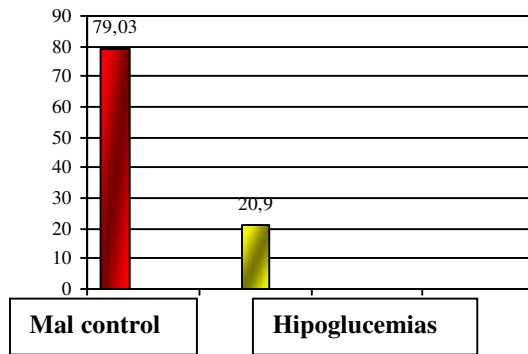


Tabla 2: Esquemas de tratamiento y antidiabéticos orales asociados a Insulina Glargina

Insulina Glargina sola(%/n)	16,13/10
Insulina Glargina + sulfonilureas	56,7/37
Insulina Glargina +Metformina	14,55/9
Insulina Glargina +Repaglinida	3,22/2
Insulina Glargina+Metformina+Glitazona	8,06/5

Gráfico 2: Glucemias basales en adultos mayores tratados con glargina sola con asociada antidiabéticos orales. ($p < 0,0001$)

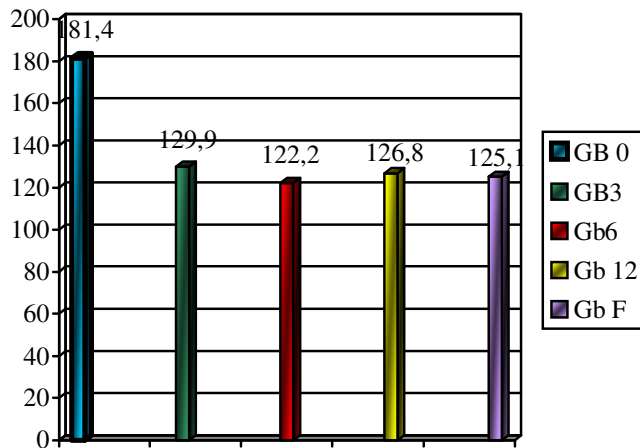


Gráfico 3: Niveles de Hemoglobina glicada en adultos mayores tratados con Glargina sola ó combinada con antidiabéticos orales. ($p < 0,0001$)

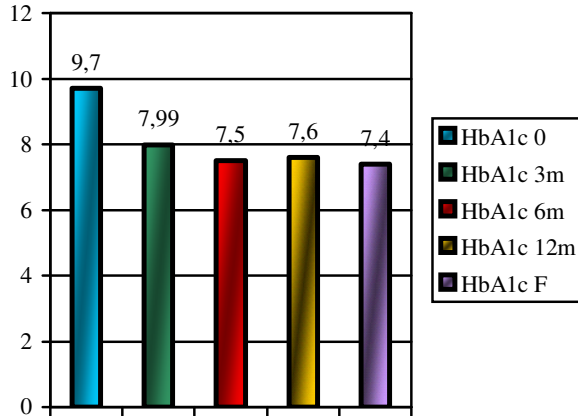


Tabla 3: Niveles de Lípidos en adultos mayores tratados con Insulina Glargina

	INICIO	6 meses	12 meses
Colesterol Total	178,9±43,7 mgrs/dl	172,8±41,9mgr/dl($p=0,19$)	181,5±35mgrs/dl($p=0,45$)
Triglicéridos	131,2±84,6 mgrs/dl	116±84,61mgrs/dl ($p=0,15$)	121±76mgrs/dl($p=0,19$)
HDLc	42,9±9,8 mgrs/dl	43,6±9mgrs/dl($p=0,39$)	42,36±8mgrs/dl($p=0,32$)
LDLc	99, 7± 32,5 mgrs/dl.	101±30,6 mgrs/dl($p=0,45$)	102±33,7mgrs/dl($p=0,32$)

Gráfico 4: Variación del peso durante el tratamiento de adultos mayores con Insulina Glargina sola o con antidiabéticos orales ($p=0,33$) ($p=0,31$) ($p=0,48$) ($p=0,38$)

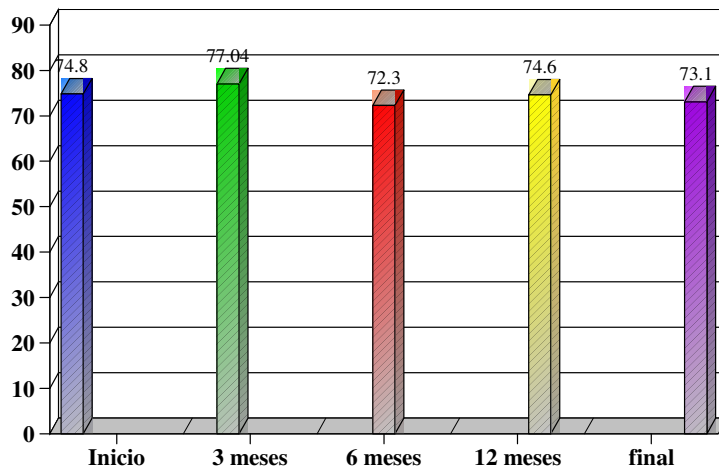
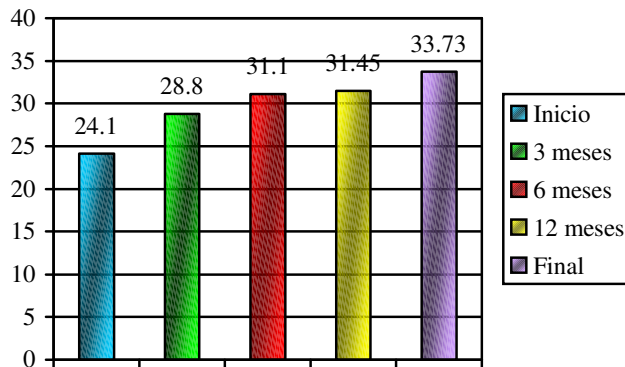


Gráfico 5: Requerimiento de Insulina Glargina durante el tratamiento

COMENTARIOS

Es indudable que el mejor más estable control metabólico trae beneficios desde el punto de vista agudo y crónico para adultos, mayores mejora su evolución y en consecuencia su calidad de vida a corto, mediano y largo plazo (7, 8, 9, 10, 11, 25, 26, 27, 28) es también cierto que la Hipoglucemia iatrogénica es el factor limitante para conseguir este control (15, 47, 48, 49). Este riesgo puede considerarse más limitante en adultos mayores, pues es una población con polimedicación, mayor tiempo de evolución por tanto mayor déficit de Insulina, más defectos en el sistema de contrarregulación, la posibilidad de hipoglucemia y de hipoglucemia asintomática es más alta así (52). La población de este estudio adultos mayores con un porcentaje alto de co-morbilidades(88%), con años de evolución de la DM 2(14,5±6,5 años) con manifestaciones de panvasculopatía y algunos con Insuficiencia renal, polimedicados(88%) en su mayoría, 80% con mal control metabólico y 20% con Hipoglucemias sintomáticas reiteradas es indudablemente de alto riesgo, las consecuencias de hipoglucemias reiteradas en individuos con algún grado de deterioro desde el punto de vista neurológico, y la posibilidad pequeños infarto lacunares (4, 10, 13, 14, 40). La necesidad de una terapéutica efectiva se impone, pero a la vez sin riesgos, sencilla pues el tipo de pacientes a los que va dirigida esto es de gran importancia. La disfunción betacelular en un individuo con más de 6 años condiciona la respuesta al tratamiento y en un porcentaje importante impone un tratamiento de reemplazo con Insulina sola o combinada con antidiabéticos orales (6, 56, 68, 69). La Insulina Glargina, un análogo de acción sostenida, con absorción y acción más predecible que la Insulina de acción intermedia NPH, ha demostrado en numerosos estudios, e inclusive e metanálisis realizado de estos estudios la posibilidad de un mejor y algunos casos comparable control metabólico, más estable pero con un riesgo muy inferior de Hipoglucemias (71, 72, 74, 75, 76, 77, 78).

De ahí nuestro interés en establecer un esquema terapéutico sencillo, en la práctica clínica individual con un esquema de dosificación basado en la media de 3 controles de glucemias capilares basales reportadas telefónicamente cada semana con Insulina Glargina sola o combinada con Hipoglucemiantes en una población especial como los adultos mayores. La asociación más frecuentemente utilizada fue sulfonilureas como glimepirida y gliclazida de efecto sostenido pero con menor riesgo de Hipoglucemia, asociada a metformina en aquellos casos que la misma no estaba contraindicada, pues en los pacientes con sobrepeso u obesos a mostrado mejores resultados con el peso, la asociación con repaglinida sería la más interesante pues la Insulinemia basal estaría dada por la Insulina Glargina y la glucemia pos prandial sería mejorada por la repaglinida con menor riesgo de hipoglucemia en adultos mayores por su efecto corto, sin embargo la necesidad de 3 dosis diarias debe tenerse en cuenta en un individuo polimedicado. En algunos individuos se asoció glitazonas y metformina, pues son individuos sin contraindicaciones y con poco riesgo en los que la suma de efectos puede ser beneficiosa, similar a estudios publicados recientemente aunque muy pocos en adultos mayores (72, 79, 80, 81). El subgrupo de pacientes con DM 2 con co-morbilidades importantes macrovasculares, Insuficiencia renal, con depresión severa que requieren de medicación con efecto central la Insulina glargina sola aún combinada con ADOs ha sido una opción terapéutica sencilla, segura y con mejor control metabólico y por sobretodo estable a través del periodo de observación que por cierto en promedio ha sido de más de un año.

Nuestros resultados muestran un mejor control metabólico reflejado por la glucemia basal y a largo plazo por la HbA1c, estable en el tiempo puesto ya que la media de seguimiento es 12 ± 8 meses con un máximo de seguimiento de 36 meses con adultos mayores con edad máxima de 91 años de edad y con una reducción en las hipoglucemias sintomáticas documentadas o probables de 26 eventos por semana en 13 pacientes a 2 episodios de hipoglucemias probables en un paciente, los cambios en el peso aunque no significativos, a lo largo del estudio se da fundamentalmente en los primeros 3 meses para estabilizarse más adelante, ello tiene relación con el mejor control metabólico, pero también con el edema insulínico inicial propio de los pacientes en muy mal control metabólico (76,80,81). Los cambios en los niveles de lípidos no son significativos, pues estos pacientes estaban en tratamiento con hipolipemiantes establemente al ingreso al esquema y dicho tratamiento no fue modificado, aún así los niveles de Triglicéridos y HDL los cuales están más estrechamente ligados al control glucémico muestran disminución, aunque no significativa. Los estudios reportados en adultos mayores son escasos, por lo cual la comparación no es sencilla. Sin embargo nuestros resultados son muy alentadores.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con Insulina Glargina sola o asociada a hipoglucemiantes orales es segura, mejora el control metabólico establemente, con menor riesgo de hipoglucemias en una población de adultos mayores con o sin co-morbilidades, mediante un esquema de tratamiento simplificado con un esquema de dosificación ambulatorio sencillo.

BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert R, Herman W. Global Burden of Diabetes. 1995-2025. Prevalence, Numerical estimates, and Projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
2. Hermans MP, Peeters TM, Godeaux LH, Beyer I, Ture A. Prevalence and determinants of impaired glucose metabolism in Frail Elderly Patients: The Belgian Elderly Diabetes Survey (BEDS). *J Gerontol Series Biol Sc and Med Sc* 60:241-247, 2005.
3. Jiménez JT, Palacios M, Cañete F, Barriocanal LA, Medina U, Figueredo R, Martínez S, de Melgarejo MV, Weik S, Kiefer R, Alberti KGMM, Moreno-Azorero R. Prevalence of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors in an adult urban population in Paraguay. *Diabetic Med*;15:334-338, 1998.
4. Marshall McBean A, Li S, Gilbertson DT, Collins AJ. Differences in Diabetes Prevalence, Incidence, and Mortality Among the Elderly of Four Racial/Ethnic Groups: Whites, Blacks, Hispanics, and Asians. *Diabetes Care* 27:2317-2324, 2004.
5. Polonsky K. S., Sturis J., Bell G. I. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus — A Genetically Programmed Failure of the Beta Cell to Compensate for Insulin Resistance. *N Engl J Med*; 334:777-783, 1996.
6. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-1258, 1995.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): progressive observational study. *BMJ* 321:405-411, 2000.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications of diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124: 90-96, 1996.
9. UK Prospective Diabetes Study Group 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*; 352:837-53. *Lancet*, 1998.
10. Menielly GS, Tessier D: Diabetes in Elderly adults. *J. Gerontol* 56^a:M5-M13, 2001.
11. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute Hyperglycemia after mood state and Impairs Cognitive Performance in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27:2335-2340, 2004.
12. American Diabetes Association: standards of medical care in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 27(sup 1): S15-S35, 2004.
13. California Healthcare Foundation American Geriatrics Society Panel Improving Care for Elders with diabetes: guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51: S265-S280, 2003.
14. Shorr RI, Franse L, Resnick HE, Di Bari M, Johnson KC, Pahor M, Glycemic control of older adult with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition examination survey, 1988-1994. *J Am Geriatr Soc* 48:264-267, 2000.
15. Hiss RG. Barriers to care in non insulin-dependent diabetes mellitus. The Michigan experience. *Ann Intern Med*; 124 146-148, 1996.

16. Uusitupa MIJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*;36:1175. 1993.
17. Harris MI. Undiagnosed NIDDM, clinical and public health issues. *Diabetes Care* 16:642-652,1993.
18. UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study 6: complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 13: 1-11.-15,1990.
19. Joshi N., Caputo G. M., Weitekamp M. R., Karchmer A.W Primary Care: Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*; 341:1906-1912, 1999.
20. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C: In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 99:224-229, 1999.
21. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, , Prins MH, Girolami A. An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis *N Engl J Med* 348:1435-1441, 2003.
22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes: a systematic overview. *Lancet*;355:773-778, 2000.
23. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan H, et al Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*;87:978-982, 2002.
24. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Hyperglycemia : a predictor of mortality following CABG in diabetics. *Circulation*;100(18):I-591, 1999.
25. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*;32:2426-2432, 2001.
26. Krinsley JS. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc.* 78:1471-1478, 2003.
27. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Rebecca G. Schafer RG, Hirsch IB , Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. Position Statements. *Diabetes Care* 27:553-591, 2004.
28. Alexiewicz J, Kumar D, Smogorzewski M, Klin M, Massry S: Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 123:919-924, 1995
29. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, De Marco R. The Verona Diabetes Study. Long-term Instability of Fasting Plasma Glucose, a Novel Predictor of Cardiovascular Mortality in Elderly Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation*; 96:1750-1754, 1997.
30. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden I. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes and acute MI ; long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*;99:2626-2632, 1999.
31. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*;345:1359-1367, 2001.
32. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*;125:1007-1021, 2003.
33. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *NEJM*.339:229-234, 1998.
34. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J et al Cardiovascular mortality and diabetes. Ageadjusted CVD mortality according to the presence of other risk factors= (361,662 male MRFIT screenees) *Diabetes Care*; 16: 434-444, 1993.
35. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, y cols. The Association Between Glucose Abnormalities and Heart Failure in the Population -Based Reykjavik Study. *Diabetes Care*.28:612-616, 2005.
36. Wilson PW, Kannan WB. Obesity, diabetes and cardiovascular disease in elderly. *Am Geriat Cardiol* 11:119-123, 2002.
37. Predicted prevalence of microvascular complications in people with diabetes (2000) Data from WHO. IDF Task Force Diabetes Health Economics: Facts, Figures and Forecasts: 1999.
38. Ohkudo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Koyima Y, Furuyoshi N, Shichire M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in

- japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103-117,1995.
39. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R, Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 21: 116-120, 1998.
 40. Davidson M. Early Insulin Therapy for Type 2 Diabetic Patients : more Cost than Benefit. *Diabetes Care* 28, 2005.
 41. Hu FB, Stampeer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willet WC, Manson JE. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25 :1129-1134. 2002.
 42. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GHV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervenció n and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003.-
 43. Ahmed S, Bassan MM, Gaede P. To the editors. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 348: 1925-1927, 2003.
 44. Gaede P, Pedersen O. Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes . *Diabetes Care* 53:S39-S47, 2004.
 45. Cryer PE. Hypoglycaemia; The limiting factor on the glycaemic management of Type I and Type II diabetes: *Diabetologia* 45:937-948, 2002.
 46. Cryer PE, Davis ND, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26:1902- 1012,2003.
 47. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia. Defining and Reporting Hypoglycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 28:1245-1249, 2005.
 48. Leckie AM, Graham MK, Grant JB, Ritchie PJ, Freir Bm. Frequency, severity and Mortality Occurring in the Workplace in People With Insulin -Treated Diabetes. *Diabetes Care* 28: 1333-1338, 2005.
 49. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD. Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26: 1176-1180, 2003.
 50. Shishihiri M, Kishikawa H, Ohkudo Y, Wake N. Long- term of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: Suppl 2:B12-B29,2000.
 51. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia . *Diabetes Care* 17:734-755,1994.
 52. Home PD, Boulton AJM, Jimenez JT, Landgraf R, Osterbrink B, Christiansen JS. Issues relating to the early or earlier use of insulin in type 2 Diabetes. *Practical Diab Int* 2003;20: 63-71.
 53. Sommerfield AJ, Deary IJ, McAuley V, Frier BM. Short. Term. Delayed and Working Memory Are Impaired during Hypoglycemia in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 26 :390-396,2003.
 54. UK Prospective Diabetes Study Group. Wrigth, Aburde ACF, Paisey RB, Holman RR. (UKPDS 57). Sulfonylureas Inadequacy. *Diabetes Care* 25:330-336,2002.
 55. Rosenstock J. Redefiniendo la terapia insulínica en la Diabetes Tipo2 . Desde el reemplazo insulínico a la preservación de la célula β 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. New Orleans.2003.
 56. Meneilly GS, Veldhuis JD, Elahi D. Deconvolution analysis of rapid insulin pulses before and after six weeks of continuous subcutaneous administration of GLP-1 in elderly patients with type 2 diabetes. *J Clinical Endoc & Metab*, 10.1210/jc.2004-2100, 2005.
 57. Henry RR, Mudaliar S, Chu N, Kim D, Armstrong D, Davis TT, An B, Reinhardt RR Young and Elderly Type 2 Diabetic Patients Inhaling Insulin with the AERx® Insulin Diabetes Management System: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison *J Clin Pharmacol*, 43:1228-1234, 2003.
 58. Chan JL, Abrahamson MJ, Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale for Rational Use of Insulin. *Mayo Clin Proc*;78:459-467, 2003.
 59. Zaangeneh F, Kudva YC, Basu A. Insulin Sensitizers. *Mayo Clin Proc*;78:471-479, 2003.
 60. Nathan DM Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes mellitus *N Engl J Med* 347:1342-1349, 2002.-61.- Misbin RI, Green L, Stadel Bv, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338:265-266,1998.
 62. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure. *Circulation*.;111:583-590,2005.
 63. Yki-Järvinen H, Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106-1118.
 64. Klonoff DC, Barrett BJ, Nolte MS, RCohen RM, and Wyderski R .Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulfonylurea overdoses. *Diabetes Care*, Apr 1995; 18: 563 - 567.

65. Burge MR, Schmitz-Fiorentino K, Fischette C, Qualls CR, David S, Schade DS. A Prospective Trial of Risk Factors for Sulfonylurea-Induced Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus *JAMA*;279:137-143, 1998.
66. Caulfield MT, O'Brien KD. Cardiovascular Safety of Oral Antidiabetic Agents: The Insulin Secretagogues. *Clin. Diabetes* 20: 81 – 84, 2002.
67. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, and for the UK Prospective Diabetes Study Group. Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49) *JAMA*, 281: 2005 – 2012, 1999.
68. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-Year, Randomized, Controlled Trial Comparing Sulfonylurea, Insulin, and Metformin Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes That Could Not Be Controlled with Diet Therapy. *Ann Intern Med*, 128: 165 – 175, 1998.
69. De Fronzo RA Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus *Ann Intern Med*, 131: 281 – 303, 1999.
70. Zinman B, Ross S, Campos RV, Strack T. Effectiveness of human ultralente versus NPH insulin in providing basal insulin replacement for an insulin lispro multiple daily injection regimen. A double-blind randomized prospective trial. The Canadian Lispro Study Group. *Diabetes Care*, 22: 603 – 608, 1999.
71. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Al Harthi A, Plunkett CD, LaPorte FB, Ray Burke, Brown MB, Halter JB, Raskin P A Clinical Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections in Older Adults With Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 28: 1568-1573, 2005.
72. King A, Armstrong D. A Comparison of Basal Insulin Delivery: Continuous subcutaneous insulin infusion versus glargine. *Diabetes Care*, 26: 1322, 2003.
73. Strowig SM, Avilés-Santa ML, Raskin P. Comparison of Insulin Monotherapy and Combination Therapy With Insulin and Metformin or Insulin and Troglitazone in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 25: 1691–1698, 2002.
74. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. 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*, 49: 2142 – 2148, 2000.
75. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group *Diabetes Care*, 23: 1130 – 1136, 2000.
76. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. Glimpiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*, 138: 95– 959, 2003.
77. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A Direct Efficacy and Safety Comparison of Insulin Aspart, Human Soluble Insulin, and Human Premix Insulin (70/30) in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27: 1023 – 1027, 2004.
78. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients *Diabetes Care*, 26: 3080 – 3086, 2003.
79. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine: A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 28: 950 – 955, 2005.
80. Standl E, Maxeiner S, Raptis S, Karimi-Anderesi Z, Matthias Axel Schweitzer MA the HOE901/4009 Study Group. Good Glycemic Control With Flexibility in Timing of Basal Insulin Supply: A 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride *Diabetes Care*, Feb 2005; 28: 419 - 420.
81. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A for the INITIATE Study Group. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, Feb 2005; 28: 260 – 265.