

Evaluación de tres estudios internacionales para comparar el impacto del tratamiento intensificado vs. el manejo convencional de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y 2.

Dr. Arturo M. Terrés-Speziale¹

Resumen:

Antecedentes:

Desde hace muchos años se estableció una relación causal entre la hiperglicemia crónica y las complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus. Para confirmar la relación entre el control de la diabetes y la posibilidad de prevenir complicaciones, en los últimos veinte años en Inglaterra, Japón y Estados Unidos, se generaron tres estudios clínicos, prospectivos, longitudinales, multicéntricos, aleatorios, bien controlados de reconocida importancia y trascendencia que confirmaron los beneficios del riguroso control de la glicemia en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.

Objetivo:

Se trata de un artículo de revisión de la literatura internacional en el que se evalúa el diseño y se discuten los resultados de los tres estudios para ponderar sus implicaciones en México.

MATERIAL Y METODO: Se revisaron las publicaciones generadas por los proyectos denominados UKPDS del Reino Unido, DCCT de los Estados Unidos y Canadá y Kumamoto del Japón, con los cuales se genera un cuadro sinóptico el cual permite visualizar las semejanzas y diferencias a través de un meta-análisis comparativo.

Resultados:

El estudio mas amplio es el que se llevó a cabo en el Reino Unido en DM tipo 2 (n > 5000). El estudio norteamericano fue el único que se diseñó específicamente para DM tipo 1. Los tres estudios evaluaron dos cohortes. Manejo intensivo versus convencional. Los grupos de manejo intensivo incluyeron automonitoreo de glucosa (> 1 / día), estableciendo metas para Glucosa Basal en Ayuno < 120 mg/dl y Glucosa Post Prandial < 180 mg/dl, HbA1c trimestral (< 7.0 %), lo cual requirió del uso de insulina > 3 / día.

Conclusión:

En los tres países se demostró una reducción en la morbimortalidad de las cohortes bajo manejo intensivo, tanto en DM tipo 1 como tipo 2, así mismo se demostró la utilidad de la evaluación trimestral de la glicohemoglobina como marcador confiable en la reducción de complicaciones considerando que por cada 1 % de HbA1c reduce mortalidad en 25% y se reduce morbilidad en 25%, incluyendo menor frecuencia de retinopatía en el 70%, además de menos nefropatía determinada como menor frecuencia de macroalbuminuria (50 a 100 %) y menos microalbuminuria (35 a 62 %)

Introducción:

Desde hace muchos años, sobre la base de experimentos en animales de laboratorio y a través de la inferencia clínica retrospectiva, se estableció una relación causal entre la hiperglicemia crónica y las complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus (DM) tanto en su forma macro a nivel de arterias y arteriolas como en la micro-circulación capilar.

Problema

Múltiples Complicaciones Generando Costos Catastróficos al Sistema de Salud

- Neurológicas: AVC
- Oftalmológicas: Retinopatía y Cataratas
- Cardíacas: Aterosclerosis, IAM
- Vasculares: Gangrena
- Nefrológicas: Insuficiencia Renal
- Etc.

1. Asesoría, Investigación y Desarrollo, www.aidmx.com, aterres@aidmx.com
Blvd. Adolfo López Mateos 2109-501, Del. Alvaro Obregón. CP 01010, México DF

Este conocimiento, sin embargo, representó hasta hace poco tiempo, un reto científico que había que afrontar de manera prospectiva, clínica y experimental. Para confirmar la relación entre el control de la diabetes y la posibilidad de prevenir las complicaciones, en los últimos veinte años se generaron tres estudios clínicos, prospectivos, longitudinales, multicéntricos, aleatorios, bien controlados de reconocida importancia y trascendencia que confirmaron los beneficios del riguroso control de la glicemia en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.

Estos trabajos fueron realizados en y denominados como:

1. Reino Unido: UKPDS
2. Estados Unidos y Canadá: DCCT
3. Japón: KUMAMOTO

Dada su trascendencia global, aplicabilidad clínica y utilidad práctica, resulta necesario darles difusión en nuestro país y en nuestro idioma, por lo que el objetivo de este trabajo es el de presentar de manera sucinta y clara las características, los resultados y las conclusiones más relevantes de estos tres importantes estudios.

Estudios Multicéntricos

1. “UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study”.

(Estudio prospectivo en Diabetes en el Reino Unido).

Es el protocolo clínico sobre diabetes más grande jamás llevado a cabo en el mundo, con una duración de más de 20 años, en el que se invirtieron más de 20 millones de libras esterlinas y se involucraron 23 centros de atención a pacientes, para incluir a más de 5,000 pacientes con DM tipo 2, con objeto de evaluar el impacto del control intensivo de la glicemia considerando 21 indicadores clínicos. Para tal fin, los pacientes se dividieron en dos grupos, de los cuales los que estuvieron en el grupo constante, recibieron insulina de manera intensiva versus un tratamiento convencional con sulfonilureas para los que estuvieron en el

grupo control. Los pacientes con sobrepeso fueron manejados con metformin. “UKPDS” demostró que el control intensivo de la glicemia reduce la retinopatía en un 25%, la disminución de la agudeza visual en un 50%, la nefropatía en un 33%, y la muerte asociada a diabetes en un 30%. Se concluyó que Metformin es la droga de elección en pacientes obesos. UKPDS demostró de manera irrefutable que el tratamiento médico debe hacer énfasis en lograr la normalización de la glicemia y de la presión arterial a partir del momento en el que se establece el diagnóstico, ya que esta es la única manera en la que se logra mantener la salud del paciente y se evitan las complicaciones crónicas degenerativas. Gracias a los resultados de este estudio, ha quedado claro que la diabetes tipo 2 es una condición lentamente progresiva, que por ningún motivo puede ser considerada como una forma benigna de diabetes, por lo que deberá ser tomada en consideración de manera seria y responsable en beneficio de la salud del paciente.

2. “DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial”.

(Estudio de control de complicaciones de DM).

Se trata de un estudio realizado en los Estados Unidos y Canadá, en más de 1,400 pacientes durante aproximadamente diez años, el cual dio fin a décadas de controversia sobre la necesidad del control estricto de la glicemia en pacientes con DM tipo 1 (insulino-dependiente) al demostrar que el tratamiento intensivo reduce las complicaciones vasculares. DCCT consistió en dos estudios paralelos:

- a. Prevención Primaria: Pacientes sin evidencia de complicaciones al inicio del estudio.
- b. Prevención Secundaria: Pacientes con presencia de complicaciones al inicio del estudio.

Ambos grupos se subdividieron dos cohortes terapéuticas incluyendo: Detección y Tratamiento Convencional versus Detección y Tratamiento Intensivo de Hiperglicemia. Dentro de los hallazgos más significativos de DCCT está la demostración de que una reducción de

los niveles de HbA1c del 2%, representa una reducción en la progresión de las complicaciones microangiopáticas de cuando menos un 50% en DM tipo 1. En su fase más reciente denominada “EDIC: The “Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications” se pudo demostrar que el beneficio obtenido en DCCT no solo persiste sino que se amplifica durante los años, alcanzando mejoría del 80% al comparar a los pacientes de manejo intensivo con los de terapia convencional. Las nuevas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) se han extendido a la diabetes tipo 2, por lo que ahora también recomiendan el tratamiento intensificado para estos pacientes, con la única diferencia de que el uso de insulina es optativo, basándose la terapia en el uso de hipoglicemiantes orales, tratamiento de la hiperlipidemia, y de la hipertensión, dieta, control de peso y ejercicio, para minimizar el riesgo cardiovascular.

3. Kumamoto Study On Optimal Diabetes Control In Type 2 Diabetic Patients:

(Estudio Kumamoto en control óptimo de la diabetes en pacientes diabéticos tipo 2).

El objetivo del tercer estudio, el cual fue realizado en Japón, fue el de valorar si el control intensivo de la glicemia puede disminuir la severidad de las complicaciones vasculares en el paciente con DM tipo 2 sin evidencia de las mismas al inicio del estudio (Prevención Primaria) y con lesiones existentes al comenzar el protocolo (Prevención Secundaria). Para tal fin se llevó a cabo un estudio prospectivo de 8 años de duración en el que se incluyeron 110 pacientes en dos grupos. En el de prevención primaria se incluyeron 55 pacientes sin retinopatía previa y en el de prevención secundaria se incluyeron 55 pacientes con retinopatía simple. En forma aleatoria se subdividieron los grupos para darles manejo intensificado (> de 3 aplicaciones de insulina intermedia al día) versus tratamiento convencional (< de 2 aplicaciones diarias. Periódicamente se evaluó la evolución de las complicaciones vasculares durante los 8 años que duró el estudio haciendo énfasis en la retinopatía y neuropatía sobre la base de la

Cuadro 1. Comparación de los tres estudios internacionales sobre el manejo de Diabetes Mellitus tipos 1 y 2

Reino Unido UK	Norte América, USA y Canadá	Japón
United Kingdom Prospective Diabetes Study	The Diabetes Control and Complications Trial	Study on Optical Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients
Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido	Estudio de control de complicaciones de DM	Estudio de control óptimo de DM Tipo 2
UKPS DM Tipo 2 N = 5,000 Tiempo = 20 años	DCCT DM Tipo 1 N = 1,441 Tiempo = 10 años	KUMAMOTO DM Tipo 2 N = 110 Tiempo = 8 años
Grupo 1 Tx intensivo con insulina >3xd Automonitoreo en sangre > 1xd HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl	Grupo 1 Tx intensivo con insulina > 3xd Automonitoreo en sangre > 1xd HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl	Grupo 1 Tx intensivo con insulina > 3xd Automonitoreo en sangre > 1xd HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl
Grupo 2 Tx Convencional con medicamentos orales	Grupo 2 Tx convencional con insulina < 3xd Automonitoreo en sangre u orina < 1xd	Grupo 2 Tx convencional con insulina < 3xd Automonitoreo en sangre u orina < 1xd
Objetivo Evaluar reducción de morbimortalidad, aplicando 21 parámetros de evaluación.	Objetivo Evaluar reducción de complicaciones vasculares Primarias: Ausentes al inicio del estudio. Secundarias: Presentes al inicio del estudio.	Objetivo Evaluar reducción de complicaciones vasculares Primarias: Ausentes al inicio del estudio. Secundarias: Presentes al inicio del estudio.
Resultados Grupo 1: Redujo HbA1c: 9.0% a 7% Grupo 2: Redujo HbA1c: 9.0% a 7.9%	Resultados Grupo 1: GBA = 155 mg/dl HbA1c = 7.1% Grupo 2: GBA = 231 mg/dl HbA1c = 9.0%	Resultados Grupo 1: GBA = 157 mg/dl GPP = 200 MG/DL HbA1c = 7.1% Grupo 2: GBA = 221 mg/dl GPP = 237 mg/dl HbA1c = 9.4%
Clínica Cada reducción de 1% de HbA1c Reduce morbilidad en 35% Reduce mortalidad en 25%	Clínica Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76 % Redujo macro albuminuria 56 % Redujo micro albuminuria 35 %	Clínica Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76 % Redujo macro albuminuria 100 % Redujo micro albuminuria 62 %

conducción nerviosa en el nervio mediano y nefropatía en función de normo albuminuria, micro albuminuria y macro albuminuria. Los resultados demostraron que tanto en el grupo de prevención primaria como en el de prevención secundaria, la evolución de las complicaciones fue mayor en el del grupo con manejo convencional que con el de tratamiento intensificado ($p < 0.05$). Sobre la base de este estudio se estableció que las metas terapéuticas para el Japón deben ser de HbA1c < 6.5%, Glucosa Basal en Ayuno < 110 mg/dl, y Glicemia Post Prandial de 2 - h < 180 mg/dl.

A continuación se presenta un cuadro sinóptico en el que se resume el diseño, los hallazgos y las conclusiones más relevantes de los tres estudios en forma comparativa. (Cuadro 1).

Conclusiones:

- Las complicaciones vasculares de la DM se pueden prevenir por medio del diagnóstico temprano y del tratamiento intensivo de la hiperglicemia, de la hiperlipidemia y de la hipertensión arterial.
- La educación del paciente, la dieta y el ejercicio físico juegan un papel fundamental.
- El automonitoreo de la glicemia capilar del paciente es un factor decisivo en la toma de decisiones diarias que debe llevar a cabo el propio paciente.
- Es indispensable el establecimiento y alcance de metas terapéuticas rigurosas: GBA < 110 mg/dl, GPP < 180 mg/dl, HbA1c < 6.5%.
- La determinación trimestral de la HbA1c es un indicador sumamente confiable de la respuesta clínica y de la prevención de complicaciones.

Discusión:

DM es un padecimiento conocido desde hace más de 3,000 años, del cual se encuentra descripción en el papiro egipcio de Smith, que data de 1,500 a.C., además de existir evidencias de su conocimiento por los chinos, hindúes árabes y griegos. En 1869 Paul Langerhans descubrió en el páncreas los islotes que llevan su nombre. En 1889, Minkowski y Von Mering como consecuencia de los experimentos de la extirpación del páncreas, llegaron a la conclusión de que la causa de la DM reside en la carencia de una secreción interna. En 1893 Laguesse fue el primero en sospechar que las células Beta de los Islotes de Langherhans son de secreción endocrina. Banting y Best, en 1921 lograron aislar la insulina, habiendo tratado con éxito a un joven de 14 años en 1922. Actualmente, se considera que por cada diabético conocido existe uno desconocido; que la frecuencia de la enfermedad en las zonas metropolitanas supera hasta en dos veces la de las zonas rurales, y que por factores diversos la frecuencia de la enfermedad se encuentra en aumento.

En los Estados Unidos aproximadamente 13 millones de personas padecen DM, menos del 10 % son insulino dependientes (DMID, DM tipo 1), más del 90 % no requieren de insulina para su control (DMNID, DM tipo 2). Aproximadamente 30 % de ambos grupos (DM 1 y 2) desarrollan nefropatía diabética progresiva sobre todo los grupos hispánicos, negros e indoamericanos.

En México, las estadísticas de la Secretaría de Salud señalan que la morbi-mortalidad por ésta enfermedad está en aumento de manera acelerada. Actualmente conforme a las Estadísticas de la Dirección General de Epidemiología, se ubica dentro del 4º lugar de mortalidad general; se estima que en nuestro país existen cinco millones de pacientes con DM de los que al menos un millón no sabe que la padecen. Se calcula que al menos entre 5 y el 10% de la población padece DM y que del 10 al 20% tienen glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa, lo que implica que existen deficiencias en el diagnóstico y que existen casos con manifestaciones clínicas

limitadas, por lo que de acuerdo a nuevos criterios internacionales, recientemente en México se hicieron modificaciones a la NOM-015-SSA PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA DM, en la que la curva de tolerancia a la glucosa oral es ahora prácticamente una prueba obsoleta para fines diagnósticos, siendo reemplazada por pruebas de glicemia basal (<126 mg/dL) y post-prandial (<200 mg/dL), ya que los niveles de corte previamente aceptados por la OMS hasta el año 1997 para la glucosa basal en ayuno (<140mg/dL) no alcanzaban a comprender la importancia de detectar más tempranamente los problemas de hiperglicemia para reducir de manera más oportuna las complicaciones de los problemas crónico-degenerativos de la DM, que condicionan un envejecimiento prematuro secundario a la hiperlipidemia y a la glicosilación de las proteínas, provocando complicaciones que generan costos catastróficos al sistema de salud.

Principales causas de mortalidad en México

Mortalidad General 2001	453,447	%	%
Cardiopatía no reumática	69,133	15%	15%
Neoplasia	56,598	12%	12%
Accidente, envenenamiento y violencia	54,060	12%	12%
Diabetes Mellitus	50,974	11%	11%
Cirrosis y hepatopatías	30,842	7%	
AVC	26,895	6%	6%
Perinatales	18,917	4%	
Neumonía	14,065	3%	
Denutrición	9,952	2%	
Diarrea	3,685	1%	

**Total Cron-Deg.
45%**

Gran parte del mérito en la generación de los nuevos criterios internacionales y de la NOM-015-SSA deriva precisamente de los resultados obtenidos en UKPDS, DCCT y Kumamoto, en los que quedó bien claro que los riesgos de las complicaciones de la DM tipo 1 y 2 están directamente relacionados con el control de la glicemia, lo que tiene al menos tres implicaciones:

1. FISIOPATOLÓGICAS.
2. DIAGNÓSTICAS.
3. TERAPÉUTICAS.

Implicaciones Fisiopatológicas

La fisiopatología del daño morfológico y funcional de las complicaciones vasculares de la diabetes y su relación con la hiperglicemia, representa un reto tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacológico. A la fecha sabemos que existen cuatro vías aparentemente interdependientes en la patogénesis.

1. Formación aumentada de los productos avanzados de la glicosilación.
2. Activación inducida de las Isoformas de la Proteína Cinasa C (PKC).
3. Aumento del flujo de glucosa en la vía de la Aldosa Reductasa.
4. Oxidación por Radicales Libres.

La relevancia de cada una de estas vías ha sido estudiada en animales de experimentación en los que por medio de la inhibición específica de cada una de ellas se puede prevenir diversas anomalías asociadas a la hiperglicemia. Está plenamente demostrado que los niveles aumentados de glucosa en forma persistente incrementan la glicosilación de las proteínas estructurales (como es el caso de la colágena y fibrina) y funcionales (como hemoglobina y albúmina) provocando un síndrome de envejecimiento prematuro. De manera simultánea, la hiperglicemia es capaz de incrementar los niveles de radicales libres en cultivos celulares de endotelio de aorta. Este mecanismo resulta por demás interesante ya que actúa como activador y común denominador de los tres primeros por lo que se le puede considerar como un mecanismo unificador del daño. En este contexto, desde el punto de vista clínico, no ha sido descrito un solo marcador

biológico capaz de evaluar este daño con suficiente sensibilidad y especificidad, aunque se considera que el equilibrio de los antioxidantes y de los radicales libres está involucrado.

Los radicales libres son por definición, moléculas que tienen uno o más electrones no apareados, v. gr. anión superóxido, hidroxilo, y el singulete de oxígeno, los cuales disparan una serie de reacciones en cadena que pueden conducir a daño tisular, enfermedad sistémica o condicionar un envejecimiento prematuro.

Los radicales libres son manejados en forma fisiológica por los sistemas antioxidantes, dentro de los que destacan:

1. Antioxidantes Primarios: previenen la formación de nuevos radicales libres

- Superóxido Dismutasa (SOD) convierte $-O_2$ en Peróxido de Hidrogeno.
- Glutación Peroxidasa (Gpx) convierte Peróxido de Hidrógeno en moléculas inertes evitando que se transformen en radicales libres.
- Ferritina y Ceruloplasmina limitan la disponibilidad de Fe^{2+} necesario para la formación del radical $-OH$.

2. Antioxidantes Secundarios: Previenen la formación de reacciones en cadena atrapando los radicales libres, formando compuestos estables que se llaman aductos.

- Vitaminas: Beta Carotenos A, C, E.
- Otros Compuestos: Ácido Úrico, Bilirrubina y Albúmina.

3. Antioxidantes Terciarios: Reparar las biomoléculas dañadas por los radicales libres.

- Enzimas Reparadoras de DNA (Pol I y Pol III).
- Enzimas Mitocondriales (Citocromo P 450).

Dentro de la fisiopatología de las lesiones macrovasculares de la arteriosclerosis se encuentra asociada de manera importante glicosilación de las proteínas, la hiperlipidemia, los radicales libres y los fenómenos inflamatorios, por lo que brevemente mencionaremos que en la actualidad se considera de gran importancia la oxidación de LDL-Colesterol el cual una vez que ha sido oxidado es fagocitado inmediatamente por los macrófagos, de ahí que en la actualidad se considere recomendable que además de evaluar la glicosilación de las proteínas por medio de la cuantificación de HbA1c, se evalúen las apo lipoproteínas de alta y baja densidad, los radicales libres, Proteína C Reactiva y los antioxidantes en sangre, incluyendo homocisteína, que es un aminoácido al que hasta hace poco tiempo se le prestaba poca atención, considerándose como un suplemento alimenticio de poca importancia. Hoy día sabemos que la activación de LDL y la activación de los macrófagos depende de los radicales libres de la homocisteína, y de la microinflamación que puede ser evaluada clínicamente por medio de los métodos ultrasensibles de Proteína C Reactiva, los cuales en conjunto operan como aceleradores de la lesión vascular.

Implicaciones diagnósticas

Conforme a los criterios aceptados por la OMS hasta el año 1997 para el diagnóstico de DM, los niveles de corte establecidos para la glucosa basal en ayuno (140mg/dL) y de glucosa post prandial (200 mg/dL) no alcanzaban a comprender la importancia de reducir las complicaciones de los problemas crónico-degenerativos de la DM que condicionan un envejecimiento prematuro secundario a la hiperlipidemia y a la glicosilación de las proteínas, provocando complicaciones que generan costos catastróficos al sistema de salud. De acuerdo a nuevos criterios internacionales,

incluyendo la **NOM-015-SSA PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA DM** la curva de tolerancia a la glucosa oral es prácticamente una prueba obsoleta para fines diagnósticos, la cual puede ser reemplazada por pruebas de glicemia basal (126 mg/dL) y post-prandial (200 mg/dL). Existe evidencia sólida de que los nuevos criterios aumentarán la sensibilidad diagnóstica, por lo que aumentará el número de pacientes catalogados como diabéticos de manera más temprana y oportuna. Como es de esperarse, el aumento en la sensibilidad encuentra asociado con una pérdida proporcional de la especificidad, lo cual aumentará el número de falsos positivos. Dadas las implicaciones médicas, psicológicas, económicas, laborales y sociales sobre el paciente y el sistema de salud, resulta indispensable mejorar la confiabilidad diagnóstica, para lo cual, se ha demostrado que la determinación de la hemoglobina glicosilada, a través de la prueba HbA1c > 6.5% con métodos cromatográficos certificados, es definitivamente la mejor alternativa, en términos de confiabilidad, costo y beneficio.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico temprano de DM, en base a los resultados obtenidos en UKPDS, DCCT y Kumamoto, es claro que en el control de la glicemia existen dos elementos cardinales además de la determinación periódica de la glucosa sanguínea, destacando en primer lugar la glicemia capilar que puede y debe ser efectuada varias veces al día por el propio paciente a través del automonitoreo con glucómetro y tiras reactivas bien calibradas y controladas. En segundo término debe insistirse en la medición de Glicohemoglobina HbA1c en forma trimestral con métodos certificados.

La Asociación Americana de Clínica Clínica (AACC) estableció un Subcomité en 1993 para desarrollar un programa de estandarización HbA1c, con objeto de lograr que los resultados reportaran resultados relevantes. En 1994, un año después de que se reportaron los resultados de DCCT, la ADA (American Diabetes Association) estableció las metas terapéuticas del control del paciente con DM. El Programa de Evaluación Externa de la Calidad del Colegio Americano de Patólogos (CAP) indicó la falta de comparabilidad de las metodologías

empleadas en los laboratorios clínicos lo que en suma representa un severo problema para cumplir las recomendaciones mencionadas. De tal manera que en 1996 se estableció el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) logrando avances significativos ya que para el año 2000 en los EEUU se logró que el 78% de los laboratorios clínicos usaran métodos NGSP-Certificados; es evidente que la tendencia está creciendo sobre todo si se compara con 1993; cuando la cifra era tan sólo de 50%. Conforme a los criterios de NGSP, el Coeficiente de Variación Seleccionado para esta prueba es de < 5%, lo que implica que los métodos que aspiren a ser certificados deben demostrar variaciones de < 0.325 % en relación a la media del valor de corte que es de 6.5%

Implicaciones terapéuticas

El análisis conjunto de los tres protocolos internacionales demuestra de manera categórica que el equipo médico debe hacer énfasis en lograr la normalización de las variables clínicas y de laboratorio incluyendo somatometría, presión arterial, glicemia, lípidos y micro-albuminuria a partir del momento en el que se establezca el diagnóstico, ya que esta es la única manera en la que se podrá mantener la salud del paciente y se lograrán evitar las complicaciones crónico degenerativas. Gracias a los resultados de este estudio, ha quedado claro que la diabetes tipo 1 y tipo 2 son condiciones progresivas en las que tanto la prevención primaria como secundaria son viables. Por lo que es totalmente injustificado permitir que generen un deterioro en el paciente. Es evidente que el paciente debe recibir una capacitación adecuada sobre su problema y la mejor forma de controlarlo. Incluyendo el manejo de insulina así como de medicamentos orales. Metformin es el medicamento de elección para los pacientes con sobrepeso. Como se mencionó, el paciente debe controlar otras variables incluyendo hipertensión e hiperlipidemia sin olvidar el manejo de los radicales libres. La mejor forma de contrarrestar este daño es a través de una dieta rica en ácido fólico, el cual se encuentra en la espinaca, jugo de naranja, cereales y frijoles. También se ha

demostrado que es posible reducir el daño empleando Vitamina B6 (Piridoxal Fosfato) la cual debe ser introducida en la dieta en forma regular además de otras vitaminas, antioxidantes, salicilatos, y antiagregantes plaquetarios para prevenir los problemas inflamatorios, isquémicos, trombóticos y embólicos.

Finalmente conviene enfatizar sobre la importancia de que el personal del laboratorio clínico se encuentre bien informado sobre los avances en el conocimiento de la DM y otras enfermedades crónico degenerativas, ya que es precisamente a través de la difusión científica y de la actualización continua como mejor podemos capacitarnos para colaborar de manera más comprometida y efectiva con el equipo médico al que pertenecemos.

Bibliografía:

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Source LANCET, 352(9131):837-853 1998.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Source LANCET, 352(9131):854-865 1998.
3. J G Barranco. Glucose control guidelines: current concepts. CLINICAL NUTRITION - QUARTERLY-, 17(2):7-17 1998.
4. S M Genuth. The role of the National Diabetes Advisory Board in diabetes management. DIABETES CARE, 17(1):28-31 1998.
5. R D Leslie. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): what now or so what? DIABETES METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS, 15(1):65-71 1999.
6. Clinical study of the month. After DCCT "Diabetes Control and Complications Trial", the EDIC "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" study. REVUE MEDICALE DE LIEGE, 55(3):187-189 2000.
7. R J Stevens, V Kothari, A I Adler, I M Stratton. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes. CLINICAL SCIENCE, 101(6):671-679 2001.
8. Clarke, P, Gray, A., Raikou, M., Cull, C., Clarke, P., Stratton, I., Stevens, R., UKPDS Group, Adler, A., Holman, R. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with Type II diabetes. Diabetologia, 44(3):298-304 2001.
9. C L Rohlfing, R R Little, H M Wiedmeyer, G L Myers, D B Sacks, D E Goldstein. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. CLINICAL CHEMISTRY: International Journal of Laboratory Medicine and Molecular Diagnostics, 47(11):1985-1992 2001.
10. Chase, H. P., Shepherd, M., Lockspeiser, T., Peery, B., Garg, S. K., MacKenzie, T., Anderson, J. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. DIABETES CARE, 24(3):430-434 2001.
11. Intensive Diabetes Management Implications of the DCCT and UKPDS. DIABETES EDUCATOR, 28(5):735-740 2002.
12. Clinical study of the month. After DCCT "Diabetes Control and Complications Trial", the EDIC "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" study. REVUE MEDICALE DE LIEGE, 55(3):187-189 2000.
13. CL Rohlfing, HM Wiedmeyer, RR Little, JD England, A Tennill, DE Goldstein. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. DIABETES CARE, 25(2):275-278 2002.
14. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney international - Supplement, 58(S77):26-30 2000.
15. M Shichiri. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. DIABETES CARE, 23(2):B21-B29 2000.
16. Huberman A.: Biología de los Radicales Libres. En: Bioquímica e Inmunología Capítulo 18. Díaz Zagoya JC y Hicks JJ. Facultad de Medicina UNAM 1988, Vol 2 pp 353-363.
17. Piña-Garza. Los Radicales Libres. Gaceta Médica de México.1996;132:183.
18. Rahman I, et al: Decreased plasma antioxidant capacity in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1994.
19. Umeki S et al: Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections in compromised immune systems. Clin Chem 1987;33:2230-2233.
20. Halliwell B. et al.: Free radicals in human disease. Where are we now? J Lab Clin Med 1992;119:598-620.
21. Rosting R.: Les causes du vieillissement. Pour la Science 1993;184:54-62.
22. Schaeffer EJ. Lp- (a) levels and risk of CHD in men. JAMA 1994;271:999-1003.
23. Terres W. Rapid progression of coronary artery disease in patients with elevated Lp-a. Circulation 1995;91:948-50.
24. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia: an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. Am J Clin Pathol 1996;105:709-722.
25. Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. Clin Chem 1996;42:498-506.
26. Cordoba-Porras A, Sanchez-Quesada JL, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Llanos J, Blanco-Vaca F. Susceptibility of plasma low-and high-density lipoproteins to oxidation in patients with severe hyperhomocysteinemia. J Mol Med 1996; 74:771-776.
27. Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimaki T, Lahdenpera S, et al. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. J Am Coll Cardiol 1997;30:97-102.
28. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. Clin Genet 1997;52:272-280.
29. Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, et al. In search of biological markers of high-risk carotid artery atherosclerotic plaque: enhanced LDL oxidation. Ann Vasc Surg 1998;12:1-9.
30. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. Arch Int Med 1998;158: 1301-1306.
31. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and Cardiovascular disease. Ann Rev Med 1998;48:31-62.
32. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clin Chem 1998; 44:1833-1843.