

R. 11.878

T.D.  
6/60

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA



"ESTRATEGIA TERAPEUTICA EN PACIENTES DIABETICOS  
INSULIN-DEPENDIENTES DE RECIENTE DIAGNOSTICO :  
VALORACION DE LOS REQUERIMIENTOS INSULINICOS ,  
RESERVA PANCREATICA E INTERACCION INSULINA-RE-  
CEPTOR. ESTUDIO DE LA FASE DE REMISION Y DEL  
FENOMENO DEL AMANECER!!".

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR LA LICENCIADA DÑA.  
MARIA DEL AGUILA GUTIERREZ LOPEZ, PARA OPTAR AL  
TITULO DE DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGIA.



Prof. Dr. D. SANTIAGO DURAN GARCIA, Ca  
tedrático de Endocrinología Médica, de la Facul-  
tad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICO: Que Dña. María del Aguila -  
Gutiérrez López ha realizado bajo mi dirección el  
trabajo titulado " Estrategia terapeutica en pa-  
cientes diabeticos insulin-dependientes de recient  
te diagnostico: Valoración de los requerimientos-  
insulínicos, reserva pancreática e interacción in-  
sulina-receptor. Estudio de la fase de remisión y  
del fenomeno del Amanecer", trabajo desarrollado-  
desde Enero de 1.982 a Octubre de 1.985,el cual -  
reune las características necesarias de rigurosi-  
dad y originalidad para ser presentado como TESIS  
DOCTORAL .

Y para que conste, firmo este documen-  
to en Sevilla a veinte de Mayo de mil novecientos  
ochenta y seis.



Prof. S. Duran Garcia.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

Al Prof. D. Santiago Duran García, por dedi  
carme una parte importante de su tiempo. Le doy las gra  
cias por el estímulo, interés y esfuerzo compartidos.

A mis amigos y compañeros, en especial al  
Dr. Griera, a las Dras. Fernández, González, Hernández  
y Rodríguez y a Mila y Manoli, sin cuya colaboración no  
podría haber completado el estudio.

A D. Antonio Bono por su importante aporta-  
ción.

A mis amigos José Domínguez y María del A-  
guila Pineda por su esmerado trabajo mecanográfico.

Por último, y muy especialmente, a mí hijo  
y a mis padres, los cuales me han prestado su apoyo y  
todo su cariño durante el tiempo que realicé este tra-  
bajo.

A Eloy.

## INDICE

	<u>Pag.</u>
<u>I. - INTRODUCCION</u>	1
1. - REPERCUSIONES DEL DEFICIT FUNCIONAL PANCREATICO SOBRE EL METABOLISMO.	1
- A) Metabolismo de los carbohidratos. ....	1
- B) Metabolismo de los aminoácidos y proteínas	3
- C) Metabolismo lipídos. ....	5
2. - INTERACCION INSULINA-RECEPTOR EN SITUACIONES DE DEFICIT INSULINICO SEVERO.	7
3. - LOS SUSTITUTOS DEL PANCREAS ENDOCRINO.	11
- A) El páncreas artificial. ....	13
A.1) Características fisiológicas de la insu linosecreción. ....	13
A.2) Desarrollo del páncreas artificial endo crino: De los imperativos fisiológicos- a las realizaciones técnicas. ....	15
A.3) Utilidad y aplicaciones del páncreas ar tificial. ....	19
A.4) ¿Vamos realmente hacia una prótesis im plantable?. ....	20
- B) Desarrollo de las bombas de administración continua de insulina. ....	21
B.1) Tipos de infusión. ....	21
B.2) Vias de administración de insulina. ...	22
B.3) Utilidad de las bombas de administra -- ción continua de insulina. ....	23
B.4) Límites actuales. ....	23
- C) Otros sustitutos posibles, artificiales o bioartificiales del páncreas endocrino. ..	27

	<u>Pag.</u>
C.1) Insulina semisintética ligada a una lecitina. ....	27
C.2) Páncreas artificiales híbridos. ....	28
- D) Conclusión: Los sustitutos del páncreas endocrino hoy día. ....	29
 4. - EMPLEO DEL BIOSTATOR EN EL CONTROL DE LA GLUCEMIA, EN EL CALCULO DE LOS REQUERIMIENTOS INSULINICOS Y EN LA EVOLUCION DE LOS PARAMETROS CLINICOS-BIOLÓGICOS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO I..	31
- A) Control de la glucemia mediante Biostator ; cálculos de los requerimientos insulínicos.	31
A.1) Situaciones precomatosas y comatosas. ..	33
A.2) Cirugía en pacientes diabéticos. ....	33
A.3) Control glucémico en diabéticas embarazadas. ....	34
A.4) Hiperinsulinismo orgánico. ....	35
A.5) Hemodiálisis en pacientes diabéticos. ..	36
A.6) Control de los pacientes sometidos a nutrición parenteral. ....	37
A.7) Inducción de la fase de remisión en pacientes diabéticos. ....	38
A.8) Cálculo de los requerimientos de insulina. ....	39
 - B) Evolución de algunos parámetros clínico-biológicos en pacientes diabéticos tipo I sometidos a control mediante páncreas artificial	42
B.1) Evolución de los niveles de hemoglobina-glucosilada. ....	42
B.2) Evolución de la neuropatía diabética. ..	43
B.3) Cambios hemoreológicos en pacientes sometidos a tratamiento con páncreas artifi-	



	<u>Pag.</u>
cial. ....	43
<u>II. - OBJETIVOS</u>	45
<u>III. - PACIENTES, MATERIALES Y METODOS</u>	46
1. - PACIENTES	46
- A) Características clinico-biológica de los pacientes estudiados. ....	46
- B) Diseño del estudio. ....	46
B.1) Periodo previo a la instauración de - la terapia insulínica.....	46
B.2) Conexión a Biostator. ....	47
B.3) Estudios complementarios. ....	50
2. - MATERIALES	51
- A) Hormonas y productos químicos. ....	51
- B) Biostator GCIIS. ....	52
3. - METODOS	57
- A) Determinación de los parámetros de con-- trol glucémico. ....	57
A.1) Hemoglobina. ....	57
A.2) Perfiles glucémicos. ....	57
A.3) Glucosa media sanguínea. ....	57
A.4) Valor M. ....	58
A.5) MODD.....	58
- B) Valoración de la reserva pancreatica. ..	58
B.1) Realización del desayuno de prueba... ..	58
B.2) Determinación del peptido C. ....	59
- C) Valoración de la interacción insulina-re ceptor eritrocitario. ....	59
- D) Valoración estado ponderal. ....	59
- E) Estudio oftalmológico. ....	60

	<u>Pag.</u>
- F) Calculos estadísticos.....	60
 <u>IV RESULTADOS</u>	 61
 1. - SITUACION INICIAL DE LOS PACIENTES	 61
- A) Subdivisión de los pacientes en función de la terapeutica aplicada. ....	61
- B) Características clínico-biológicas de los-pacientes del GRUPO I: Terapia intensifica <u>da</u> sin conexión a Biostator. ....	61
- C) Características clínico-biológicas de los-pacientes del GRUPO II: Terapia intensifi <u>ca</u> mediante conexión a Biostator (BI= 90 mg/100 ml). ....	65
- D) Características clínico-biológicas de los pacientes del GRUPO III: Terapia intensifi <u>ca</u> mediante conexión a Biostator (BI=130 mg/100 ml). ....	67
 2. - EMPLEO DEL PANCREAS ARTIFICIAL PARA EL CALCULO DE REQUERIMIENTOS INSULINICOS	 70
- A) En pacientes del GRUPO II. ....	70
- B) En pacientes del GRUPO III. ....	70
 3. - OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO INSULINICO	 74
- A) En pacientes del GRUPO I. ....	74
- B) En pacientes del GRUPO II. ....	74
- C) En pacientes del GRUPO III. ....	77
 4. - EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO I CON TE <u>R</u> APIA INSULINICA INTENSIFICADA	 79
- A) Evolución a los 2 meses. ....	79
- B) Evolución a los 6 meses. ....	86

	<u>Pag.</u>
- C) Evolución a los 12 meses. ....	92
- D) Evolución a los 18 meses. ....	97
- E) Evolución a los 24 meses. ....	101
 5. - EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO II CON - TERAPIA INSULINICA INTENSIFICADA	 106
- A) Evolución a los 2 meses. ....	106
- B) Evolución a los 6 meses. ....	113
- C) Evolución a los 12 meses. ....	118
- D) Evolución a los 18 meses. ....	123
- E) Evolución a los 24 meses. ....	127
 6. - EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO III CON- TERAPIA INSULINICA INTENSIFICADA	 132
- A) Evolución a los 2 meses. ....	132
- B) Evolución a los 6 meses. ....	138
- C) Evolución a los 12 meses. ....	143
- D) Evolución a los 18 meses. ....	148
- E) Evolución a los 24 meses. ....	148
 7. - ANALISIS COMPARATIVOS DE LOS RESULTADOS EN PA- CIENTES DE LOS GRUPOS I, II Y III.	 157
 8. - ANALISIS DE LA FASE DE REMISION EN NUESTROS - PACIENTES	 160
 9. - EVOLUCION DE LA RESERVA PANCREATICA DURANTE - LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE ENFERMEDAD	 166
 10.- RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL - GLUCEMICO	 174
 11.- ANALISIS DEL FENOMENO DEL AMANECER: ESTUDIOS -	

	<u>Pag.</u>
MEDIANTES PANCREAS ARTIFICIALES	178
<u>V. - DISCUSION</u>	182
<u>VI.- RESUMEN</u>	204
<u>VII. - CONCLUSIONES</u>	206
<u>VIII. - BIBLIOGRAFIA</u>	209

I. - INTRODUCCION

1.- REPERCUSIONES DEL DEFICIT FUNCIONAL PANCREATICO SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO.

Las alteraciones metabólicas constatadas / en el síndrome diabético son debidas, fundamentalmente, a la existencia de un déficit absoluto o relativo de insulina. Puesto que la insulina es una hormona esencialmente / anabólica, incluso un pequeño déficit dá lugar a una disminución en la reserva energética, al no poderse utilizar correctamente los alimentos ingeridos. Cuando el déficit/ de insulina es muy severo, no solamente se bloquea la disponibilidad de energía sino que además se produce una excesiva movilización de precursores energéticos endógenos, de modo similar a lo que ocurre en el ayuno. En las formas más graves de diabetes (cetoacidosis diabética) se asiste a una situación combinada de hiperproducción de /// glucosa y de una aceleración de los procesos catabólicos.

A) Metabolismo de los carbohidratos.

La primera alteración del metabolismo hidrocarbonado en relación con el síndrome diabético, es la aparición de una intolerancia a la glucosa, manteniendose niveles de glucemia basal normales. En esta situación la/ glucosa no provoca una adecuada respuesta insulínica (o / bien porque haya un defecto en la secreción o por resistencia tisular a la insulina), ello dá lugar a una menor/ captación hepática y una menor metabolización periférica, en términos cuantitativos aproximadamente el 60% de una / sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos es metabolizada/ por el hígado de un sujeto normal, mientras que solo un 40%/ se metaboliza en el hígado de un paciente diabético /////

(FELIG y cols., 1.978) ( 1 ). Estos resultados demuestran el papel del hígado como órgano principal en la utilización de glucosa y en la acción insulínica en condiciones/normales. Cuando se establece una situación de deficiencia, absoluta o relativa de insulina, en condiciones basales se asiste a una elevación de las cifras de glucemia, / en esta situación se consiguen mantener niveles basales / de insulina normales, pero solo a expensas de esta hiperglucemia basal. En estos pacientes la producción hepática de glucosa es generalmente normal o está solo discretamente disminuida, mientras que la utilización de glucosa está reducida. Puesto que en un sujeto normal una hiperglucemia es capaz de inhibir la producción hepática de glucosa (como consecuencia de la elevación de la insulinemia) / en el diabético con hiperglucemia basal existe una situación de hiperproducción de glucosa. Por otra parte, la // gluconeogénesis contribuye significativamente en esta hiperproducción de glucosa. Pequeños déficits de insulina / permiten que se dispare la gluconeogénesis, mientras que / son necesarios niveles relativamente elevados de esta hormona para bloquearla.

En el sujeto normal, la producción hepática de glucosa se bloquea totalmente a concentraciones de insulina de 60  $\mu$ U/ml. y se suprime al 50% a concentraciones en torno a 30 uU/ml. Ello supone una ocupación de aproximadamente un 10% de los receptores insulínicos. Sin embargo la utilización periférica de glucosa, para funcionar al máximo, precisa de concentraciones periféricas de insulina mucho más elevadas, del orden de 200  $\mu$ U/ml. o // incluso más, ello supone un nivel de ocupación del receptor del 50%. La insulina es, por tanto, mucho más eficaz / para frenar la producción hepática de glucosa que para // favorecer su utilización periférica, un déficit insulínico condiciona la pérdida de esta influencia frenadora, //

por lo que la producción hepática de glucosa aumenta tres o cuatro veces por encima de la normalidad, y ello fundamentalmente a expensas de un estímulo de la gluconeogénesis. Si bien el riñón posee las enzimas necesarias para / la gluconeogénesis hepática, no se ha podido demostrar // que el riñón contribuya significativamente en la producción de glucosa en el paciente diabético.

Sin duda el principal estímulo de la gluconeogénesis hepática en el paciente diabético viene representado por una concomitante elevación de los niveles /// plasmáticos de glucagón (CHERRINGTON y cols., 1.977)( 2 ). No es necesario que esos niveles sean suprafisiológicos, / puesto que recientemente se ha podido demostrar que concentraciones fisiológicas de glucagón (100 - 150 pg/ml.) / provocan un aumento notable en la producción hepática de / glucosa, cuando los niveles de insulina son deficitarios / (RIZZA y cols., 1.979) ( 3 ).

#### B) Metabolismo de los aminoácidos y proteínas.

Un déficit insulínico severo se acompaña / sistemáticamente de un balance nitrogenado negativo, consecuencia de un catabolismo proteico exacerbado; es por / ello por lo que en los pacientes diabéticos insulindependientes de edad juvenil se asiste con frecuencia a un importante retraso del crecimiento, complicación habitual / en los casos de mal control metabólico. La insulina en // concentraciones normales estimula la síntesis proteica y / a su vez inhibe el catabolismo protéico y la liberación / de aminoácidos del músculo. En el paciente diabético insulindependiente con niveles moderados de hiperglucemia se / han demostrado cambios en los niveles circulantes, captación hepática y liberación muscular de diversos aminoácidos. Se asiste a una reducción en las concentraciones /// plasmáticas de alanina y a una elevación en los aminoáci-

dos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) / (FELIG y cols., 1.977) ( 4 ). La captación hepática de alanina está aumentada al doble e incluso más, y como consecuencia de este aumento en la captación de substratos, / la gluconeogénesis llega a suponer del 30 - 40% de la glucosa liberada por el hígado, mientras que en el sujeto // normal este porcentaje tan solo supone el 15 - 20%. En // ausencia del efecto inhibitor de la insulina sobre la gluconeogénesis el hígado actúa como un sifón que deplecciona la alanina circulante. A pesar de encontrarse niveles / circulantes elevados de aminoácidos de cadena ramificada, la oxidación de estos aminoácidos está asimismo aumentada.

Por otra parte, tras la ingesta de una comida protéica en el paciente diabético se observa una disminución en la captación muscular de aminoácidos, especialmente de aminoácidos de cadena ramificada. Por ello, / sus niveles circulantes aumentan y se puede sin duda afirmar que en la diabetes existe, al igual que una intolerancia a la glucosa, una intolerancia a las proteínas. No debe olvidarse que los escasos aminoácidos que se captan // por el músculo son preferentemente oxidados (es decir catabolizados) y no incorporados en la síntesis protéica.

Tras una ingesta protéica, en el paciente / diabético se observa un aumento en la producción hepática de glucosa, debido probablemente a la elevación del glucagón plasmático que como ya hemos observado puede ser excesiva, pero que incluso a niveles fisiológicos estimula // significativa, aunque transitoriamente la producción hepática de glucosa. El progresivo aumento de la glucemia / que se detecta tras la ingesta de una comida protéica en / un paciente diabético, en situación de déficit insulínico severo, refleja no solo la estimulación hepática en la // producción de glucosa (condicionada por la hiperglucago--



nemia) sino tambien, el fracaso de los tejidos periféricos en la capacidad de metabolizar dicho azúcar.

C) Metabolismo lipídico.

En el paciente diabético descompensado, // los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol están elevados muy a menudo. La incidencia de hiperglucemia en el paciente diabético tipo I puede alcanzar hasta el 50% (CHASE y GLASGOW, 1.976)( 5 ). El aumento en la concentración de ácidos grasos libres es consecuencia de una mayor liberación de los mismos desde/ los depósitos grasos (lipolisis), puesto que en realidad/ la síntesis de ácidos grasos está disminuida en los diabéticos. El aumento de la lipolisis es consecuencia de la / pérdida del efecto inhibitor que normalmente ejerce la inulina sobre la lipasa hormono-sensible del tejido adiposo. Además, la menor utilización intracelular de la glucosa / disminuye la disponibilidad de glicerofosfato, el cual es necesario para la reesterificación intraadipocitaria de / los ácidos grasos.

El mecanismo por el que se produce hipertrigliceridemia en los pacientes diabéticos es más complejo, se ha demostrado que la actividad de la enzima lipoproteinlipasa presente en los endotelios capilares y que/ normalmente es activada por la insulina, está disminuida/ en los pacientes diabéticos. Ello provoca una elevación / de los niveles de triglicéridos plasmáticos, tanto en forma de quilomicrones como de pre B-lipoproteínas y más frecuentemente provoca una hiperlipemia combinada.

La síntesis hepática de triglicéridos está tambien aumentada en el paciente diabético, por ello, /// puede detectarse la aparición de un hígado graso junto a/ una concomitante hipertrigliceridemia circulante.

Respecto a los niveles de colesterol, no /

se ha podido demostrar una relación entre concentración / de glucemia y niveles de colesterol total, en condiciones normales la insulina estimula la síntesis de colesterol / en el intestino disminuyéndola en el hígado. La incidencia/ de hipercolesterolemia en el paciente diabético insulín-- dependiente varía mucho de unas series a otras, si bien / todos los autores estiman que en los casos en los que /// existe hipercolesterolemia, la prevalencia de arterioscle\_ rosis es significativamente mayor.

2.- INTERACCION INSULINA-RECEPTOR EN SITUACIONES DE DEFICIT INSULINICO SEVERO.

Estudios realizados por BENNETT y //////////////// CUATRECASAS (1.972) ( 6 ), en adipocitos de ratas diabéticas tratadas con estreptozotocina no muestran alteraciones en la interacción insulina-receptor. Sin embargo, /// otros autores han demostrado un aumento del número de receptores hepáticos en ratas diabéticas (DAVIDSON y KAPLAN 1.977) ( 7 ) y en el Chinese Hamster (HEPP y cols., 1.975) ( 8 ). En un reciente estudio longitudinal realizado en / ratas Wistar tratadas con estreptozotocina se ha determinado simultáneamente la dotación de receptores en membranas hepáticas y en membranas hipotalámicas, a los 7, 15 y 27 días de la diabetes. En una fase inicial (7 días) se / detecta un aumento significativo de la capacidad de unión de la insulina en ambos tejidos, pero en fases posteriores (15 y 27 días), por el contrario, se detecta tan solo aumento en el hígado, estableciéndose por el contrario, / un descenso en la capacidad de unión de la insulina a las membranas sinápticas hipotálamicas (DURAN GARCIA y cols., 1.979) ( 9 ). Nuestros resultados han sido confirmados // por las observaciones de PACOLD y BLACKARD (1.979) ( 10 ), los cuales valorando la interacción insulina-receptor en/ sus homogeneizados de tejido cerebral de ratas diabéticas a los 15 días de administrarles estreptozotocina, no observan diferencias respecto a los animales control no diabéticos.

En estudios realizados valorando simultáneamente capacidad de unión de la insulina a los receptores y efectos biológicos concretos (transporte de glucosa y oxidación) en adipocitos aislados procedentes de ratas/

diabéticas insulinoprivas, se ha demostrado una disociación entre ambos fenómenos. En efecto, la capacidad de unión de la insulina a los receptores está significativamente aumentada, mientras que el transporte y la oxidación de la glucosa están claramente disminuidos en condiciones basales. Por otra parte, no se observan modificaciones en el transporte pero sí en la oxidación de la glucosa estimulada por la insulina (KASUGA y cols., 1.978) / ( 11 ). Ello sugiere que en esta situación existiría un desacoplamiento entre la unión de la hormona a su receptor y la producción de un efecto biológico concreto, planteándose la posible existencia de un posible defecto metabólico, inducido por el déficit de insulina, a nivel post receptor.

El análisis de la interacción insulina-receptor en mononucleares circulantes de diabéticos juveniles insulino-dependientes, ha demostrado dos comportamientos diferentes: aquellos (1<sup>er</sup> Grupo) que presentan en el momento del diagnóstico un aumento del número de receptores y de la afinidad por la hormona y, por el contrario / (2<sup>o</sup> Grupo) aquellos que presentan un descenso significativo del número de receptores. Los niveles de insulinemia / eran mayores en el segundo grupo de pacientes, aunque /// eran significativamente inferiores que en los sujetos normales. Los niveles de cuerpos cetónicos eran inferiores / en el 2<sup>o</sup> grupo. Tres meses de tratamiento insulínico normaliza el número de receptores en ambos grupos de pacientes (BECK, y cols., 1.979) ( 12 ).

El efecto de la insulino-terapia empleada / en los pacientes diabéticos insulino-dependientes sobre / la interacción insulina-receptor no ha sido estudiada sistemáticamente. A la luz de los trabajos mencionados anteriormente, parece evidente que la dosis, el tipo de insulina (rápida, semilenta o lenta) y la vía de administra-

ción podrían modificar dicha interacción y en último caso la respuesta celular a la insulina. En trabajo reciente / (HARRISON y cols., 1.977) ( 13 ), demuestran una menor dotación, de receptores insulínicos en membranas placentarias de gestantes diabéticas embarazadas insulin-depen---dientes, por lo que sugieren que la insulinoterapia, pro---vocaría una disminución del número de receptores. Este // concepto viene corroborado por un reciente estudio de BAR y cols., (1.979) ( 14 ), que ha demostrado como un excesivo tratamiento insulínico (dosis entre 300-400 UI/día) in---duce una disminución significativa en la respuesta tera---péutica, disminución que viene condicionada por un efecto negativo de tan altas dosis de insulina sobre el número / de receptores y sobre la afinidad del receptor por la in---sulina. La supresión de dichas dosis, manteniendo a los / pacientes dos días sin tratamiento insulínico, hace vol---ver a la normalidad el número de receptores y la afinidad por la hormona.

El efecto del ejercicio físico sobre la // interacción insulina-receptor en pacientes diabéticos in---sulindependientes ha sido recientemente estudiado, demos---trandose que tanto el ejercicio realizado en condiciones/ basales, como en la fase postprandial, incrementa signifi---cativamente la unión de la insulina a eritrocitos y mono---citos. Dicho incremento parece deberse a un aumento en la afinidad del receptor por la insulina, sin modificación / aparente en el número de receptores (PEDERSEN y cols., // 1.980) ( 15 ).

En un estudio del mismo grupo, se valora / la interacción en pacientes diabéticos insulindependien---tes de nuevo diagnóstico y en pacientes de larga evolu---ción, valorando la existencia o no de un ritmo circadiano y de los efectos del control metabólico sobre dicha inter---acción.

La unión de la insulina a los eritrocitos/ procedentes de pacientes diabéticos aceptablemente controlados, se modifica a lo largo del día, detectándose un nivel máximo de unión en las primeras horas de la mañana para ir disminuyendo a lo largo del día, observándose una / menor capacidad de unión en las últimas horas de la tarde. Este comportamiento se mantiene en sujetos diabéticos en situación de franca hiperglucemia. Estas modificaciones en la capacidad de unión de la insulina, parecen deberse a cambios bruscos en la afinidad del receptor por / la hormona, y parecen relacionarse con los niveles plasmáticos de insulina exógena (PEDERSEN y cols., 1.982)(16).

En pacientes diabéticos de nuevo diagnóstico, la capacidad de unión de la insulina a monocitos circulantes, en condiciones basales (en ayunas y sin haberse inyectado insulina) no es significativamente diferente de la detectada en controles no diabéticos. Por otra parte, / a lo largo del día se sigue observando, al igual que en / los diabéticos de larga evolución, un paulatino descenso / en la capacidad de unión de la insulina al receptor, la / cual se reduce en un 50% sobre las 15 horas. La interpretación de estos cambios bruscos en pacientes de nuevo /// diagnóstico, es similar a la ya mencionada para los pa--- cientes de larga evolución (niveles de insulina exógena).

### 3.- LOS SUSTITUTOS DEL PANCREAS ENDOCRINO.

El aislamiento de la insulina hace aproximadamente unos 60 años, ha permitido evitar la muerte de los pacientes diabéticos insulín-dependientes. Sin embargo, no ha resuelto realmente el problema planteado por el o los déficits endocrinos de la diabetes mellitus. Mediante la administración subcutánea de esta hormona (1, 2 ó 3 inyecciones diarias, tratamiento convencional) solo se // consigue un imperfecto control metabólico, a la vez que / ello impone una servidumbre cotidiana considerablemente / pesada, sin evitar en la mayoría de los casos resultados / relativamente mediocres, consecuencia de los cuales son / la aparición de complicaciones vasculares específicas.

Durante la década de los 70 se ha conseguido establecer claramente el objetivo del tratamiento en / la diabetes mellitus: este objetivo no es otro que obtener a lo largo de todo el día una normalización de la situación metabólica, dentro de la cual el control de la // glucemia no es ni más ni menos que un criterio más. Durante estos años se ha asistido a una discusión, a menudo apasionante, entre los que defendían que las complicaciones vasculares obedecían a una causa genética (especialmente la microangiopatía), y aquellos que apoyaban un origen metabólico de estas complicaciones.

En estos años una acumulación impresionante de resultados ha demostrado que las complicaciones están ligadas de forma predominante a las alteraciones metabólicas mal corregidas por la insulinoterapia convencional (TCHOBROUTSKY, 1.978) ( 17 ). Entre todos los trabajos tiene especial valor un estudio prospectivo realizado en los últimos 30 años que demuestra claramente que los /



enfermos peor controlados son los que presentan complicaciones graves, mientras que aquellos en los que la glucemia está más próxima a la normalidad presentan menos complicaciones vasculares de tipo microangiopático (PIRART, / 1.977) ( 18 ). Estas observaciones demuestran la incapacidad de la insulinoterapia convencional para sustituir satisfactoriamente la deficiente función del páncreas endócrino. Este fracaso relativo se explica en parte por el / hecho de que no es suficiente administrar la insulina de / manera que impregne al organismo y garantice un efecto antipolítico y anticetogénico.

Obtener la normoglucemia solo es posible / administrando la insulina de forma que imite lo mejor posible la insulinosecreción fisiológica de las células B / de los islotes de Langerhans; reemplazar realmente el déficit parcial es garantizar una administración de insulina de forma continua y que en el momento de la ingesta se aporte un incremento de dicha hormona. Este perfil de administración de insulina, imposible de realizar con una / única dosis, puede corregirse de forma mas o menos eficaz con 3 ó 4, y a veces incluso más, inyecciones diarias de / insulina. El desarrollo de dispositivos electrónicos, verdaderos híbridos bioartificiales, se explica por el fracso del tratamiento convencional.

La sustitución biológica del páncreas mediante el trasplante de páncreas endócrino o el transplante de islotes de Langerhans plantea la dificultad del rechazo inmunitario del tejido transplantado. Recientemente se ha publicado una exhaustiva revisión a propósito de / este problema (SUTHERLAND, 1.981) ( 19 ).

Desde el punto de vista teórico, son posibles dos enfoques para abordar el problema de los sustitutos bioartificiales del páncreas endócrino. El primero se ha basado en la descripción de las características fisio-

lógicas de la insulinosecreción desarrollando a continuación un "Páncreas Artificial" que reproduzca estas características. Ello ha conducido al desarrollo, a partir de/ 1.974, de sistemas denominados páncreas artificiales endocrinos, los cuales son desgraciadamente demasiado voluminosos para poder calificarlos verdaderamente como prótesis. Estos aparatos plantean una gran dificultad para miniaturizar sus funciones. El 2º planteamiento posible, // mucho mas pragmático que el anterior, se reduce a conseguir un objetivo definido, por ejemplo mantener al sujeto normoglucémico a lo largo del día. Ello ha dado lugar, en los últimos años al desarrollo de las bombas de infusión/ continua de insulina.

A) El Páncreas Artificial.

A.1) Características fisiológicas de la insulinosecreción.

La secreción fisiológica de insulina comporta una serie de características que conviene recordar:

a) La secreción de insulina se regula en / base al nivel de la glucemia en cada momento del día: un/ aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina, una disminución de la glucemia frena la secreción de insulina. Se trata por tanto de un primer mecanismo de regulación; este comportamiento ha sido demostrado en numerosos estudios tanto "in vitro" (islotes aislados, perfusión de páncreas o perfusión de islotes), como "in vivo" (sobrecarga i.v. de glucosa, sobrecarga oral de glucosa). Esta/ regulación en función de la glucemia, es una de las características esenciales que debe intentar reproducir un páncreas artificial y ello implica el desarrollo de un equipo que comprenda al menos tres elementos: un sistema de / toma de muestras continuo y un sensor de glucosa que per-

mita la determinación instantánea de la glucemia, un sistema informático capaz de transformar este resultado en / una cantidad de insulina a administrar y por último una / bomba de infusión que administre la cantidad necesaria de insulina. Empleando una terminología informática, este equipo debe funcionar en tiempo real, puesto que si no lo / hiciese la administración de insulina estaría regulada // por la glucemia, pero no se ejercería un efecto de circuito cerrado entre glucemia y administración de insulina. / Ello supone una serie de imperativos cinéticos derivados / del tipo de secreción insulínica frente a un estímulo, de hecho de que incluso a concentraciones de glucosa muy bajas la insulinosecreción no se detiene sino que se mantiene en un nivel basal.

b) La secreción de insulina en respuesta a un estímulo como la glucosa es prácticamente inmediata, / ello se ha demostrado tanto en sistema "in vitro" como // "in vivo". Cuando la glucosa o los carbohidratos se toman por vía oral como sucede durante las comidas, la rapidez / de la respuesta está aumentada por el efecto anticipado / de la fase cefálica de la secreción insulínica y por la / liberación de hormonas gastrointestinales; estas características cinéticas deben ser tenidas en cuenta en el programa informático que regule la secreción del páncreas // artificial intentando suplantar, de alguna manera, las aferencias nerviosas y hormonales que regulan la función / del islote de Langerhans normal.

c) La insulina se segrega en la sangre venosa portal y llega directamente al hígado que es uno de / sus principales tejidos diana; asimismo a través de la // sangre portal, llegan al hígado la mayor parte de los nutrientes ingeridos. Aproximadamente el 50% de la insulina que llega al hígado, es degradada, lo cual hace que // los niveles de insulina en sangre periférica sean consi--

derablemente menores que los que se observan en sangre portal; todos los métodos de administración periférica de insulina normalizan la glucemia pero provocan un hiperinsulinismo periférico que podría, para algunos autores, tener un efecto aterogénico (SLAMA y cols., 1.979) ( 20 ).

d) La secreción de insulina no es regulada solamente por la glucemia. Otros principios inmediatos, / en particular los aminoácidos, estimulan también la secreción de insulina, la cual está modulada por aferencias // hormonales y nerviosas, cuya significación fisiológica no está totalmente aclarada. Por otra parte la sensibilidad/tisular a la insulina puede variar en función de las condiciones fisiológicas, y estas variaciones a su vez pueden modificar la secreción de insulina.

A.2) Desarrollo del páncreas artificial endócrino: de los imperativos fisiológicos a las realizaciones técnicas.

Podríamos resumir en pocas palabras la función del islote de Langerhans: libera insulina en la sangre portal en base a la cifra absoluta de glucemia, es // sensible igualmente a los cambios bruscos de la glucemia, es modulado por diversas aferencias humorales, hormonales y nerviosas y garantiza una liberación basal de insulina/ sobre la cual se superponen los picos de secreción postprandial. El desarrollo de los páncreas artificiales, hasta el momento ha tenido un objetivo mas modesto, limitándose a intentar reproducir la administración de insulina/ regulada por el nivel de glucemia definiendo una cinética de respuesta que permite que la insulina administrada regule a su vez la glucemia. Este diseño permite obtener un excelente control de la glucemia, tanto en condiciones basales como en condiciones de stress (hiperglucemia provocada, alimentación, ejercicio), si bien no es nada mas //

que un sustituto amplificado del páncreas endócrino. No obstante, este resultado se consigue mediante la infusión de insulina por vía periférica lo cual conlleva, como ya hemos indicado, la producción de un hiperinsulinismo periférico.

Después de la aparición de unos prototipos simplificados que utilizaban un autoanalizador Technicon/ (KLINE y cols., 1.969) ( 21 ), en 1.974 se desarrolló por primera vez un modelo que permitía la corrección de la // glucemia, la normalización de la hiperglucemia provocada/ por vía oral y el mantenimiento de la glucemia durante el ejercicio muscular (KADISH, 1.964) ( 22 ). Este modelo se ha comercializado con el nombre de Biostator y a partir / de entonces se ha utilizado en numerosas situaciones clínicas y en numerosos protocolos de investigación (ver apartado 4 de introducción). Queremos comentar los problemas planteados por algunos aspectos de estos equipos, en lo referente a:

- a) El mecanismo para llevar la "señal" glucosa al aparato.
- b) El sensor de glucosa.
- c) La transformación mediante algoritmos / de la medida de la glucemia en una cantidad de insulina a administrar.
- d) El sistema de administración de insulina en sí mismo.

a) La "señal" glucosa llega al páncreas // artificial gracias a una toma continua de sangre venosa / aspirada mediante una bomba peristáltica a través de un / cateter de doble luz. Este cateter permite la heparinización continua de la sangre tomada. Este sistema extrae // 48 ml/24 horas de sangre.

b) El sensor de glucosa presenta unos serios imperativos que pueden resumirse así: debe ser preciso, específico, sin fondo, sin derivación, calibrable, // que utilice pequeñas cantidades de sangre y que dé el resultado rápidamente (transformación de una concentración/ de glucosa en una señal utilizable electrónicamente). Para situar los progresos realizados en la materia, esta // lectura era de 10 minutos aproximadamente con el autoanalyzer Technicon y es de 90 segundos con el Biostator. / El sensor de glucosa está acoplado a un electrodo polarográfico. La membrana está compuesta de glucosa-oxidasa // inmovilizada en fase sólida entre dos membranas de poliacrilamida y de policarbonato; proporcionalmente a la concentración de glucosa la enzima produce peróxido de hidrógeno que genera una corriente electrónica que es medida / gracias a un electrodo polarográfico de plata-plomo. El / interés de utilizar la producción de peróxido de hidrógeno en el curso de la reacción enzimática, y no la desaparición del oxígeno es que este método elimina la necesidad de un segundo electrodo de referencia. Mientras que / es relativamente simple poner a punto un sensor de glucosa satisfactorio para medir en una solución acuosa, no es lo mismo cuando se trata de medir las concentraciones de glucosa en la sangre puesto que esta contiene sustancias/ que podrían interferir con la reacción enzimática y por otra parte contiene elementos formes que podrían alterar, / por problemas de biocompatibilidad, la superficie del sensor. En el sensor utilizado en el Biostator, la glucosa-oxidasa está separada de la sangre por una membrana cuyo/ espesor, tamaño y densidad de los poros están calibrados/ para permitir una difusión rápida y mas o menos específica de la glucosa de la sangre a la enzima (CLEMENS y /// cols., 1.977) ( 23 ). Actualmente la linealidad y la precisión del sensor del Biostator es excelente durante 50 /

horas, si bien es necesario hacer calibraciones frecuentes. Son objeto de investigación otros tipos de sensores/ de glucosa: se ha propuesto, un sistema óptico de lectura de la glucemia utilizando una fuente de láser y valorando el grado de rotación óptica producido por la glucosa /// (GOUGH y cols., 1.977) ( 24 ). Estos desarrollos serán especialmente interesantes cuando se trate de transformar / los modelos actuales de páncreas artificiales en prótesis realmente implantables.

c) La transformación mediante algoritmos / de la glucemia en una cantidad de insulina. "Un algoritmo es una regla de procedimiento experimental utilizada para la solución de un fenómeno que se repite de forma matemática". En lo relativo al páncreas artificial, se trata de funciones que permiten la transformación de los resultados de medidas leídas por el sensor de glucosa en una cantidad de insulina administrada. Se han desarrollado muchos tipos de algoritmos. Esquemáticamente parece que la fórmula del cálculo debería tener en cuenta no solamente el valor estático de la glucemia, sino también debería integrar un modelo de control dinámico, definido por la variación de la glucemia. Esto es esencial para permitir una / normalización de tipo asintótico hacia el valor adecuado/ de la glucemia evitando cualquier hipoglucemia secundaria (KADISH, 1.964) ( 22 ). Algunos estudios (KERNER y cols., 1.976) ( 25 ) indican que los algoritmos deberían adaptarse a cada individuo. Puede ser deseable poder modificar / los algoritmos en función de la situación fisiológica del sujeto, la sensibilidad a la insulina podría variar en // función del peso, la hora del día, las estaciones del año, de una situación de stress, etc... Esto no se puede hacer actualmente.

d) El sistema de administración de insulina en un páncreas artificial, cuyo objetivo limitado es/

utilizable al pie de la cabecera del paciente durante /// tiempo relativamente corto, es el problema más fácil de / resolver, puesto que es simple acoplar mediante una inter\_ fase una bomba de infusión continua al ordenador del Bios\_ tator.

A.3) Utilidad y aplicaciones del páncreas artificial.

Este sistema es capaz de corregir rápida-- mente la hiperglucemia en pacientes diabéticos insulinde-- pendientes (ALBISSER y cols., 1.974) ( 26 ), normalizar / las concentraciones sanguíneas de otros metabolitos | lac\_ tato, piruvato, alanina, ácidos grasos libres, B-OH buti\_ rato, triglicéridos (ZINMAN y cols., 1.979) ( 27 ) |, co\_ rregir ciertas anomalías hormonales, como la hipersecre-- ción de glucagón (SHICHIRI y cols., 1.979) ( 28 ). Como / ya hemos indicado normaliza la tolerancia a la glucosa // (KERNER y cols., 1.976) ( 25 ) y previene la aparición de hipoglucemia frente a la realización de un ejercicio mus\_ cular (ALBISSER y cols., 1.977) ( 29 ).

Algunos ejemplos de aplicaciones del Bios\_ tator, que serán comentados con más detalle, en el aparta\_ do 4 de nuestra Introducción, son: intervenciones quirúr\_ gicas en pacientes insulindependientes (PFEIFFER y cols., 1.977) ( 30 ); preparación del embarazo y parto en pacien\_ tes diabéticas insulindependientes o en pacientes diabéti\_ cas gestacionales, prevención de crisis hipoglucémicas du\_ rante la extirpación de insulinomas (KUDLOW y cols., //// 1.978) ( 31 ). El excelente control metabólico que puede\_ conseguirse mediante el páncreas artificial ha sido utili\_ zado para la obtención de fases de remisión en diabéticos insulindependientes al comienzo de su enfermedad // // // // (MIROUZE y cols., 1.978) ( 32 ). El páncreas artificial / constituye un medio enormemente útil para determinar las\_ dosis de insulina necesarias en diabéticos insulindepen--

dientes (RIZZA y cols., 1.980) ( 33 ). Asimismo, el pán--  
creas artificial representa un instrumento de gran utili--  
dad en investigación clínica. El estudio de las cantida--  
des de insulina necesarias para mantener la normoglucemia  
en presencia de somotostatina o de glucagón (CARKE y cols.  
1.978) ( 34 ) es un medio para valorar el efecto de estas  
hormonas sobre la tolerancia a la glucosa: la posibilidad  
de fijar la glucemia en un determinado nivel (técnicas de  
"clamping") es asimismo un medio de estudiar el efecto de  
la insulina y la sensibilidad periférica a la insulina en  
situaciones de insulínresistencia. No obstante, estos son  
simplemente algunos ejemplos, dentro de las múltiples a--  
plicaciones posibles en investigación clínica.

A.4) ¿Vamos realmente hacia una prótesis implantable?

Puede llamar la atención que despues de u--  
tilizar durante 10 años el páncreas artificial todavía no  
se haya desarrollado ninguna célula B artificial implanta--  
ble. En el momento actual no plantea problema la miniatu--  
rización de la bomba de infusión de insulina (algunas de/  
ellas son mas pequeñas que los marcapasos cardíacos im---  
plantables), ni tampoco la miniaturización del sistema in--  
formático (miniaturización facilitada por el empleo de mi--  
croprocesadores). El problema realmente difícil de resol--  
ver hace referencia a la obtención de un sensor de gluco--  
sa implantable y sobre todo a su duración. Recientemente/  
SHICHIRI y cols., (1.982, 1.984) ( 35 ) ( 36 ) han conse--  
guido desarrollar un sensor de glucosa implantable a ni--  
vel subcutáneo; el problema planteado por dicho sensor es  
que la sensibilidad va disminuyendo gradualmente a partir  
del 3º, 4º día, debiendo ser reemplazado por uno nuevo. /  
Dicho sensor lo han colocado en perros pancreatectomiza--  
dos y en pacientes diabéticos insulínindependientes, demos--  
trando en ambos casos la superioridad que suponen los sis

temas de control con feedback con respecto a los sistemas en los cuales los pacientes utilizan múltiples inyecciones de insulina o bombas de infusión de insulina en circuito abierto.

B) Desarrollo de las bombas de administración continua de insulina.

En estos equipos la administración de insulina se fundamenta en el establecimiento previo de un programa que tiene en cuenta las características fisiológicas de la secreción de insulina, de modo muy particular / las necesidades de insulina de cada paciente y en general administran una tasa basal de insulina sobre la cual se / superponen los picos prandiales.

En estos equipos no existe valoración continua de la glucemia ni ningún tipo de regulación en base a la misma, por lo que se conocen también con el nombre / de sistemas abiertos de infusión de insulina (IRSIGLER y KRITZ, 1.979) ( 37 ).

B.1) Tipos de infusión.

Se han diseñado tres tipos de bombas de // infusión de insulina: aquellos que utilizan una jeringa / como reservorio y un sistema controlado que proporciona / impulsos de forma continua o espaciada al émbolo de la jeringa; otros modelos consisten en una bomba peristáltica, fácilmente miniaturizable, conectada a un reservorio de / insulina y por último se están investigando otros tipos / de bombas en las que la fuente de energía no es eléctrica como en las anteriores, sino que se fundamenta en la expansión de un gas a temperaturas fisiológicas. Estas diferencias de tipo técnico no son realmente trascendentes para el paciente, teniendo mayor importancia las dificultades que existen de unas bombas a otras en cuanto a las //

posibilidades de modificar voluntariamente el perfil de / administración de insulina en el momento de las comidas. / Ello puede hacerse, bien administrando una dosis suplemen<sub>ta</sub>ria en un momento determinado (PICKUP y cols., 1.978) / ( 38 ) o en un intervalo de tiempo conocido (TAMBORLANE y cols., 1.979) ( 39 ), o bien empleando un sistema regula<sub>do</sub> que administre la insulina suplementaria en dosis pro<sub>g</sub>resivamente crecientes siguiendo un perfil más elaborado que reproduzca mejor el perfil fisiológico de secreción / de insulina (PRESTELE y cols., 1.980) ( 40 ).

#### B.2) Vías de administración de insulina.

La insulina puede ser administrada por vía venosa durante períodos cortos, no pasando de una semana, e incluso durante períodos más prolongados de hasta dos / meses (SLAMA y cols., 1.974) ( 41 ).

La necesidad de utilizar cateteres // // // // // (BAHORIC y cols., 1.980) ( 42 ) no parece representar un/ mayor obstáculo. La administración intravenosa de insuli<sub>na</sub> permite obtener unos perfiles que imitan las variacio<sub>ne</sub>s fisiológicas de la secreción de insulina gracias a la posibilidad de jugar con la vida media de la hormona. To<sub>do</sub> el interés radica en el acoplamiento a la bomba de sis<sub>te</sub>mas electrónicos que permitan controlar las necesidades de insulina. Otros autores han propuesto una perfusión // subcutánea continua de insulina (PICKUP y cols., 1.978) / ( 38 ): de esta forma es más difícil modular el perfil de administración de insulina ya que la absorción subcutánea de la hormona puede ser variable siendo difícil de medir. Este sistema es más simple y no tiene los inconvenientes/ de un abordaje vascular prolongado. Al igual que la admi<sub>n</sub>istración intravenosa de insulina, la administración sub<sub>cu</sub>tánea permite obtener un buen control glucémico a lo // largo de períodos prolongados (PICKUP y cols., 1.978) ///

( 38 ). Por último han sido propuestas otras vías de administración, intramuscular e intraperitoneal. Esta última vía tiene la ventaja teórica de que al menos parte de la insulina administrada llega a la circulación por vía portal, reproduciendo así un aspecto de la secreción fisiológica de insulina.

B.3) Utilidad de las bombas de administración continua de insulina.

Diversos estudios de duración variable, // desde algunos días hasta meses, han demostrado que es posible obtener un control excelente de la glucemia sobre // todo durante la noche, sin hipoglucemias frecuentes // (TAMBORLANE y cols., 1.979) ( 39 ). Igualmente es normalizada la concentración sanguínea de otros metabolitos: lactato, piruvato, 3-hidroxi butirato, alanina, colesterol // triglicéridos, ac. grasos libres, aminoácidos (LOUGHEED y cols., 1.981) ( 43 ). Este tipo de tratamiento permite obtener igualmente la normalización de la respuesta secretora de la hormona de crecimiento y de catecolaminas frente al ejercicio muscular (TAMBORLANE y cols., 1.979) ( 39 ). El excelente control glucémico obtenido mediante las bombas de administración continua de insulina, permite obtener igualmente remisión en pacientes en el debut de su // enfermedad. Empiezan a aparecer resultados estimulantes // sobre ciertas complicaciones renales (VIBERTI y cols., // 1.979) ( 44 ).

B.4) Limites actuales.

Estos resultados preliminares, aunque son // muy alentadores, no deberían llevarnos a la conclusión // prematura de que las bombas de infusión de insulina constituyen un tratamiento actual accesible de forma inmediata para la gran mayoría de pacientes diabéticos.



Hay motivo para luchar contra un excesivo/entusiasmo, favorecido en parte por los médicos que quieren transformar rápidamente los hallazgos de las investigaciones en utilidades terapéuticas. De hecho, para utilizar una comparación con el desarrollo de un medicamento, antes de ponerlo a la venta, se deben haber encontrado respuestas a numerosas cuestiones: 1) seguridad para / utilizarlo (toxicología); 2) tiempo de acción (farmacodinámica); 3) eficacia (farmacología); 4) interés que proporciona por encima de los métodos convencionales.

La seguridad en la utilización de las bombas de infusión de insulina puede ser considerada a dos / niveles:

a) Riesgo de fallo técnico a nivel de la / bomba (paro o avería, agotamiento de la batería, alteración de la función por modificarse el débito de administración de insulina). Estos riesgos parecen limitados sin embargo en la mayoría de los estudios. No obstante se debe señalar que en el caso de que se administre la insulina por vía intravenosa, una interrupción del aporte de la misma se traduce, debido a la corta duración de la vida / de la hormona, a la aparición casi inmediata de una hiperglucemia y en una elevación de la concentración en sangre de cuerpos cetónicos (CHAMPION y cols., 1.980) ( 45. ).

b) Riesgos en el punto de inyección habiéndose descrito placas eritematosas en el punto de la inyección subcutánea (KITABCHI y cols., 1.979) ( 46 ). La administración intravenosa crónica de insulina se tropieza // con dificultades condicionadas por el abordaje vascular / mantenido. La administración intraperitoneal parece presentar para muchos autores riesgos que no están justificados por el interés de utilizar esta vía de administración.

La "duración de la acción" de un tratamiento

to es evidentemente un elemento fundamental de evaluación de una técnica terapéutica en una enfermedad crónica. Las bombas actualmente concebidas presentan una garantía de / duración de muchos años. Sin embargo queda saber si esto / será aceptado por el enfermo, tanto en el aspecto técnico como en el psicológico. Desde el punto de vista técnico / se puede citar aquí un problema detectado al usar soluciones de insulina durante mucho tiempo, las cuales forman / agregados a nivel del cateter. Se ha encontrado una solución de insulina (MIROUZE y cols., 1.978) ( 32 ).

Pero son sobre todo los dos últimos puntos (e-  
ficacia e interés que aporta sobre los métodos convencio-  
nales de la insulinoterapia) los que merecen ser revisa-  
dos desde el punto de vista mas crítico. Es importante //  
considerar que la mayoría de los estudios realizados lo /  
han sido sobre sujetos puestos en condiciones basales ar-  
tificiales, por tanto, es difícil estimar la eficacia de/  
tal administración preprogramada de insulina cuando sobre  
venga un elemento intercurrente susceptible de modificar/  
las necesidades de insulina. Esto nos lleva a señalar la/  
importancia de acoplar a esta administración de insulina/  
en sistema abierto un autocontrol glucémico frecuente (pa-  
ra medir de forma precisa la glucemia en la sangre capi-  
lar mediante tiras reactivas) lo cual permitiría hacer //  
una corrección eventual del programa de administración de  
insulina en sistema abierto convirtiendolo prácticamente/  
en un sistema casi cerrado. Volveremos mas adelante sobre  
el interés del autocontrol glucémico. Es preciso discutir  
despues, el interés relativo que la utilización de las //  
bombas de infusión continua de insulina proporcionan a la  
insulinoterapia convencional y admitir que hoy día no ha/  
sido demostrada la superioridad de estos sistemas. Como /  
lo subrayan MARLISS y cols., (1.981) ( 47 ) es notable //  
que de 80 publicaciones recientes en lengua inglesa sobre

este tema, menos del 25% de los estudios han intentado // realmente optimizar la insulino-terapia convencional para/ permitir una comparación con la insulino-terapia con bom-- ba. De hecho estudios recientes indican que una insulino-terapia convencional "intensificada" dá resultados idénti- cos, con la condición y esto es sin duda la clave de una/ insulino-terapia eficaz, de asegurar un débito basal de in- sulina a lo largo de todo el día y en particular durante/ la noche. Esta insulino-terapia convencional "intensifica- da" incluye en general una inyección de insulina de ac--- ción rápida en cada comida, a la par que una inyección de insulina de acción lenta (RIZZA y cols., 1.980) ( 33 ) o/ semilenta (TATTERSALL y GALE, 1.981) ( 48 ) para cubrir / el período de la noche, las inyecciones pueden ponerse a/ través de cateter fijo (SLAMA y cols., 1.980) ( 49 ). De/ esta forma se puede obtener un excelente control glucémi- co, pero se observa aún un hiperinsulinismo periférico /// (RIZZA y cols., 1.980) ( 33 ).

Es preciso señalar igualmente los efectos/ inherentes a este tipo de estudio comparativo (MARLISS y/ cols., 1.981) ( 47 ): la selección y entusiasmo de los en- ferros y médicos, debido a la utilización de una técnica/ de puente y de un juguete electrónico, esto nos conduce a un mejor autocontrol donde ha sido demostrado un efecto / beneficioso sobre el control glucémico (REACH y cols., // 1.981) ( 50 ), hay además, un mejor seguimiento del régi- men, esto conlleva un mejor control glucémico independien- temente de la utilización de la bomba.

Por consiguiente, se puede por último in-- sistir sobre el hecho de que no es posible decidir actual- mente si la utilización de las bombas superará realmente/ a la insulino-terapia convencional: 1) ¿Hay una mejor efi- cacia a corto plazo en el control metabólico?. Se ha vis- to que esto no es así; 2) ¿Hay una mejor eficacia a largo

plazo sobre la prevención de complicaciones degenerativas de la diabetes?. Estos estudios a largo plazo son necesarios; 3) ¿Hay un mejor bienestar psíquico del enfermo?. / Hace falta comparar en paralelo lo que supone llevar una/ bomba de infusión y la necesidad de inyecciones varias // veces al día a través de un cateter; 4) ¿Hay un mejor /// bienestar moral del enfermo?. Estas apreciaciones deben / evidentemente ser individualizadas. En conclusión, parece ser que las bombas de infusión continua de insulina constituyen un cierto progreso en la búsqueda de un buen control metabólico.

C) Otros sustitutos posibles, artificiales o bioartificiales del páncreas endocrino.

Son actualmente objeto de investigación // otros métodos de sustitución del páncreas endocrino. Ellos discrepan de los sistemas electromecánicos revisados anteriormente por su naturaleza química o biológica. Su fin es idéntico: asegurar una administración de insulina regulada por la glucemia. Queremos insistir aquí sobre el aspecto cinético de la respuesta insulina-glucosa de estos/ sistemas, puesto que ya lo hemos visto, se trata de uno / de los puntos críticos del desarrollo de un páncreas artificial endocrino.

C.1) Insulina semisintética ligada a una lectina.

La unión de la insulina modificada con una lectina permite obtener un complejo que libera la insulina en presencia de glucosa que desplace a la insulina ligada (BROWNLEE y CERAMI, 1.979) ( 51 ). Este sistema debería pues permitir una administración de insulina regulada por la glucemia. No obstante, se puede señalar que no es/ cierto que este sistema tenga la propiedad de regular la/

glucemia, es decir representar realmente un sistema de // feedback: en efecto, las lectinas son muy inmunógenas, // por tanto, es necesario meter el complejo lectina-insulina en el interior de una membrana semipermeable, permeable para la glucosa y la insulina, pero no para las inmunoglobulinas y los inmunocitos. Según esto, la velocidad/ de difusión de la glucosa y de la insulina a través de // esta membrana, es tal que tiene el riesgo de ser incompatible con el establecimiento de un verdadero ciclo de regulación.

### C.2) Páncreas artificiales híbridos.

La misma crítica se puede aplicar a los // páncreas artificiales híbridos (REACH y cols., 1.981) /// ( 50 ), en los cuales los islotes Langerhans son separados del huesped diabético por el mismo tipo de membrana./ La difusión de la glucosa y de la insulina a través de // estas membranas explica, sin duda alguna, el carácter imperfecto de éstas en la normalización por vía venosa de / la hiperglucemia provocada y por la incapacidad de normalizar la glucemia al finalizar la comida, traduciendo esto por una hiperglucemia patológica seguida de una hipoglucemia secundaria severa. Podría ser un recurso a este/ problema el conseguir una difusión más rápida de la glucemia y de la insulina basándose en la ultrafiltración // (los islotes de Langerhans son perfundidos por un flujo de ultrafiltración), esto nos permite obtener una corrección rápida de la diabetes experimental y una normalización estricta de la hiperglucemia provocada en la vía venosa /// (REACH y cols., 1.981) ( 50 ).

Además de estas dificultades de orden cinético, los problemas de biocompatibilidad de la membrana utilizada representan un gran obstáculo con el cual se choca al desarrollar estos páncreas artificiales híbridos: coa-

gulación de la sangre al contacto con la membrana, depósito de un pool de proteínas sobre la membrana con el riesgo de modificar sus propiedades.

D) Conclusión: los sustitutos del páncreas endocrino/ hoy día.

Desde la aparición de la insulina, se ha / hecho evidente que la diabetes era una enfermedad orientada hacia los aparatos, las tentativas de desarrollar unos sustitutos del páncreas endocrino han empezado en 1.921:/ se trataba entonces de sustituir el producto de la secreción, la insulina. Los esfuerzos que hemos mencionado /// tienden al contrario a reemplazar el órgano que produce / la hormona, conduciéndonos al concepto de páncreas artificial. Como se ha visto, un sustituto ideal que reprodujera el conjunto de las funciones del páncreas endocrino no es accesible hoy día. Las ambiciones de los sistemas propuestos son más limitadas: reproducir una función simple/ (administración según la glucemia o preprogramada de la / insulina) que permita obtener un objetivo definido, la // normogluemia.

Estas investigaciones, si hasta ahora no / tienen un páncreas artificial realmente operacional e implantable, han tenido el mérito de atraer la atención sobre dos elementos esenciales de la insulino terapia: asegurar una administración continua de insulina y ajustar / todo lo que se pueda esta administración a los resultados.

Estas dos características esenciales de la insulinosecreción son aplicables hoy día a la insulino terapia convencional: fraccionamiento de la insulino terapia, utilización del autocontrol glucémico con su corolario, / adaptación de las dosis de insulina por el enfermo. Se //

puede considerar además que el autocontrol por sí mismo / no hace mas que representar el sustituto manual no automatizado de una de las funciones del páncreas endocrino, // que es la adaptación de la insulinosecreción al nivel glucémico. Estos datos permiten desde el momento presente mejorar considerablemente, gracias a unos métodos simples, / los resultados de la insulinoterapia convencional, y por / consiguiente mejorar el futuro de los diabéticos a la búsqueda de nuevos sustitutos del páncreas endocrino, más // fieles y más manejables.

4.- EMPLEO DEL BIOSTATOR EN EL CONTROL DE LA GLUCEMIA, EN EL CALCULO DE LOS REQUERIMIENTOS INSULINICOS Y EN LA EVOLUCION DE ALGUNOS PARAMETROS CLINICO-BIOLOGICOS EN PACIENTES DIABETICOS TIPO I.

A) Control de la glucemia mediante Biostator; cálculo de los requerimientos insulínicos.

En la tabla I esquematizamos siguiendo a / PFEIFFER y KERNER, (1.981) ( 52 ) algunas de las aplicaciones clínicas del páncreas artificial en el tratamiento de pacientes diabéticos y en cirugía pancreática; recientemente se ha demostrado también la utilidad del páncreas artificial en el control de pacientes sometidos a nutrición parenteral. Antes de pasar a comentar la experiencia adquirida por diferentes autores en los problemas esquematizados en la tabla I, queremos señalar la importancia de un reciente estudio experimental, que compara el efecto / de la insulina por vía periférica, sobre los niveles de / glucemia postprandial y sobre la utilización de la glucosa. Este aspecto que ya hemos comentado en el apartado // A.1 c de la 3ª parte de nuestra introducción, supone una / limitación teórica al empleo del Biostator que pensamos / debe plantearse a título previo.

En efecto, (RIZZA y cols., 1.981) ( 53 ) / demuestran en perros diabéticos, que los niveles de glucemia que se alcanzan tras una comida, no son significativamente diferentes cuando la insulina se infunde directamente en una vía portal ó en una vía periférica; estos autores emplean el Biostator para realizar estos experimentos repitiendo en cada perro el estudio, infundiendo en una /

TABLA I. APLICACIONES CLINICAS DEL PANCREAS ARTIFICIAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DIABETICOS Y EN CIRUGIA PANCREATICA.

- 1) COMA DIABETICO.
- 2) CIRUGIA EN PACIENTES DIABETICOS.
- 3) PANCREATECTOMIA TOTAL.
- 4) CONTROL GLUCEMICO EN DIABETICAS EMBARAZADAS.
- 5) HIPERINSULINISMO ORGANICO.
- 6) HEMODIALISIS EN PACIENTES DIABETICOS.
- 7) CONTROL DE PACIENTES SOMETIDOS A NUTRICION PARENTERAL.
- 8) INDUCCION DE LA FASE DE REMISION EN PACIENTES DIABETICOS.
- 9) CALCULO DE LOS REQUERIMIENTOS INSULINICOS.

ocasión la insulina por vía periférica y en otra por vía/portal. Tampoco detectan diferencias significativas en // los niveles de insulina que se alcanzan, ni en la utilización y aclaramiento de la glucosa, tan solo observan que/ la cantidad de insulina infundida en mU/minuto es discretamente superior cuando se utiliza la vía periférica que/ cuando se utiliza la vía portal. Estos resultados confirman trabajos previos realizados por otros autores (BOTZ y cols., 1.976) ( 54 ) si bien aportan una valoración directa del turnover de la glucosa, aspecto este que no había/ sido previamente investigado. Si bien algunos autores habían sugerido que la insulina administrada por vía portal sería mas efectiva, para disminuir la producción hepática de glucosa en tejidos periféricos; en el estudio que comentamos no se observan diferencias entre la vía periférica y la portal respecto a estos parámetros.

Tal y como comentamos en el apartado 1 de/ nuestra introducción, en sujetos sanos el 50% de la estimulación máxima en la captación periférica de glucosa se/ alcanza en concentraciones de insulina en torno a  $30 \mu\text{U/ml}$ . y el 50% de la estimulación máxima en la captación periiférica de glucosa se alcanza en concentraciones de insulina en torno a  $60 \mu\text{U/ml}$ . Por otra parte, la propia concentración de glucosa frena la producción hepática de la misma independientemente de que la cantidad de glucosa liberada por el hígado sea menor debido a un efecto directo / de la glucosa o a la propia insulina. La realidad es que/ el estudio demuestra claramente que no existen diferencias ni en la producción hepática de la glucosa, ni en la utilización periférica de la misma, cuando la insulina es infundida por vía portal o por vía periférica.

Aclarando este aspecto, revisamos a continuación someramente la utilidad del páncreas artificial / en terapéutica clínica.



A.1) Situaciones precomatosas y comatosas.

En los experimentos preliminares del tratamiento de la cetoacidosis diabética se emplearon velocidades de infusión de insulina en torno a 600 mU/minuto. /// Cuando la glucosa descendía, el algoritmo se modificaba / de tal manera, que la velocidad de infusión de insulina / disminuía para prevenir reacciones hipoglucémicas, en el momento presente la infusión de insulina suele comenzar / en estos casos, con concentraciones en torno a las 200 // mU/minuto (de 12 a 18 UI/hora); habitualmente este nivel / de infusión no se prolonga más allá de 30-35 minutos, disminuyendo a continuación para mantener un equilibrio en / las cifras de glucemia, cuando estas alcanzan valores en torno a 250 mg/100 ml. la infusión de insulina se reduce / a niveles comprendidos entre 16-33 mU/minuto (1-2 UI/hora) (PFEIFFER, 1.979) ( 55 ). Ni que decir tiene que el / tratamiento convencional con fluidos (potasio, etc...) se aporta simultáneamente.

A pesar del rápido descenso de la glucemia que se consigue mediante el páncreas artificial no se han observado situaciones de edema cerebral. Además la cantidad de insulina que se requiere para restablecer la glucemia a concentraciones normales es significativamente inferior que cuando se utiliza tratamiento convencional; con monitorización manual de la glucemia, el período de tiempo que va desde la admisión del paciente en el hospital, / hasta que se consigue la normalización de su situación // metabólica, se reduce aproximadamente a la mitad (DROVIN y cols., 1.979) ( 56 ).

A.2) Cirugía en pacientes diabéticos.

Se han descrito múltiples ejemplos del empleo del páncreas artificial en cirugía más o menos com--

plicada de pacientes diabéticos (CLEMENS y cols., 1.977) / ( 57 ). El procedimiento en estos casos, consiste en conectar al paciente el día antes de la intervención para / conseguir la normoglucemia, la conexión se mantiene durante el período de la anestesia y durante la intervención / quirúrgica, situaciones ambas que no modifican significativamente la glucemia en pacientes controlados con páncreas artificial; la conexión al Biostator se mantiene // los 2-3 días siguientes a la intervención. Se ha demostrado la utilidad de este procedimiento en diversos protocolos quirúrgicos y es especialmente interesante en aquellos sujetos con tumores pancreáticos y no funcionantes en los que es necesario realizar una duodenopancreatectomía / total, y en aquellos casos en que es necesaria las resecciones amplias de intestino delgado. Inmediatamente después de la intervención, a estos pacientes se les realiza una alimentación parenteral hipercalórica bajo control // del Biostator durante los 6 días que siguen a la intervención, sin que se hayan detectado complicaciones derivadas de la resección pancreática o de la nutrición parenteral / propiamente dicha.

Diversos estudios hacen incapié (ALBISSER y cols., 1.974) ( 58 ) en la importancia de conectar al / paciente 12-14 horas antes de la intervención, cuando al / paciente se le conecta en el momento en que se comienza / la anestesia general, aumentan los requerimientos insulínicos lo cual se constata por una mayor cantidad de insulina infundida por el Biostator.

### A.3) Control glucémico en diabéticas embarazadas.

Sin entrar a considerar el problema del // control de la glucemia en la diabética embarazada, diversos autores han utilizado el Biostator para establecer // las modificaciones en los requerimientos insulínicos a lo

largo de la gestación en estas pacientes, este aspecto lo ampliaremos mas adelante. La realización de una cesárea / programada o del parto por vía vaginal bajo control mediante el Biostator, es sin duda un procedimiento de enorme interés, para prevenir las complicaciones metabólicas/ materno-fetales que pueden sobrevenir en estas situaciones. El protocolo de estudio que suele aplicarse, consiste en conectar a la paciente al Biostator el día previo / a la cesárea, o bien, en el caso de diabéticas gestacionales el día previo a la inducción. Se consigue de esta forma que la paciente normalice su glucemia y todo el procedimiento obstétrico, con anestesia incluida, se realiza / en condiciones de normoglucemia. Habitualmente la paciente permanece conectada al Biostator las 24 horas siguientes al parto. Mediante este procedimiento se han conseguido eliminar situaciones de acidosis metabólicas, hiperglucemias severas e incluso se ha demostrado recientemente / que la incidencia de hipoglucemia neonatal, disminuyen // significativamente.

#### A.4) Hiperinsulinismo orgánico.

La monitorización continua de la glucemia/ tiene su indudable interés, tanto en la fase de diagnóstico de los tumores insulinosectores, como en el tratamiento propiamente dicho. En efecto, los diferentes test/ diagnósticos, tienen el riesgo de provocar hipoglucemias/ severas en el paciente. Ello puede evitarse mediante la / monitorización continua de la glucemia y la subsiguiente/ infusión de glucosa automatizada mediante el Biostator. / Ello es compatible con la toma periódica de muestras en / la fase diagnóstica para determinación de insulina, pro--insulina y péptido C.

Durante el acto quirúrgico, una vez establecido el diagnóstico de insulinoma, a veces se plantea/

el problema de la localización del tumor. Estando el paciente conectado al Biostator en monitorización continua/ de la glucemia, el cirujano realiza una cuidadosa palpación del páncreas observando simultáneamente la evolución de la glucemia; mediante este procedimiento, se han podido localizar tumores arteriográficamente no visibles pero cuya palpación provoca una liberación brusca de insulina/ que se traduce en un descenso de la glucemia del paciente. El empleo del canal opcional presente en el Biostator GCIIS permite asimismo realizar estudios farmacológicos,/ dirigidos a valorar en la fase preoperatoria, el efecto de determinados agentes (somatostatina, diaxósido, estreptosozina) sobre la secreción de insulina y los niveles de glucemia. (PFEIFFER, 1.979) ( 55 ), (MASSI-BENEDETTI y // cols., 1.981) ( 59 ), (SAIBENE y cols., 1.981) ( 60 ).

#### A.5) Hemodiálisis en pacientes diabéticos.

Diversos grupos han empleado el páncreas / artificial, como medio de controlar los niveles de glucemia, en pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa, sometidos a hemodiálisis periódica, diálisis peritoneal y en los días previos y subsiguientes a un trasplante renal. Estos pacientes cuando son tratados con terapia insulínica convencional, experimentan durante la diálisis peritoneal descensos bruscos de las cifras de glucemia; / ello se debe, a una fuga de glucosa desde el paciente hacia el líquido de diálisis y a las modificaciones en la / sensibilidad a la insulina, consecuencia de la depuración de catabolitos que normalmente interfieren en su mecanismo de acción (SLAMA y cols., 1.979) ( 61 ). Algunos autores emplean líquidos de diálisis carentes de glucosa, con lo cual, la fuga de la glucosa es todavía mayor. Esta pérdida de glucosa durante la diálisis, provoca variaciones agudas de la glucemia, detectándose frecuentemente crisis

hipoglucémicas y cambios bruscos de la osmolalidad plasmática, los cuales pueden provocar situaciones comprometidas desde el punto de vista hemodinámico (JACOBS y cols., 1.978) ( 62 ). Asimismo se ha descrito una pérdida de aminoácidos a través de la membrana de diálisis (COMTY y cols., 1.974) ( 63 ). El empleo del páncreas artificial / en estos pacientes normaliza la glucemia durante la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, minimiza la pérdida de glucosa y aminoácidos al facilitar su utilización celular y permite una valoración precisa de las modificaciones en las necesidades de insulina, que experimentan los pacientes en función del tipo de tratamiento aplicado. Estos // aspectos son asimismo de gran interés en los pacientes sometidos a trasplante renal, en los cuales, no solo se modifica la función renal, sino que se utilizan los fármacos inmunosupresores, algunos de los cuales (glucocorticoides), modifican la sensibilidad periférica a la insulina, siendo necesario un ajuste de dosis para evitar situaciones hiper o hipoglucémicas (LAMBOTTE y cols., 1.979) / ( 64 ).

A.6) Control de los pacientes sometidos a nutrición / parenteral.

El empleo de soluciones hipertónicas de // glucosa en la nutrición parenteral puede provocar en sujetos cuya función pancreática era previamente normal, situaciones de hiperglucemia e hiperosmolalidad. Ello se // acentúa en pacientes diabéticos o en sujetos a los que se les ha realizado una pancreatectomía total y en las situaciones de sepsis generalizada, en las cuales, la eficacia biológica de la insulina disminuye considerablemente. La/ utilización del Biostator en estas situaciones, evita las complicaciones previamente citadas, aumentando significativamente la eficacia de la nutrición parenteral //

(MIROUZE y cols., 1.979) ( 65 ).

A.7) Inducción de la fase de remisión en pacientes // diabéticos.

La remisión de la diabetes tipo I, es un / fenómeno no excesivamente frecuente, que suele acaecer al inicio de la enfermedad y que en unos casos permite que / el sujeto prescinda del tratamiento insulínico, pudiendo / ser tratado con hipoglucemiantes orales, o reducir signi- / ficativamente en otros casos sus necesidades insulínicas / (remisiones parciales). Recientes estudios demuestran, // que conseguir estas fases de remisión, parecen estar en / relación con la instauración precoz del tratamiento insu- / línico, que deberá ser lo más ajustado posible a las nece- / sidades del paciente; recientemente MIROUZE y cols., //// (1.979) ( 65 ) demuestran que el estricto control de la / glucemia y el adecuado tratamiento insulínico que se con- / sigue mediante el Biostator, facilita la aparición de la / fase de remisión. Estos autores estudian un grupo de 23 / pacientes diabéticos tipo I, con una duración aparente de / los síntomas en torno a 70 días, conectándolos durante 5 / días al Biostator; comparan sus resultados con otro grupo / de 10 pacientes diabéticos de características similares, / en las que el control se realiza mediante bomba de insu- / sión de insulina. En el grupo de pacientes tratados con / Biostator consiguen un 78% de remisiones parciales, mien- / tras que en el grupo control tan solo un 30%. Un 75% de / los pacientes que iniciaron la fase de remisión permane- / cen así a los 9 meses de evolución y un 38% a los 15 me- / ses. En estos pacientes se detecta una mejoría en la re- / serva pancreática de insulina, valorando la secreción u- / rinaria de péptido C /24 horas.

Otros autores confirman la recuperación de / la reserva pancreática de insulina, tras 24 horas de nor-

mogluemia conseguida mediante Biostator (LEVY y cols., / 1.982) ( 66 ); autores del mismo grupo valoran la reserva/ pancreática de insulina en el momento del diagnóstico de/ la enfermedad y a los 5 meses de evolución, comparando // dos grupos de pacientes diabéticos; en el primer grupo el tratamiento se inició mediante conexión a Biostator, con- tinuando con tratamiento insulínico convencional optimiza- do (es decir, las dosis de insulina se calculan en base a la información facilitada por el Biostator). En el segun- do grupo, se realizó exclusivamente un tratamiento conven- cional sin conexión previa a Biostator. A los 5 meses de/ evolución la recuperación funcional fué significativamen- te superior en el primer grupo de pacientes, sin embargo/ no se observan diferencias significativas en las remisio- nes conseguidas mediante ambos tipos de tratamiento (PEIG y cols., 1.982) ( 67 ).

#### A.8) Cálculo de los requerimientos de insulina.

Esta es una de las aplicaciones clínicas / del Biostator cuya difusión puede beneficiar a un mayor / número de pacientes diabéticos.

El cálculo de los requerimientos insulíni- cos ha sido hasta ahora una de las parcelas en las que el diabetólogo y el clínico en general, hacían valer de modo preponderante, su experiencia terapéutica. No obstante, / la experiencia demuestra, que los requerimientos de insu- lina se modifican considerablemente de un paciente a otro y dentro de un mismo paciente, en función de las fases e- volutivas por las que su enfermedad transcurre o de los / "incidentes" que pueden acaecer (traumatismos, sepsis, // stress, ...etc.). Por todo ello, la instauración de un // tratamiento insulínico por medios convencionales no está/ exento de riesgos, pudiendo provocarse situaciones hiper/ o hipoglucémicas con mayor o menor tendencia a la cetosis.

Por otra parte no podemos olvidar que lo que habitualmente se consigue mediante el tratamiento convencional es // mantener unos perfiles glucémicos lo más próximos a la // normalidad pero no exentos de largas oscilaciones a lo // largo del día.

El empleo del páncreas artificial ha permitido una valoración precisa de los requerimientos de insulina y está siendo un importante instrumento en la investigación de las modificaciones de dichos requerimientos / en función de diferentes circunstancias. Así se ha podido establecer claramente la existencia de un ritmo circadiano, con un aumento de las necesidades de insulina en el / último período de la noche y primeras horas de la mañana, para disminuir considerablemente por la tarde y primeras / horas de la noche (PH. VAGUE y cols., 1.979) ( 68 ). El / empleo del Biostator permite calcular en cada paciente lo que podríamos llamar requerimientos basales de insulina / (en base a la insulina infundida en las primeras horas de la noche) y las necesidades prandiales, en función del tipo de alimentación que realiza cada paciente.

Asimismo se ha podido valorar con preci---sión la importancia del momento de administración de la / insulina, en relación con la ingesta, imitando lo que conocemos como secreción anticipada de insulina (mediada // por factores neurales y gastrointestinales) que se producen tal y como hemos comentado en el apartado 3 de nuestra introducción (KRAEGEN y cols., 1.981) ( 69 ). Recientemente se ha demostrado que los requerimientos insulínicos calculados en base al Biostator, dependen más del aporte calórico global y de su reparto a lo largo del día, que del contenido en hidratos de carbono de dicho aporte / calórico (NAJEMNIK y cols., 1.981) ( 70 ). Sin embargo, / SLAMA y cols., (1.981) ( 71 ) observan una relación entre el contenido de carbohidratos de la dieta y la cantidad /

de insulina infundida.

No obstante, resulta obvio que no se pueden trasladar estrictamente las necesidades de insulina / derivadas del Biostator, cuando se instaura un tratamiento por vía subcutánea. En un reciente trabajo WEIBERG y / cols., (1.981) ( 72 ), tratan a sus pacientes con dosis / de insulina vía subcutánea, calculadas en base a los requerimientos observados en el Biostator; demuestran que / el 50% de los pacientes aparecen crisis hipoglucémicas se veras, en un 25% no consiguen un adecuado control de la / glucemia y en otro 25% sí lo consiguen. Es necesario con siderar que el paciente habitualmente permanece en reposo durante el tiempo de conexión a Biostator y este aspecto / ha de ser tenido en cuenta a la hora de planificar el tra tamiento ambulatorio, por otra parte, el mero hecho de // que el paciente permanezca ingresado en un centro hospita lario representa una situación de stress psíquico que de / alguna forma debe también tenerse en cuenta a la hora de / planificar el tratamiento ambulatorio. Estos aspectos que constituyen en parte los objetivos de nuestro trabajo, se rán comentados con más amplitud en la discusión.

El conocimiento exacto de los requerimientos de insulina tiene asimismo una gran trascendencia para planificar el empleo en pacientes diabéticos insulinde pendientes de bombas de infusión de insulina. Si bien las bombas de infusión de insulina pueden preprogramarse partiendo del conocimiento de las necesidades de insulina // con tratamiento convencional, posibilidad de disponer de / un cálculo preciso de las necesidades de insulina, delimi tando por una parte las necesidades basales y por otra // las necesidades prandiales, facilita extraordinariamente / la programación de las bombas de infusión.

Un aspecto interesante es el cálculo de // las dosis suplementarias que independientemente de las co

midas algunos pacientes precisan en las últimas horas de la noche para evitar situaciones hiperglucémicas por la mañana. Estas dosis suplementarias pueden establecerse // perfectamente si el paciente ha sido previamente conectado al Biostator.

B) Evolución de algunos parámetros clínico-biológicos en pacientes diabéticos tipo I sometidos a control mediante páncreas artificial.

B.1) Evolución de los niveles de Hemoglobina glucosilada.

En dos recientes trabajos se señala la evolución de las cifras de HbA1 determinada mediante cromatografía en microcolumnas tras 48-72 horas de euglucemia // conseguidas mediante control en Biostator GCIIS (TROVATI y cols., 1.981) ( 73 ), (SERVICE y cols., 1.981) ( 74 )./ 48-72 horas de euglucemia disminuyen significativamente / el porcentaje de HbA1 observando en los pacientes, el decenso supone entre 1'8-2% respecto a la cifra que el paciente presentaba en el momento de realizar la conexión./ Estos estudios han servido para demostrar que la determinación de hemoglobina glucosilada mediante cromatografía en microcolumnas se influye por modificaciones bruscas / de la glucemia en un espacio de tiempo llamativamente // corto, restando valor a esta determinación como parámetro de control, a largo plazo, en pacientes diabéticos; ello/ se debe a que la cromatografía en microcolumnas no elimina las formas lábiles de hemoglobina glucosilada (es decir, formas no irreversiblemente glucosiladas), por lo // que es preciso ir a la determinación de HbA1c como parámetro estable de control glucémico (FERNANDEZ, 1.982) ( 75 ).

B.2) Evolución de la neuropatía diabética.

La afectación de la velocidad de conducción sensitiva y motora se ha puesto en relación con la existencia de un mal control metabólico, demostrándose incluso una correlación negativa entre la velocidad de conducción motora y la HbA1c. Recientemente SERVICE y cols.,/ (1.981) ( 74 ) intentan estudiar la reversibilidad de estos cambios en pacientes diabéticos insulino-dependientes, en los que se consiguió una estricta normoglicemia mediante conexión durante 72 horas a Biostator GCIIS. Observan un aumento de la velocidad de conducción sensitiva cubital medida en nervio cubital sin que se observen cambios significativos en otras localizaciones ni en la velocidad de conducción motora, los síntomas clínicos no mejoraron significativamente. Esta observación contradice resultados previos que habían señalado la existencia de una mejora en la velocidad de conducción nerviosa tras un corto período de euglicemia conseguida mediante páncreas artificial (ULACHOKOSTA y cols., 1.980) ( 76 ). La reversibilidad de las lesiones neurológicas sensitivas o motoras o de la neuropatía autonómica gastrointestinal han sido demostradas en pacientes en los que se consiguió un estricto control glucémico (WHITE y cols., 1.981) ( 77 ) si bien el control de la glucemia se prolongó por espacio superior a 3 meses. Es sin duda la hiperglicemia crónica mantenida la que altera la función nerviosa y solo una remisión mantenida puede mejorar el citado deterioro.

B.3) Cambios hemoreológicos en pacientes sometidos a tratamiento con páncreas artificial.

Recientes estudios han valorado diversos parámetros, los cuales, están alterados en pacientes diabéticos en los que no se consigue un adecuado control glu

cémico. Estos parámetros hacen referencia sobre todo a la deformabilidad eritrocitaria, viscosidad sanguínea, viscosidad plasmática, agregabilidad plaquetar y vida media // del fibrinógeno, aspectos todos ellos que justifican la / mayor tendencia de los pacientes diabéticos a desarrollar un estado de hipercoagulabilidad con tendencia a la aparición de procesos trombóticos. Tras 30 horas de estricto / control glucémico mediante Biostator DROUIN y cols., / / / (1.981) ( 78 ) observan una normalización de la viscosidad sanguínea, viscosidad plasmática y filtrabilidad de / la sangre total (deformabilidad eritrocitaria). No detectan cambios en el contenido de ATP y 23-DPG intraeritrocitario. JONES y cols., (1.981) ( 79 ) tras 24 horas de control glucémico observan un incremento en la vida media // del fibrinógeno en relación con el estricto control de la glucemia que se consigue en estos pacientes y, por último, recientemente JUHAN y cols., (1.982) ( 80 ) detectan/ una mejoría en la deformabilidad eritrocitaria tras 24 horas de control de la glucemia mediante Biostator. Estos / autores observan asimismo una disminución de la hiperagregabilidad plaquetar que se normaliza tras 24 horas de euglucemia.

II. - OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro trabajo han sido:

- 1º) Comparar la eficacia terapéutica de 3 pautas de insulización basadas en el cálculo de los requerimientos insulínicos según el control glucémico de los pacientes / en la primera de ellas, y mediante el empleo del páncreas artificial en las dos restantes, en un grupo de pacientes diabéticos insulín-dependientes de reciente / / diagnóstico.
- 2º) Analizar los diversos factores que pueden influir en la aparición de fases de remisión o periodos de luna de // miel.
- 3º) Estudiar la evolución de la reserva pancreática durante los 2 primeros años de enfermedad.
- 4º) Valorar la relación entre la secreción insulínica residual, el control glucémico y los requerimientos insulínicos.
- 5º) Estudiar, mediante el empleo del páncreas artificial, / la existencia y/o relativa importancia del Fenómeno del Amanecer.



III. - PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

## 1.- PACIENTES.

### A) Características clinico-biológicas de los pacientes estudiados.

En nuestro estudio se incluyen 28 pacientes diabéticos insulino-dependientes de reciente diagnóstico (0 a 180 días de evolución), 11 varones (39%) y 17 hembras (61%), de edades comprendidas entre 5 y 38 años ( $14 \pm 7.9$ , media  $\pm$  ESM). A los pacientes que estaban aún en fase de crecimiento (edad  $<$  18 años) se les calcularon // los percentiles de talla y peso, un 80% se situaban en el  $P_{50}$  y un 20% por encima del  $P_{90}$ , no había ningún paciente por debajo del  $P_3$ . 24 pacientes (86%) debutaron con los / síntomas cardinales de la enfermedad y 4 (14%) debutaron/ en cetoacidosis.

Como criterio de selección se manejó el // ser paciente con menos de un año de evolución desde el // diagnóstico. 24 de estos pacientes (82.2%) venían siendo/ tratados con dieta e insulina a bajas dosis, 2 (7.1%) venían siendo tratados con dieta e hipoglucemiantes orales, 1 (3.6%) estaba tratado con dieta exclusivamente y 2 // (7.1%) no habían sido sometidos a ningún tratamiento. Ningún paciente practicaba las técnicas de autoanálisis ni / de autocontrol, en la fase previa a nuestro estudio.

### B) Diseño del estudio.

#### B.1) Período previo a la instauración de la terapia insulínica.

Quando los pacientes llegaron a nuestro //

Servicio se les realizó el siguiente protocolo:

a) Historia clínica detallada, que se completaba en revisiones periódicas y que se acompañaba de / una exploración somática, recogiendo los pesos y tallas / para valorar percentiles.

b) Valoración del grado de control glucémico, mediante la determinación de la HbA1c, y del MBG, valor M y MODD, en aquellos que practicaron autoanálisis // previamente a la instauración de la terapia insulínica.

c) Estudio de la reserva pancreática (valoración del péptido C basal y  $\Sigma$  de la respuesta al desayuno de prueba estandar).

d) Estudio de la interacción insulina-receptor eritrocitario.

e) Grado de insulinización a que los pacientes estaban sometidos, referidos en UI/kg de peso. // Asimismo se valoró el porcentaje de insulina cristalizada que recibían y el número de dosis que se inyectaban.

f) Se les enseñó a practicar autoanálisis/ de glucemia mediante tiras reactivas, a aquellos pacientes cuyo control metabólico lo permitió. Realizándose un perfil glucémico de 4 ó 6 puntos a la semana.

g) Estudio oftalmológico, para valorar la existencia o no, de retinopatía diabética.

En base a los datos recogidos en nuestro / protocolo, hemos dividido a los pacientes en tres grupos, instaurando a cada uno de ellos la terapia insulínica en base a distintos criterios.

#### B.2) Conexión a Biostator.

Los pacientes de los grupos II y III fue--

ron conectados a páncreas artificial (Biostator), para // ello acudieron a nuestro Servicio el día de la conexión / en ayunas, sin haberse inyectado la dosis de insulina de/ la mañana ni la insulina retardada de la noche anterior, / aquellos que se inyectasen dos dosis al día. Se les mantu vo en reposo durante las 24 horas de conexión, recibieron una dieta similar a la que recibían en casa (1.700 calo-- rias, con un 40% de carbohidratos) y en el horario que se guían habitualmente.

Para la conexión se tomaron dos vías al pa ciente, mediante la implantación de sendos abocats del n<sup>o</sup> 18, uno para la infusión de insulina, dextrosa y salino y otro para la extracción continua de sangre dirigida a la/ monitorización de la glucemia. Posteriormente se calibra/ el módulo analizador y el sensor de glucosa, poniendo al/ paciente bajo control del Biostator; aplicando las siguien tes constantes: KF=60, BI=90 mg/dl en 9 pacientes y BI = 130 mg/dl en 9 pacientes, QI=30, RI=peso/6.66 mU, FI=308 mU/min, BD=60 mg/dl, QD=30, RD=50, FD=205 mg/min y KR=160.

KR, es la constante utilizada en el algo-- ritmo dinámico para la insulina cuando la/ pendiente de la recta que mejor se adapta-- ría a la glucemia, es ascendente.

KF, es la constante utilizada cuando la // pendiente de la recta que mejor se adapta-- ría a la glucemia es descendente.

BI, es el nivel basal de glucemia para la/ infusión de insulina.

QI, es el recíproco de la ganancia estáti-- ca.

RI, es la tasa de infusión de insulina / / cuando  $G=BI$ .

FI, es el valor máximo de infusión de insulina.

BD, es el nivel basal de glucemia para la infusión de dextrosa.

QD, es el recíproco de la ganancia estática.

RD, es la tasa de infusión de dextrosa / / cuando G=BD.

FD, es el valor máximo de infusión de dextrosa.

IR, es la tasa de infusión de insulina.

GY, es la media de glucemia en un determinado minuto a partir de 6 lecturas.

G, es la glucemia real en ese momento.

M, es la pendiente de la recta que mejor / se adaptaría en ese momento a la glucemia.

El programa aplicado fué el 3:1, empleando un algoritmo estático + dinámico para la infusión de insulina y un algoritmo estático para la infusión de dextrosa.

a) Algoritmo estático + dinámico para la / insulina:

$$IR = R = \left( \frac{GY - BI}{QI} + 1 \right)^2 + \frac{K}{10} \cdot m (GY - BI) \frac{RI}{100}$$

$$RI = \frac{\text{peso}}{6.66} \left( \frac{\text{varianza}}{100} \right)$$

$$K \begin{cases} \text{Si } m < 0, R = KR \\ \text{Si } m > 0, K = KF \end{cases}$$

b) Algoritmo estático para la dextrosa:

$$DR = RD \left( \frac{BD - G}{QD} + 1 \right)^4$$

El modo de trabajo del Biostator en estas condiciones supone la utilización de un algoritmo estático + dinámico, que reproduce lo más fielmente posible la respuesta insulínica frente al estímulo representado por la ingesta alimenticia, así como el perfil de secreción / basal de insulina.

### B.3) Estudios complementarios.

A los 2 y 6 meses de la terapia intensificada se volvieron a valorar todos los parámetros de control glucémico (HbA1c, MBG, valor M y MODD), la reserva / pancreática, los estudios derivados de la interacción insulina-receptor eritrocitario, grado de insulinización, / porcentaje de insulina cristalizada, nº de dosis y frecuencia de complicaciones agudas (cetoacidosis, cetosis / severa e hipogluemias).

A los 12, 18 y 24 meses de la terapia insulínica intensificada, se determinaron todos los parámetros de control glucémico, grado de insulinización, porcentaje de insulina cristalizada, nº de dosis y frecuencia de complicaciones agudas.

Además, a los 24 meses se valoró de nuevo / la reserva pancreática y también la evolución del desarrollo estatura-ponderal.

## 2.- MATERIALES.

### A) Hormonas y productos químicos.

La insulina utilizada en los estudios de / interacción insulina-receptor eritrocitario, era insulina porcina monocomponente (Lote S-835158 27 I.U/mg) que se / obtuvo a través del Instituto de Investigación Novo / / / (Copenhague, Dinamarca). Esta insulina se empleó en los / estudios de competición en concentraciones variables. La / insulina radioactiva se obtuvo a través de New England // Nuclear: se trataba de insulina porcina monocomponente // marcada con I-125 mediante técnicas convencionales, con / una actividad específica en torno a 97  $\mu$ Ci/ $\mu$ g. La activi- / dad biológica de los diferentes lotes de insulina se com- / probó sistemáticamente empleando membranas hepáticas puri- / ficadas, (NEVILLE, 1.975) ( 81 ) y membranas placentarias, / (DURAN GARCIA y cols., 1.979) ( 82 ) antes de emplearla / en los estudios de interacción insulina-receptor eritroci- / tario.

La albúmina bovina presente en los tampo- / nes de incubación (fracción V, exenta de ácidos grasos li- / bres) procedía de Sigma Chemical Company. El dibutilftala- / to (densidad 1.043) se obtuvo de Aldrich Chemical Company / o bien a través de Merck. El linfomedics empleado en la / separación de hematies (densidad 1.077) se obtuvo de Bio- / medics.

En la determinación de la hemoglobina glu- / cosilada, se empleó tetracloruro de carbono procedente de / D'Hemio; y el ácido oxálico y el tiobarbitúrico se obtu- / vieron a través de Merck. El líquido de Drabkin empleado / para la determinación de hemoglobina total así como los /

correspondientes standars procedían de QCA. los demás productos químicos utilizados en la preparación de tampones, fueron obtenidos a través de Sigma o de Merck.

Otros materiales que se utilizaron en la / separación de los complejos insulina-receptor eritrocitario, fué una microcentrífuga (modelo 152-B) con sus correspondientes accesorios, todos ellos obtenidos a través de Brickman. En la incubación se utilizó un baño termosta tizado electa (modelo unitronic orbital). La lectura de / los niveles de hemoglobina total y hemoglobina glucosila da se realizó empleando un espectofotómetro (Spectronix / 90). El contaje de la radioactividad presente en las mues tras problemas, se realizó empleando un contador Beckman/ P-4.000.

#### B) Biostator GCIIS.

En los pacientes de los grupos II y III // para el cálculo de requerimientos insulínicos se utilizó/ dicho Biostator, cuyo sistema incluye los siguientes módu los:

##### B.1) Módulo computador GCIIS.

Preprogramado para:

- Promediar señales y procesar los datos de/ salida del analizador de glucosa para su / inserción en los algoritmos de control.
- Seleccionar entre ocho modos operativos.
- Seleccionar dentro de un amplio margen las constantes de control y facilitar la adap tación del sistema de ciclo cerrado ("clo sed-loop") a una gran variedad de aplica ciones en investigación metabólica y super visión clínica de la diabetes.

- Calcular la dosis de insulina bajo control estático y/o dinámico.
- Calcular la infusión de dextrosa bajo control estático.
- Controlar la infusión de solución salina / fisiológica.
- Coordinar todas las funciones de alarma y/ control del Biostator GCIIS.
- Comunicar al usuario con el sistema vía un teclado de entrada de funciones y constantes de control. La impresora de datos alfa numéricos facilita la puesta en marcha del procedimiento requerido, la calibración, y permite adaptar los algoritmos de control/ del sistema a pacientes individuales, perfiles de enfermedad y/o requerimientos concretos de control.

#### B.2) Módulo de impresión Printer/Plotter.

Para entrada de datos e impresión silenciosa en tiempo real de valores de glucosa, niveles de infusión de insulina y dextrosa y totales acumulados de dextrosa e insulina inyectada.

El módulo puede trabajar también como Plotter proporcionando registros gráficos de niveles de glucosa, insulina y/o dextrosa inyectada así como en registros impresos constantes de control empleadas, hora, y totales acumulados de insulina y dextrosa a intervalos de tiempo/ constantes.

#### B.3) Módulo de bomba infusora de cuatro canales.

Para la infusión selectiva controlada por/

ordenador de insulina, dextrosa y salino. El cuarto canal puede controlarse manualmente para una infusión adicional a elección del usuario.

B.4) Módulo de bomba analizadora de siete canales.

Para infusión continua de anticoagulante, / adición de una solución tampón/diluyente y control selectivo de las soluciones de línea basal y patrón para calibración del electrodo sensor.

El control de velocidades de bombeo "HI" y "LO" determina la velocidad de la bomba y por tanto el // tiempo de respuesta del sistema. En la posición "HI" la / pérdida nominal de sangre es inferior a 50 ml. durante un período de 24 horas siendo en este caso el tiempo de demora del analizador en detectar un cambio a niveles de glucosa en el paciente inferior o igual a 90 segundos, mientras que en la posición "LO" la pérdida nominal de sangre es inferior a 25 ml/24 horas con una demora de tiempo de respuesta de tres minutos.

B.5) Sensor Electroquímico de glucosa.

Con electrodo polarográfico de  $H_2O_2$  y cubeta de alta resolución de flujo continuo. Emplea membranas de glucosa oxidasa.

B.6) Módulo analizador.

Que incluye:

- 2 diales para calibración a dos puntos (línea BASE y STD).
- Margen de concentración de glucosa desde 0 hasta 999 mg/dl.
- Bloque calefactor termostatzado para el /

sensor de glucosa.

- Pantalla de 3 dígitos (desde 000 hasta / / 999).
- Conector de 8 patillas para entrada externa de señales.
- Interruptor selector de lectura externa o/ interna.
- Interruptor selector de presentación de datos en nanoamperios (na) o concentración / (mg/dl.).

B.7) Módulo de válvula de muestreo.

Conteniendo:

- Temporizador electrónico prefijado a 90 segundos.
- Dial de relaciones de bombeo que indica la relación de bombeo real de la bomba analizadora (0:00 hasta 15:00).
- Pulsador activador para dirigir el flujo / de muestras de una situación en línea a // otra fuera de línea.

B.8) Manifold Analizador G-M.

Cámara plástica de Lexan con cubierta de / aluminio para mezclar y eliminar burbujas en la muestra / de sangre.

B.9) Módulo comprobador del electrodo.

Incluyendo un sensor de glucosa electroquí mico adicional para carga y acondicionamiento de las mem-

branas de glucosa oxidasa y para control de calidad a su uso.

Para su calibración se utilizan las soluciones BASE y STD, que con ese fin son suministradas por los laboratorios Ames Miles-Martin, (el cual suministra / tanto los materiales como los Biostator). Para diluir la sangre procedente del paciente antes de ser analizada en el sensor, se utiliza un buffer que también forma parte / del equipo y diluye la sangre a una proporción conocida.

Las soluciones que nosotros acoplamos al / sistema son:

- Heparina sódica de Rovi al 5%, 3'5 ml. diluidos en 100 c.c. de solución salina fisiológica al 9%, la cual se mezcla en la / mitad del cateter de doble luz para impedir la coagulación de la sangre a ese nivel.
- Solución salina fisiológica al 9%.
- Solución de dextrosa al 10%.
- Insulina cristalizada (1'8 ml.), mas albúmina humana (2'5 ml.) diluidas en 250 c.c. de solución salina fisiológica al 9%. Estas soluciones son las utilizadas habitualmente, cuando el modo operativo es el 3:1.

Estas tres últimas soluciones, van conectadas al sistema del módulo de bomba infusora.

### 3.- METODOS.

#### A) Determinación de los parámetros de control glucémico.

##### A.1) Hemoglobina glucosilada.

Se determinó por el método descrito por // FLUCKIGER y WINTERHALTER (1.976) ( 83 ), también conocido como la técnica del ácido tiobarbitúrico (TBA-test), el / cual determina específicamente la hemoglobina irreversi--blemente glucosilada, descartando el porcentaje de gluco--silación labil. Se basa en la realización de una hidrólisis ácida en presencia de ácido oxálico que libera 5-hi--droxi-metil-furfural, que es lo que identificamos median--te el ácido tiobarbitúrico.

##### A.2) Perfiles glucémicos.

Se realizaron analizándose la glucemia 4 ó 6 veces al día, en períodos interprandiales y postprandia--les utilizando para ello las tiras reactivas BM-test gly--caemia, 20/800 de Boehringer Mannheim.

##### A.3) Glucosa Media sanguínea (MBG).

Se calcula mediante un perfil glucémico de un día obteniendo la media y la desviación estandar o ran--go de valores. Es una media simple, y universalmente em--pleada, del control glucémico. Sin embargo tomada dislada--mente no nos proporciona información con respecto a las / oscilaciones de la glucemia.

A.4) Valor M.

Es un índice originalmente descrito por // SCHLICHTKRULL y cols., (1.965) ( 84 ). Se basa en la desviación de la glucemia de un estandar arbitrariamente seleccionado. La fórmula matemática que define este valor / se diseñó para dar proporcionalmente mayor énfasis a la / hipoglucemia que a la hiperglucemia. La fórmula original/ ha sido modificada por SERVICE y cols., (1.965) ( 85 ). / Actualmente el estandar arbitrario que se toma es 90 mg/ml y el valor M promedio se calcula a expensas de la media / de valores de M establecida para 7-25 determinaciones glu / cémicas en un período de 24 horas. Este valor promedio // nos indicaría la dispersión de los valores de glucemia // respecto al estandar seleccionado. Nosotros hemos calcula / do dicho valor en base a los perfiles glucémicos domici-- / liarios que se realizaban los pacientes.

$$M = \frac{(\log 10 \frac{PG}{90})^3}{n}$$

A.5) Media de las Oscilaciones Diarias de la Glucemia (MODD).

Expresa las variaciones día a día de la // glucemia.

B) Valoración de la reserva pancreática.

B.1) Realización del desayuno de prueba.

Se realizó trás el ayuno nocturno, con el / paciente en reposo, tras realizar dos extracciones de san / gre a los tiempos -30 y 0. A continuación el paciente to- / ma el desayuno de prueba en unos 15 minutos, volviendo a / extraerle la sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos de ha-



ber comenzado a desayunar. Durante este tiempo el paciente no realizó ejercicio físico ni se le permitió fumar.

El desayuno de prueba estaba constituido / por 2 croissants (aproximadamente 60 gramos) 35 gramos de mermelada, 10 gramos de mantequilla y 200 c.c. de leche./ El contenido calórico de este desayuno se sitúa en torno/ a unas 550 Kcal. La sangre extraída previamente al desayuno fué empleada para realizar los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario, utilizando plasma (que / una vez separado se conserva a  $-20^{\circ}$  C) para la valoración de péptido C basal. De igual modo se obtuvo el plasma en/ los diferentes tiempos tras la administración del desayuno, conservándose y procesándose de igual modo.

#### B.2) Determinaciones del péptido C.

Los niveles de péptido C plasmáticos se // valoraron mediante RIA, utilizando los kits que a tal fin suministra el Instituto Behring siguiendo la técnica descrita por YALLOW y BERSON (1.960) ( 86 ).

#### C) Valoración de la interacción insulina-receptor eritrocitario.

Se realizó utilizando el método descrito / por GAMBHIR y cols., (1.978) ( 87 ), el cual supone la separación de los hematíes, incubación en presencia de insulina I-125 e insulina no radioactiva y separación de los/ complejos insulina-receptor formados.

#### D) La valoración estado-ponderal.

Se realizó utilizando las tablas de TANNER de peso y talla.

E) Estudio oftalmológico.

Se realizó explorando el fondo del ojo, // mediante técnicas convencionales (oftalmoscopia directa) // con la dilatación pupilar previa. Estos estudios fueron / realizados sistemáticamente e informados por personal del Servicio de Oftalmología (prof. Piñero del H.U.S.).

F) Cálculos estadísticos.

La comparación entre poblaciones variables se realizó aplicando el test de la U de Mann-Whitney, que es una alternativa no paramétrica de la T de Student. Los valores de la U de Mann-Whitney se estimaron utilizando / las tablas científicas de Geigy. El nivel de significa--- ción se acordó a  $\alpha = 0.05$ , existiendo diferencias sig- nificativas cuando la probabilidad (p) fuese menor que el valor de  $\alpha$ .

IV. - RESULTADOS

1.- SITUACION INICIAL DE LOS PACIENTES.

A) Subdivisión de los pacientes en función de la terapéutica aplicada.

En nuestro estudio se incluyen 28 pacientes diabéticos insulín-dependientes de reciente diagnóstico, a estos pacientes los hemos subdividido en 3 grupos / al azar, instaurando en cada uno de ellos una terapia insulínica intensificada según distintos criterios (Tabla / II).

Los pacientes que integraban estos 3 grupos no se diferenciaban en la edad, ni el tiempo de evolución de la enfermedad, ni en las manifestaciones clínicas del debut. Tampoco había diferencias en la terapéutica insulínica inicial aplicada (UI/kg.). Respecto al control / glucémico inicial no había diferencias en los valores de / MBG, Valor M y MODD, tampoco había diferencias en la HbA1c.

Al analizar la reserva pancreática, no había diferencias, tanto en condiciones basales como tras / desayuno de prueba.

En lo referente a los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario, no se detectan diferencias significativas en los 3 subgrupos.

B) Características clínico-biológicas de los pacientes del grupo I: terapia intensificada sin conexión a Biostator.

En este grupo se incluyen 10 pacientes, 5 / varones y 5 hembras (50 y 50% respectivamente), cuya edad

TABLA II. SUBDIVISION INICIAL DE LOS PACIENTES EN FUNCION DE LA TERAPEUTICA APLICADA.

<u>SITUACION INICIAL</u>	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>
Nº de pacientes	(10)	(9)	(9)
Edad, años	15'1 ± 9'7	13'5 ± 8'9	14'4 ± 5'9
T. evolución, días	61'2 ± 69'4	26'4 ± 37'8	70'3 ± 89'3
Antecedentes familiares	40%	33%	23%
" virasis	30%	11%	11%
<u>DEBUT</u>			
Sintomas cardinales	80%	77%	100%
Cetoacidosis	20%	23%	0%
<u>CONTROL GLUCEMICO</u>			
MBG, mg/dl.	156'4 ± 33'1	-	179'8 ± 76'8
Valor M	44'8 ± 19'8	-	71'2 ± 64'8
MODD, mgr/dl.	39'8 ± 20'1	-	25'6 ± 23
HbA1c, %	15'4 ± 3	15'6 ± 4'6	14'8 ± 2'9
<u>INSULINIZACION</u>			
UI/kg. peso	0'56 ± 0'18	0'49 ± 0'19	0'53 ± 0'14
<u>RESERVA PANCREATICA</u>			
Péptido C basal, ngr/ml.	0'48 ± 0'60	0'49 ± 0'58	0'34 ± 0'63
Σ respuesta, ngr/ml.	2'24 ± 2'32	1'96 ± 2'44	1'76 ± 2'38
<u>INSULINA-RECEPTOR</u>			
Bo %	4'14 ± 1'14	5'2 ± 2'6	4'91 ± 2
ED-50 ng/ml.	7'9 ± 4'7	9'8 ± 6	11'2 ± 5'9
Nº receptores	25'7 ± 17	16'8 ± 6'7	29 ± 11'7
Ke 10 <sup>8</sup> M-1	4 ± 2	6'8 ± 3'5	3'4 ± 1'5
Kf	0'9 ± 0'8	2'9 ± 1'5	1'1 ± 0'5

media fué de  $15'1 \pm 9'7$  años. El tiempo de evolución de / la enfermedad desde el diagnóstico fué de  $47'4 \pm 32'8$  días y el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico fué de  $61'2 \pm 69'4$  días. En 4 pacientes existían antecedentes familiares (diabetes tipos I ó II) en la primera o segunda generación y en 3 existían antecedentes de / infección viral en los 2-3 meses previos a la aparición / de los síntomas. Ocho pacientes debutaron con los síntomas cardinales de la enfermedad (80%) (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso) y dos (20%) debutaron en cetoacidosis (Tabla II).

Todos los pacientes se situaban entre los percentiles 10 y 90 de peso y talla.

Los parámetros referentes al control glucémico, reserva pancreática e interacción insulina-receptor eritrocitario, se indican en la Tabla III individualizadas para cada paciente.

Durante el período previo a la instauración de la terapia intensificada, 8 pacientes (80%) estaban tratados con insulina, 7 de ellos con una sola dosis / y 1 con una pauta de insulina cristalizada según glucemia; 1 paciente (10%) estaba tratado con hipoglucemiantes orales y por último, 1 paciente (10%) estaba tratado solo // con dieta.

Cuando los pacientes acudieron a nuestro // Servicio ninguno de ellos practicaba con regularidad autoanálisis de glucemia mediante tiras reactivas. A los pacientes que estaban con insulina, se les mantuvo el tratamiento insulínico con el que llegaban a nuestro Servicio, enseñándoles a practicar autoanálisis de glucemia. En aquellos pacientes que estaban sin insulina se instauró la terapia insulínica a la mayor brevedad posible, sin que / estos pacientes practicasen autoanálisis previamente. El promedio de autoanálisis de glucemia, en aquellos que lo /

TABLA III. SITUACION INICIAL DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG	M	MODD	HbA1c	PEP. C BASAL	Σ PEP. C	Bo	ED 50	Nº R	UI/kg	% IC	Nº
	mg/dl		mg/dl	%	ng/ml	ng/ml	%	ng/ml				DOSIS
P.J.R.D.	131	25	42	13'5	0'41	2'05	-	-	-	0'34	0	1
L.R.G.	108	26	29	17'9	0	0'8	-	-	-	0'36	0	1
B.R.M.	155	39	-	18'3	0	0	3'83	2	26	0'56	0	1
M.T.P.M.	205	75	-	12'8	0'3	2	5'65	5	22'6	0'66	0	2
J.N.F.C.	128	30	52	11	0'09	0'32	2'55	14	13'8	0'87	0	2
J.H.O.	-	-	-	12'1	0'15	1'54	5'12	10	25	-	-	-
J.C.S.A.	184	63	64	15'9	0'72	3'52	3'67	14	28	0'66	0	2
F.J.R.G.	-	-	-	18'3	2'06	8'18	5'24	2	14	Pauta	100%	-
P.M.R.C.	184	56	12'5	13'8	0'46	1'53	4'64	-	65	0'40	0	1
M.N.P.	-	-	-	20'8	0'57	2'46	2'45	8'5	13'4	-	-	-



practicaban durante la fase previa a la conexión fué de /  
1 perfil glucémico (4-6 puntos) por semana.

C) Características clínico-biológicas de los pacien-  
tes del grupo II: terapia intensificada mediante  
conexión a Biostator (BI = 90 mgr/100 ml.).

En este grupo se incluyen 9 pacientes, 4 /  
varones y 5 hembras (45 y 55% respectivamente), cuya edad  
media fué de  $13'5 \pm 8'9$  años. El tiempo de evolución de /  
enfermedad desde el diagnóstico fué de  $26'4 \pm 37'8$  días y  
el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnósti-  
co fué de  $33 \pm 24'5$  días. En 3 pacientes existían antece-  
dentes familiares (diabetes tipo I ó II) en la primera o/  
segunda generación y en 1 paciente existía antecedente /  
de infección viral previa a la aparición de los síntomas.  
Siete de los 9 pacientes (77%) debutaron con los síntomas  
cardinales de la enfermedad y 2 debutaron en cetoacidosis  
(23%), (Tabla II ).

Todos los pacientes se situaban entre los/  
percentiles 10 y 90 con respecto a la talla, en cuanto al  
peso solo 1 paciente se situaba por debajo del percentil/  
10, los otros 8 se situaban entre los percentiles 10 y 90.

Los parámetros referentes al control glucé-  
mico, reserva pancreática e interacción insulina-receptor  
eritrocitario, se indican en la Tabla IV individualizados  
para cada paciente. Durante el período previo a la co- / /  
nexión a Biostator, 7 pacientes (77%) estaban tratados //  
con insulina, 6 de ellos con una dosis y 1 con una pauta /  
de insulina cristalizada según la glucemia; los otros 2 /  
pacientes (23%) estaban sin insulina.

Cuando los pacientes acudieron a nuestro /  
Servicio ninguno de ellos practicaba con regularidad auto-  
análisis de glucemia mediante tiras reactivas. A los pa--

TABLA IV. SITUACION INICIAL DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	Σ PEP. C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/dl	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
R.S.P.	320	-	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-
M.R.G.	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-
C.P.D.	-	-	-	24'5	0	0	4'30	3	7	0'74	0	2
J.F.U.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	PAUTA	100%	-
J.J.M.R.	-	-	-	11'4	0	0	6'02	6	23	0'33	0	1
A.C.	-	-	-	12'3	0	0	2'85	4'5	14	0'60	0	1
P.L.	-	9'3	-	11'4	0'9	4'7	2'65	7	16	0'30	0	1
P.A.V.	106	23	-	13'8	0'7	5'25	9'24	0	26	0'64	0	1
M.L.R.P.	86	-	-	-	1'37	1'82	3'18	14 <sup>4</sup>	15	0'74	0	1

cientes que estaban con insulina, se les mantuvo el tratamiento insulínico con el que llegaban a nuestro Servicio, enseñándoles a practicar autoanálisis de glucemia. A los/ 2 pacientes que estaban sin insulina y al paciente que estaba a pauta de insulina se les conectaron a Biostator a la mayor brevedad posible, sin que estos pacientes practicasen autoanálisis previamente. El promedio de autoanálisis de glucemia, en aquellos que lo practicaron durante / la fase previa a la conexión fué de 1 perfil glucémico // (4-6 puntos) por semana. No obstante, la mayoría de pacientes que componen este grupo no se realizaron perfiles glucémicos previos, siendo el valor de HbA1c el único parámetro disponible para valorar el control glucémico.

D) Características clínico-biológicas de los pacientes del grupo III: terapia intensificada mediante conexión a Biostator (BI = 130 mgr/100 ml.).

En este grupo se incluyen 9 pacientes, 3 / varones y 6 hembras (33 y 66% respectivamente), cuya edad media fué de  $13'4 \pm 5'9$  años. El tiempo de evolución de / la enfermedad desde el diagnóstico fué de  $70'3 \pm 89'3$  días y el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico fué de  $35'4 \pm 23'1$  días. En este grupo, 2 pacientes/ tenían antecedentes familiares (diabetes tipo I ó II) en/ la primera o segunda generación; 1 paciente de los 9 tenía antecedentes de infección viral previa a la aparición de los síntomas de la enfermedad. En este grupo la totalidad de los pacientes debutaron con los síntomas cardinales de la enfermedad, no debutando ninguno en cetoacidosis (Tabla II).

La mayoría de los pacientes se situaban entre los percentiles 10 y 90 de peso y talla (66 y 55% respectivamente). Un paciente (11%) tenía un peso inferior /

TABLA V. SITUACION INICIAL DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III.

	MBG	M	MODD	HbA1c	PEP. C BASAL	Σ PEP. C	Bo	ED 50	Nº R	UI/kg	% IC	Nº
	mg/dl		mg/dl	%	ng/ml	ng/ml	%	ng/ml				DOSIS
C.M.B.	206	80	66	21'3	0	0	5'68	8	32	0'65	0	2
L.V.A.	98	3	8'8	11'4	0	0'85	-	-	-	0'63	0	2
J.G.Q.	138	26	17	16'2	0	0'4	5'44	15'5	47'2	0'75	35	2
G.O.M.	280	175	-	14'5	0'02	0'34	3'24	2	43	0'45	0	2
M.J.M.D.	73	7'6	21	12'1	0	2'41	3'81	5'5	20	0'54	0	2
C.A.R.	256	134	-	15'5	0'55	1'59	3'48	10	16	0'37	0	2
A.R.P.	146	29	-	12'1	0'06	0'79	-	-	-	-	-	-
R.C.C.	242	116	16	16'9	0'55	1'72	5'76	3'5	28	0'36	0	2
A.E.D.	-	-	-	13'5	1'92	7'79	5'8	5	22	-	-	-

al  $P_{10}$  para la edad cronológica, 2 pacientes (22%) tenían un peso superior al  $P_{90}$ . Con respecto a la talla es resto de los pacientes (45%) se encontraban por encima del  $P_{90}$ .

Los parámetros referentes al control glucémico, reserva pancreática e interacción insulina-receptor eritrocitario, se indican en la Tabla V individualizados/ para cada paciente.

Durante el período previo a la conexión a Biostator, 7 pacientes (77%) estaban tratados con insulina en una dosis, 1 paciente (11%) estaba tratado con hipoglucemiantes orales y por último, el otro paciente (11%) estaba tratado solo con dieta.

Cuando los pacientes acudieron a nuestro Servicio ninguno de ellos practicaba con regularidad autoanálisis de glucemia mediante tiras reactivas. A los pacientes que estaban insulinizados, se les mantuvo el tratamiento insulínico con el que llegaban a nuestro Servicio, enseñándoles a practicar autoanálisis de glucemia. A los 2 pacientes que estaban sin insulina se les conectó a Biostator sin que estos pacientes practicasen autoanálisis previamente. El promedio de autoanálisis de glucemia, en aquellos que lo practicaron durante la fase previa a la conexión fué de 1 perfil glucémico (4-6 puntos) por semana.



2.- EMPLEO DEL PANCREAS ARTIFICIAL PARA EL CALCULO DE RE-  
QUERIMIENTOS INSULINICOS.

A) En pacientes del grupo II (BI = 90 mg/ml.).

Los requerimientos insulínicos vía intrave-  
nosa (i.v.) derivados de la conexión a Biostator, durante  
24 horas de euglucemia, fueron de  $20'2 \pm 19'1$  U.I. Ello /  
suponía, efectuada la corrección en función del peso, unos  
requerimientos de  $0'80 \pm 0'23$  UI/kg. Respecto a la distri-  
bución de los requerimientos insulínicos en 24 horas (Ta-  
bla VI) puede apreciarse que la fase postprandial del de-  
sayuno es similar a la del almuerzo, siendo el aporte ca-  
lórico del desayuno menor.

Hemos intentado analizar si los requeri-  
mientos insulínicos vía i.v. establecidos mediante co-  
nexión a Biostator, guardan relación con algunos de los /  
parámetros estudiados en nuestros pacientes previos a di-  
cha conexión; no detectando correlación significativa con  
ninguno de dichos parámetros (HbA1c, MBG, Valor M, MODD, /  
NI vía s.c., péptido C basal y  $\Sigma$  respuesta, e interacción  
insulina-receptor eritrocitario).

B) En pacientes del grupo III (BI = 130 mg/ml.).

En este grupo los requerimientos insulíni-  
cos vía intravenosa (i.v.), derivados de la conexión a //  
Biostator durante 24 horas de euglucemia, fueron de  $21'8$   
 $\pm 11'6$  U.I. Ello supone, efectuada la corrección en fun-  
ción del peso, unos requerimientos de  $0'59 \pm 0'23$  UI/kg./  
Respecto a la distribución de los requerimientos insulíni-  
cos en 24 horas (Tabla VI), puede apreciarse que la fase/

TABLA VI. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS REQUERIMIENTOS INSULINICOS VIA I.V.

	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>
	(7)	(7)
Desayuno 3 horas	23'5 ± 11'6%	27'9 ± 12'2%
Intervalo a almuerzo	4 ± 5'7%	4'2 ± 4%
Almuerzo 3 horas	24'3 ± 12'6%	21'3 ± 7'1%
Intervalo a cena	17'9 ± 7'2%	12'4 ± 6'2%
Cena 3 horas	12'4 ± 5'3%	21'2 ± 6%
Intervalo a desayuno	20'7 ± 12'7%	16'4 ± 10'3%

postprandial del desayuno representa porcentualmente la / cantidad máxima de insulina infundida con respecto a los / diversos intervalos estudiados (postprandiales, períodos / interprandiales y período nocturno).

En este grupo también hemos intentado valo- rar si los requerimientos insulínicos vía i.v. estableci- dos mediante conexión a Biostator, guardan relación con / los parámetros estudiados previos a la conexión; solo de- tectamos una correlación lineal positiva (Figura 1) entre las necesidades insulínicas vía i.v. y los niveles de / / HbA1c que tenían los pacientes antes de la conexión ( $r // = 0'6685$ ,  $p < 0'05$ ,  $n = 9$ ), no detectando correlación sig- nificativa con el resto de los parámetros (MBG, Valor M, / MODD, NI vía s.c., péptido C basal y  $\Sigma$  de la respuesta // tras el desayuno de prueba e interacción insulina-recep- tor eritrocitario).

No se detecta diferencia significativa en/ los requerimientos insulínicos de ambos grupos de pacien- tes, a pesar de emplear un BI diferente durante la co- / / nexión a Biostator. Respecto a la distribución de los re- querimientos insulínicos en 24 horas, las diferencias en- tre ambos grupos se indican en la Tabla VI, si bien no al- canzan límites de significación estadística.

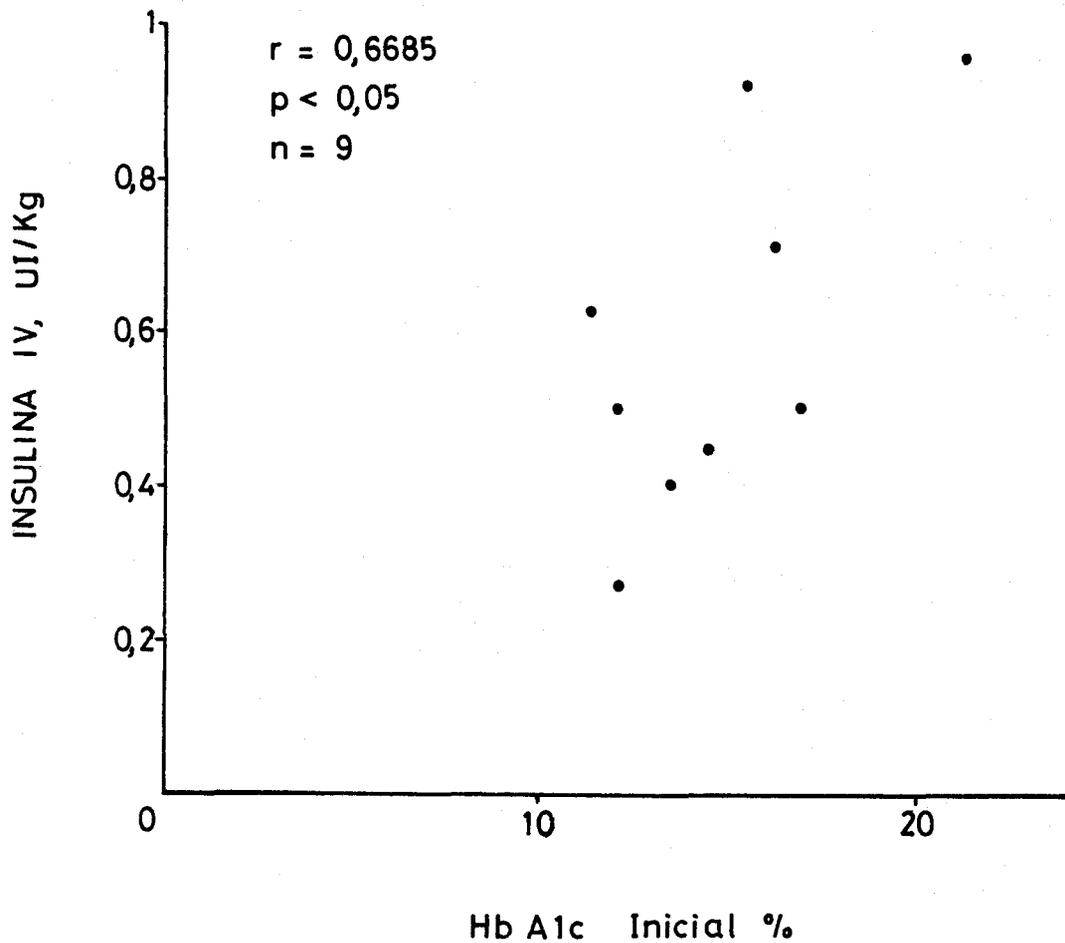


FIGURA 1. Correlación entre los requerimientos insulínicos via i.v derivados de la conexión a Biostator y la HbA1c inicial (GRUPO III).

### 3.- OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO INSULINICO.

#### A) En pacientes del grupo I.

En este grupo la terapia insulínica intensificada se ha ajustado en base al control glucémico de / los pacientes, valorado mediante la realización de perfiles glucémicos de 6 puntos, esto supone unos requerimientos insulínicos de  $0'64 \pm 0'16$  UI/kg. (Tabla VII).

A los pacientes cuya glucemia, tanto basal como postprandial, se mantenía en valores entre 80 y 120/ mgr/100 ml., se les mantuvo el tratamiento insulínico que tenían, esto solo sucedió en 1 paciente; al resto de los/ pacientes se les ajustó el tratamiento en base a los controles glucémicos, en forma de 2 dosis, una previa al desayuno (60% de la dosis total), mezclando en cada una de/ ellas insulina de acción retardada (70%) e insulina cristalizada (30%).

Como puede apreciarse en la Tabla VII, el/ tratamiento insulínico intensificado de los pacientes se/ diferencia del previo en el número de dosis diarias de in sulina y, especialmente, en el porcentaje de insulina / / cristalizada respecto a la dosis total, no había diferencias significativas con respecto a los requerimientos insulínicos (UI/kg) si bien estos son menores en la fase // previa.

#### B) En pacientes del grupo II.

Diversos estudios han empleado sistemas de infusión continua de insulina, regulados en base a la glu cemia, para intentar conseguir un adecuado control glucé-

TABLA VII. TERAPIA INSULINICA DE LOS PACIENTES DE LOS GRUPOS I, II Y III.

	<u>UI/24</u>	<u>UI/kg</u>	<u>NºDOSIS</u>	<u>% INSULINA CRISTALIZADA</u>
<u>TERAPIA INICIAL</u>				
Grupo I	24 ± 11	0'56 ± 0'18	1'4 ± 0'4	0
Grupo II	12 ± 4	0'49 ± 0'19	1'6 ± 0'5	0
Grupo III	21 ± 10	0'53 ± 0'14	2	0
<u>CONEXION BIOSTATOR</u>				
Grupo II	20 ± 19	0'80 ± 0'23	I.C.	100%
Grupo III	21 ± 11	0'59 ± 0'23		
<u>TERAPIA INTENSIFICADA</u>				
Grupo I	28 ± 13	0'64 ± 0'16	1'9 ± 0'3	29'9 ± 10'7
Grupo II	23 ± 12	0'64 ± 0'13	2'1 ± 0'7	42 ± 29
Grupo III	24 ± 10	0'62 ± 0'26	2 ± 0'4	37 ± 14

mico cuando dicho control no se alcanzaba mediante métodos convencionales. En este grupo de pacientes hemos empleado la conexión durante 24 horas a Biostator, con un BI de 90 mgr/100 ml., para tratar de ajustar el tratamiento insulínico, de tal modo que se consiguiera un mejor control de la glucemia. No obstante, al no realizar ejercicio físico los pacientes durante el tiempo de la conexión, ha sido necesario aplicar un factor de corrección a los requerimientos insulínicos derivados del Biostator. En este grupo los requerimientos insulínicos se situaron en  $0'80 \pm 0'23$  UI/kg.

La cantidad de insulina que recibieron el día de la conexión fué superior a la que venían recibiendo previamente. En estos pacientes, de la cantidad de insulina infundida por el Biostator se dedujo un 25%, teniendo en cuenta que no habían realizado ejercicio físico durante la conexión. La insulina infundida por hora durante el período nocturno fué considerada como requerimientos basales, extrapolando a partir de ella la dosis que sería necesaria durante 24 horas, que se administró en forma de insulina retardada (60% en el desayuno y 40% en la cena). Las cantidades de insulina infundidas por el Biostator durante los períodos postprandiales se administraron en forma de 3 inyecciones de insulina cristalizada, que en la mañana y noche iban asociadas a la insulina retardada. En aquellos pacientes en los que tras la conexión a Biostator se empleó un régimen terapéutico de solo 2 dosis de insulina (cuando los requerimientos postprandiales del almuerzo fueron inferiores a 10 U.I.), la insulina cristalizada que hubiese correspondido a dicho momento del día, se añadió a la dosis previa al desayuno en forma de insulina retardada.

Como puede apreciarse en la Tabla VII, después de la conexión, el tratamiento de los pacientes del/

grupo II se diferencia del previo en el número de dosis / diarias de insulina y, especialmente, en el porcentaje de insulina cristalizada respecto a la dosis total.

C) En pacientes del grupo III.

En estos pacientes se ha empleado la co-// nexión durante 24 horas a Biostator, con un BI de 130 / / mgr/100 ml., para tratar de ajustar el tratamiento insulí nico. En estos pacientes no se aplicó ningún factor de co rrección puesto que el dintel de ajuste de la glucemia // fué superior al del grupo anterior, por lo demás el cálcu lo de requerimientos insulínicos derivados de las 24 ho-- ras de conexión a Biostator fué similar al realizado en / el grupo II. En este grupo los requerimientos insulínicos se situaron en  $0'59 \pm 0'27$  UI/kg.

Como puede apreciarse en la Tabla VII, los requerimientos insulínicos el día de la conexión eran su periores a los de la fase previa aunque no de forma signi ficativa. Por tanto, el tratamiento insulínico después de la conexión a Biostator aumentó, aunque no se diferenció/ significativamente del que seguían previamente, en lo re ferente a las UI/24 horas o UI/kg. de peso; tampoco en // cuanto al número de dosis de insulina. Si aumentó de modo especial, el porcentaje de insulina cristalizada que reci bían los pacientes.

En resumen, los requerimientos insulínicos vía i.v. fueron superiores en los pacientes del grupo II/ (BI = 90 mg/100 ml.), si bien las diferencias no son esta dísticamente significativas. El ajuste a un dintel infe--

rior de glucemia implica una mayor insulinización de los/pacientes. Los requerimientos insulínicos vía s.c. al comenzar la terapia insulínica intensificada fueron similares en los tres grupos de pacientes, tanto en lo referente al número de dosis, porcentaje de insulina cristalizada y UI/kg. de peso.

#### 4.- EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO I CON TERAPIA INSULINICA INTENSIFICADA.

##### A) Evolución a los 2 meses.

La evolución de los parámetros indicadores del control glucémico (MBG, Valor M, MODD y HbA1c) se representa en la Figura 2. Con respecto a la evolución del/ MBG a los 2 meses, se detecta una reducción respecto a la situación previa a la instauración de la terapia intensificada, si bien dicha reducción no es estadísticamente // significativa. No obstante, los valores previos se establecieron empleando perfiles glucémicos procedentes de 7/ de los 10 pacientes incluidos en este grupo, puesto que / los demás no realizaron perfiles glucémicos antes de instaurar la terapia intensificada.

Con respecto al Valor M a los 2 meses se / detecta una reducción estadísticamente significativa / / / ( $p < 0'05$ ) con respecto a la situación previa.

El valor medio de las oscilaciones diarias de la glucemia (MODD) experimentó a los 2 meses una discreta elevación si bien esta elevación no es estadísticamente significativa.

Con respecto a la evolución de las cifras/ de HbA1c se detecta a los 2 meses una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0'01$ ), lo cual traduce una evolución favorable del control glucémico de estos pacientes.

Con respecto a la reserva pancreática, en/ la Figura 3 representamos los valores del péptido C basal y el / de la respuesta tras el desayuno de prueba, comparando la fase previa con los datos a los 2 meses de la terapia insulínica intensificada. Se observa un incremento/

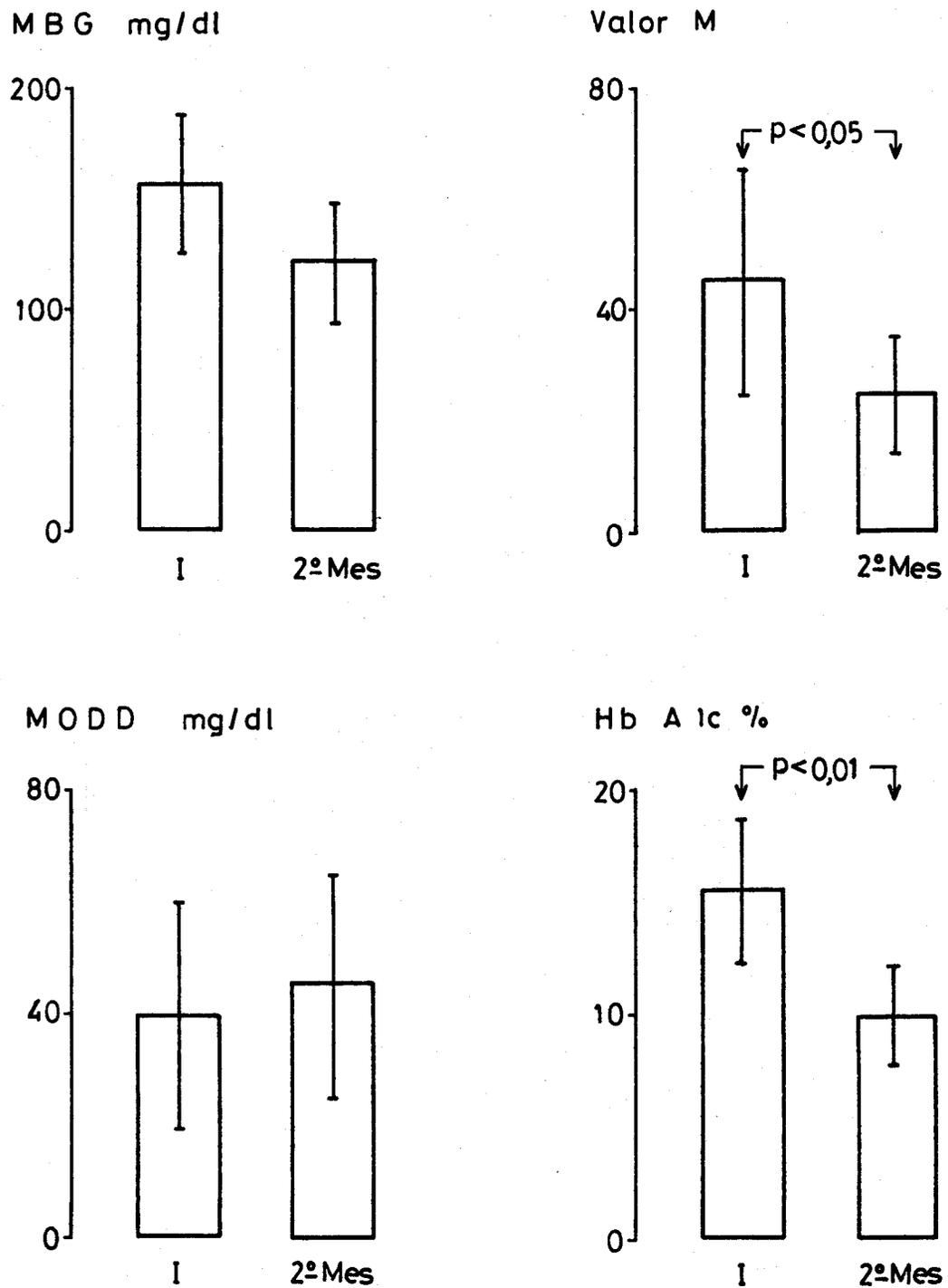


FIGURA 2. Parámetros de control glucémico. Situación inicial y 2º mes de terapia intensificada (Grupo I).

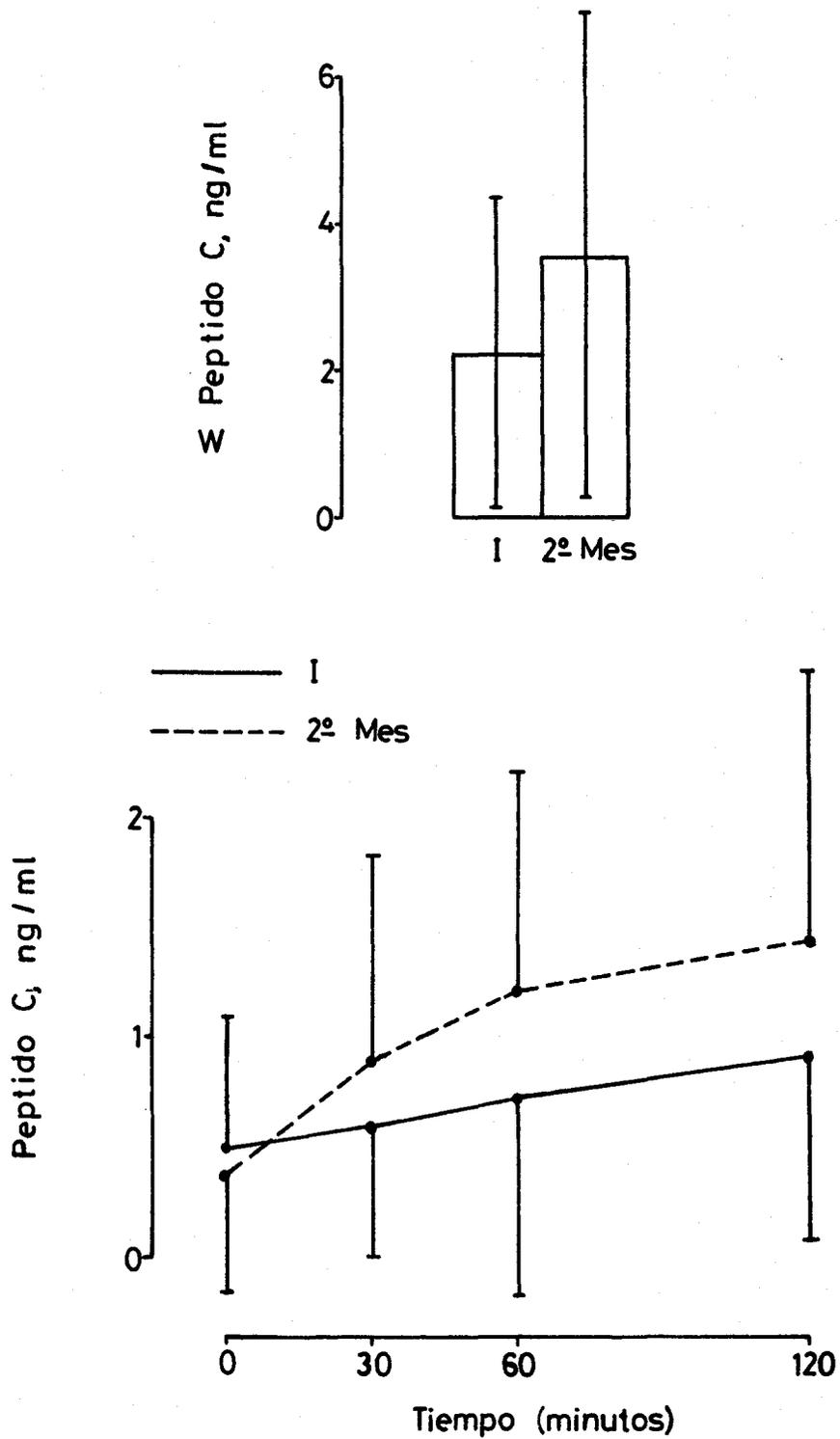


FIGURA 3. Cinética de secreción de Péptido C. Situación inicial y 2º mes de evolución (Grupo I).

que no es estadísticamente significativo en el  $\Sigma$  de la respuesta al 2º mes de tratamiento; respecto a los niveles / basales de péptido C hay una discreta reducción al 2º mes si bien tampoco es estadísticamente significativa.

Con respecto a los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario (Figura 4) no se observan diferencias significativas en el Ke ni en el Kf; tampoco/ se detectan diferencias significativas en el número de re- ceptores extrapolado en base a la representación de / / / Scatchard, si bien a los 2 meses de terapia insulínica in- tensificada se detecta un moderado incremento a los valo- res medios. En cuanto al porcentaje máximo de insulina li- gada (Bo) y a la dosis de insulina capaz de desplazar el/ 50% de la insulina I<sup>125</sup> ligada (ED-50) no demuestran tam- poco cambios significativos.

Al comparar la cantidad de insulina (UI/kg. de peso) calculada al instaurar la terapia insulínica in- tensificada y los requerimientos insulínicos a los 2 me- ses de tratamiento, observamos una correlación lineal po- sitiva estadísticamente significativa ( $r = 0'7225$ ,  $p < 0'05$ ,  $n = 10$ ), (Figura 5).

Al considerar los datos derivados de los / perfiles glucémicos y los requerimientos insulínicos se / puede considerar que los pacientes 1 y 2 de la Tabla VIII se encuentran en situación de remisión parcial (requeri- mientos insulínicos  $\leq 0'50$  UI/kg. de peso, euglucemia y / HbA1c  $\leq 10\%$ ). Ello supone un 20% de los pacientes inclui- dos en este grupo.

Todos los pacientes practicaron autoanáli- sis de glucemia realizándose un perfil glucémico a la se- mana, lo cual supone un promedio de 8 perfiles/paciente / en los 2 meses que siguieron a la instauración de la tera- pia intensificada. El promedio diario de nº de dosis de / insulina fué de 1'9 dosis/día, claramente superior al que

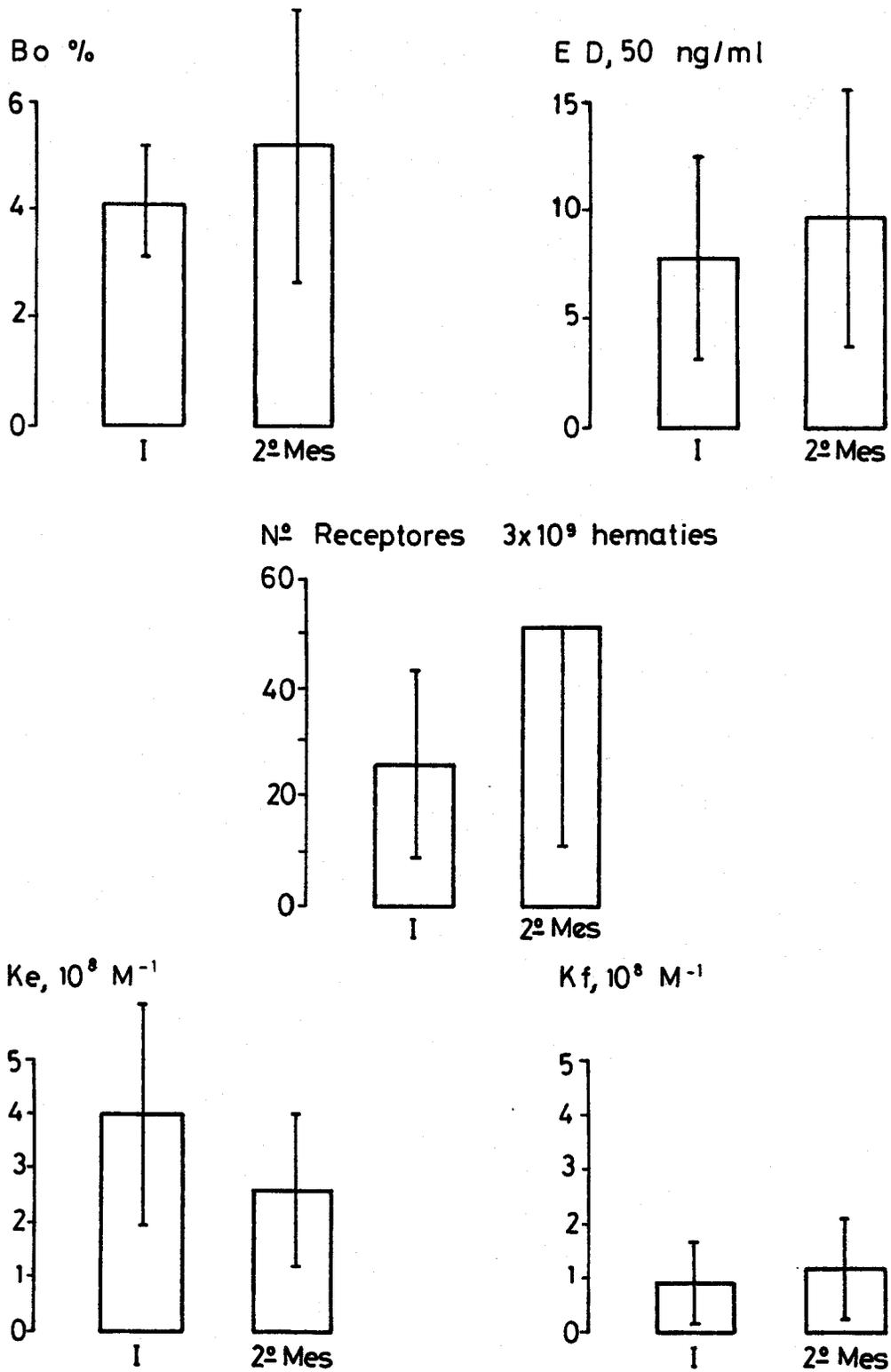


FIGURA 4. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo I).

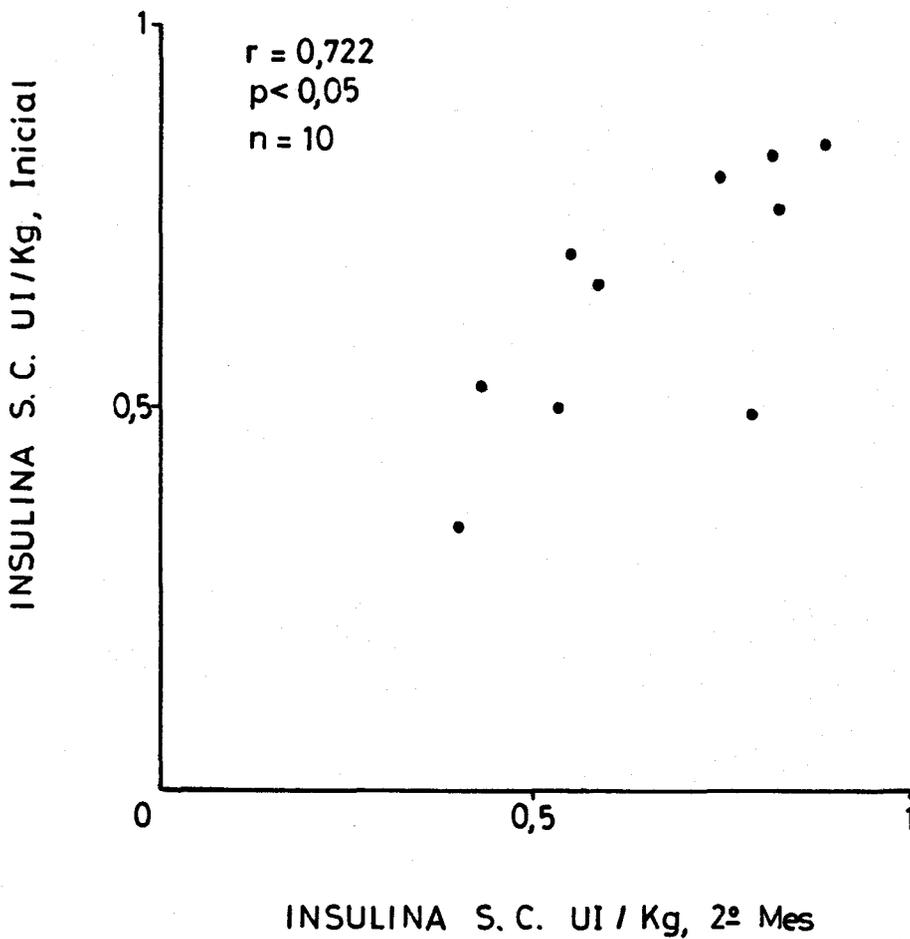


FIGURA 5. Correlación entre las N.I. via s.c. iniciales y al 2º mes de terapia insulínica intensificada (GRUPO I).

TABLA VIII. EVOLUCION A LOS 2 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	Σ PEP. C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/ml	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
P.J.R.D.	110	14	20	8'9	0	3'3	5'24	6	32	0'40	0	1
L.R.G.	132	24	53	8'9	0	2'1	1'94	6	17	0'43	0	2
B.R.M.	119	20	45	10	1'08	6'97	1'52	5	24	0'74	25	2
M.T.P.M.	142	41	64	12'8	0	0	8'12	13	38	0'82	35	2
J.N.F.C.	128	32	65	12'4	1'01	4'15	1'53	-	21	0'88	28	2
J.H.D.	92	16	37	7'6	0	2'28	8'8	-	120	0'54	37	2
J.C.S.A.	94	19	36	7'9	0'45	9'1	8'22	7	36	0'58	33	2
F.J.R.G.	110	18	34	8'9	1'41	7'66	5'56	22	66	0'53	34	2
P.M.R.C.	165	40	28	-	0	0	5'7	-	122	0'81	32	2
M.N.P.	116	22	86	13'1	0	0	5'46	8	42	0'79	36	2

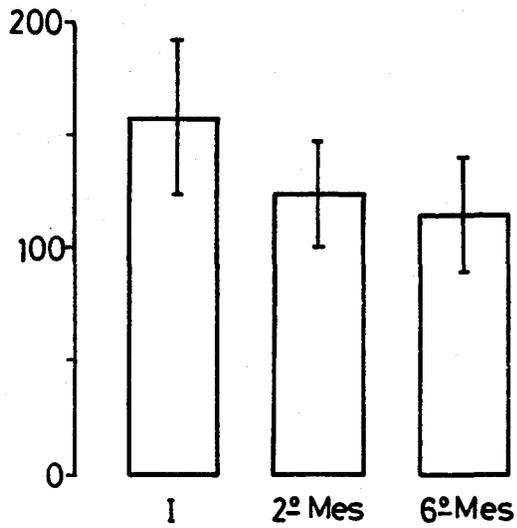
tenían en la fase previa a la terapia intensificada ( 1'4 dosis/día). El % de insulina cristalizada que recibieron, respecto a la dosis total fué de 32'5, claramente superior también a la que tenían en la fase previa, ya que en ésta los pacientes estaban solo tratados con insulina de acción intermedia, salvo un paciente que estaba a pauta de insulina cristalizada.

Con respecto a la frecuencia de hipoglucemias ningún paciente refirió síntomas en la fase previa a la terapia intensificada; durante los dos meses de terapia intensificada 7 de los 10 pacientes (70%) que integran este grupo tuvieron ligeras hipoglucemias, que cedían al tomar algún alimento. Solo 1 paciente (10%) tuvo un episodio de neurogluconemia precisando asistencia hospitalaria. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en este período.

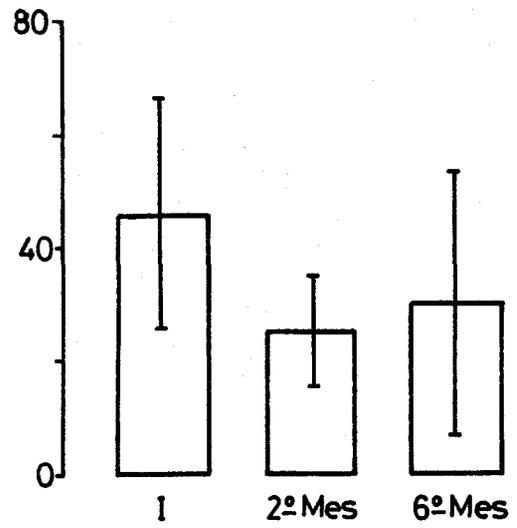
#### B) Evolución a los 6 meses.

La evolución de los parámetros indicadores del control glucémico se representan en la Figura 6. Se detecta una reducción del MBG si comparamos los valores observados a los 6 con los de los 2 meses de evolución, sin embargo, no se detectan diferencias significativas. Esta reducción es más ostensible si comparamos los valores de los 6 meses con los de la fase previa a la terapia intensificada, aunque tampoco la diferencia es estadísticamente significativa. Con respecto al Valor M se observa una discreta elevación de dicho valor, si bien no estadísticamente significativa. Cabe recordar que el Valor M se eleva especialmente para cifras bajas de glucemia. El citado aumento al 6º mes traduciría una mayor tendencia a la hipoglucemia en los pacientes de este grupo. El MODD disminuye situandose por debajo de 40 mg/dl. y la HbA1c /

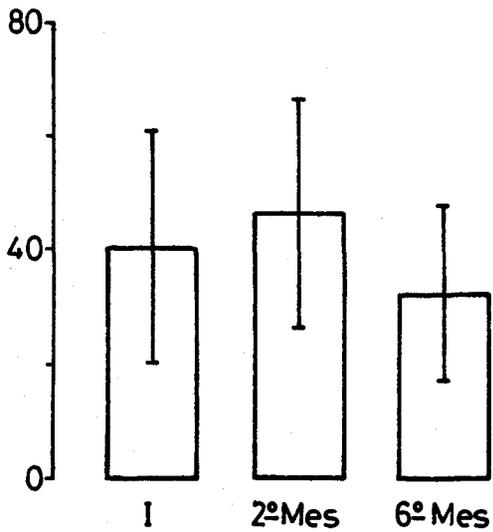
M B G mg/dl



Valor M



M O D D mg/dl



Hb A1c %

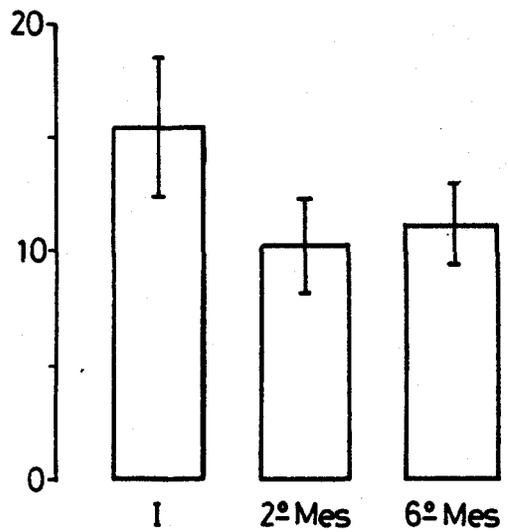


FIGURA 6. Parámetros de control glucémico. Situación inicial, 2º y 6º mes de terapia intensificada (GRUPO I).

asciende discretamente aunque se mantiene en torno al 10%. En base a estos parámetros puede afirmarse que los pacientes se encuentran en una situación de control glucémico / aceptable, habiéndose alcanzado valores que permiten clasificarlos como diabéticos estables.

Con respecto a la reserva pancreática, en la Figura 7 representamos los valores del péptido C basal y tras el desayuno de prueba, así como el  $\Sigma$  de la respuesta del péptido C previamente y a los 6 meses de la terapia insulínica intensificada. Se detecta un incremento en el  $\Sigma$  de la respuesta del péptido C a los 6 meses de tratamiento; tanto en condiciones basales como tras el desayuno de prueba los niveles de péptido C también son superiores al compararlos con la situación inicial; si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario (Figura 8) no demuestran cambios significativos en el  $B_0$ , ED-50, número de receptores y  $K_e$ . Se observa un aumento significativo del valor del  $K_f$  a los 6 meses, respecto a la situación previa a la terapia intensificada.

En cuanto a los requerimientos insulínicos no se detecta correlación significativa entre la cantidad de insulina (UI/kg. de peso) calculada al instaurar la terapia intensificada y los requerimientos insulínicos a // los 6 meses de tratamiento, correlación que sí existía a // los 2 meses. Estos requerimientos disminuyen discretamente con respecto a los del 2º mes.

En la Tabla IX podemos observar la evolución individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo, referidos a los 6 meses de terapia insulínica intensificada. En base a los datos derivados de los perfiles glucémicos y a los requerimientos insulínicos, los pacientes 1, /

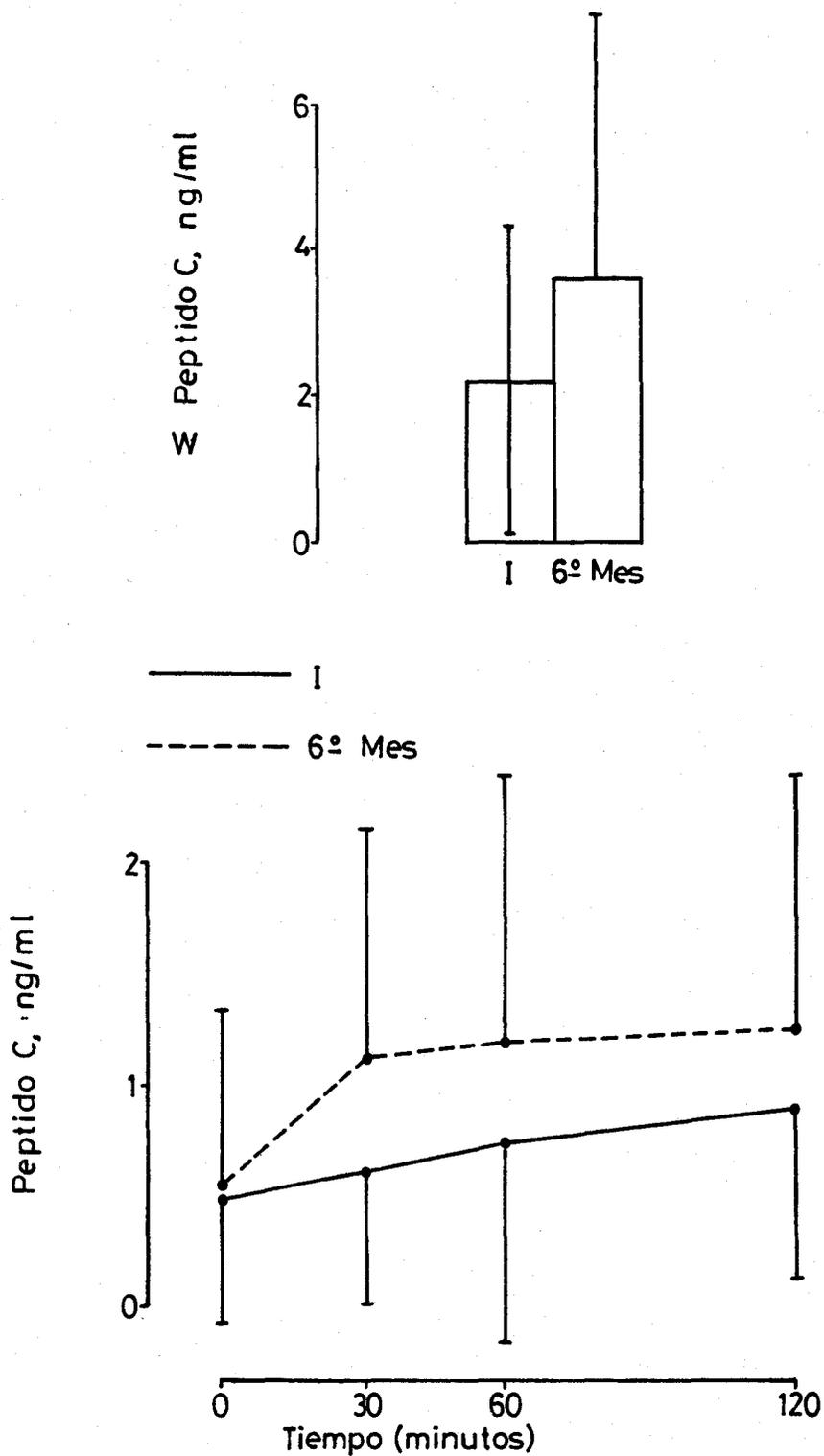


FIGURA 7. Cinética de secreción del péptido C, en la fase/ inicial y a los 6 meses de terapia insulínica intensificada (Grupo I).

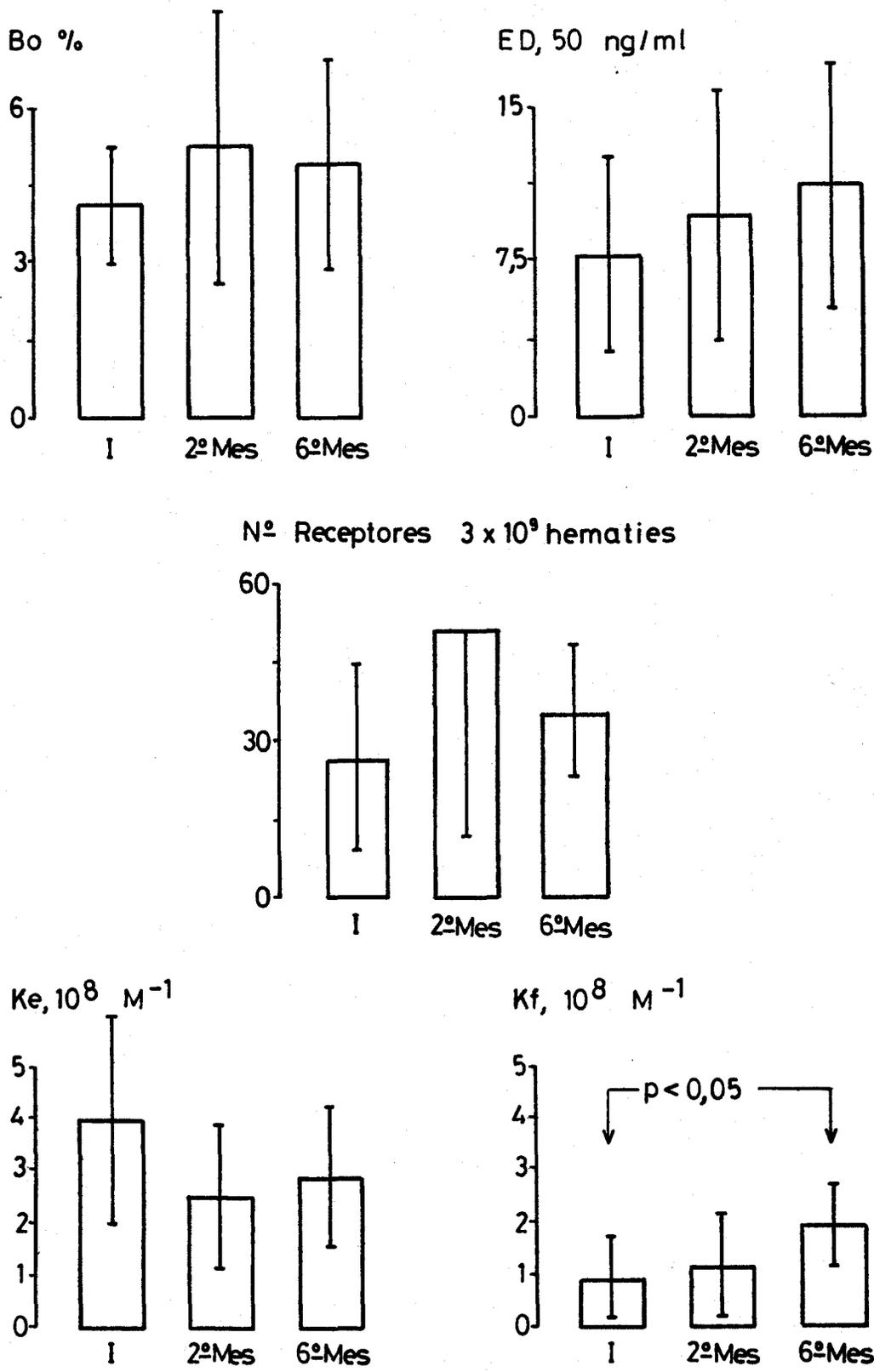


FIGURA 8. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo I).

TABLA IX. EVOLUCION A LOS 6 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	Σ PEP. C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/ml	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
P.J.R.D.	104	9'8	25	9'1	0'95	6'55	2'42	19	30	0'37	0	1
L.R.G.	106	48	48	13'1	0'7	-	2'96	-	37	0'33	0	2
B.R.M.	102	22	30	9'3	2'47	8'29	2'75	5	28	0'60	26	2
M.T.P.M.	123	21	26	11'4	0	0	7'51	9'5	47	0'97	30	2
J.N.F.C.	163	59	67	9'3	0'03	0'88	5'79	-	21	0'86	33	2
J.H.O.	73	5	28	8'9	0	1'26	5'11	20	60	0'40	40	2
J.C.S.A.	121	13	29	9'7	0	7'82	8'07	7	37	0'44	33	2
F.J.R.G.	94	5	16	12'8	1'34	7'41	4'73	7	21	0'52	29	2
P.M.R.C.	135	17	28	14'1	-	-	-	-	-	0'79	38	2
M.N.P.	113	77	32	11'7	-	-	-	-	-	0'85	34	2

6 y 7 están en situación de remisión parcial; ello supone el 30% de los pacientes incluidos en este grupo. Es de // destacar que el paciente 1 ya estaba en remisión a los 2/ meses de tratamiento, los pacientes 6 y 7 sin embargo, no lo estaban a los 2 meses de tratamiento, y el paciente 2/ que estaba en remisión a los 2 meses, no se puede conside- rar que esté en remisión parcial a los 6 meses.

Al igual que al 2º mes, todos los pacien-- tes practicaron autoanálisis de glucemia, realizándose 1/ perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana. Respec- to al número de dosis de insulina el promedio diario fué/ de 1'9 dosis/día, valor idéntico al observado al 2º mes / de tratatamiento y claramente superior al que tenían en / la fase previa a la terapia intensificada. El porcentaje/ de insulina cristalizada respecto a la dosis total que re- cibian los pacientes fué de 32'8, dosis similar a la del/ 2º mes de tratamiento.

6 de los 10 pacientes que integran este // grupo (60%) tuvieron síntomas leves de hipoglucemia, por- centaje algo menor al observado al 2º mes (70%), en nin-- gún caso fué necesario el ingreso hospitalario. Ningún pa- ciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en es- te período.

### C) Evolución a los 12 meses.

En las Figuras 9 y 10 se representa la evo- lución de los parámetros indicadores del control glucémi- co. No se detectan cambios significativos en ninguno de / estos parámetros (MBG, Valor M, MODD, HbA1c) respecto al/ 6º mes de tratamiento. Considerando dichos parámetros po- demos decir que los pacientes se encuentran en una situa- ción de aceptable control glucémico, pudiéndolos clasifi- car como diabéticos estables.

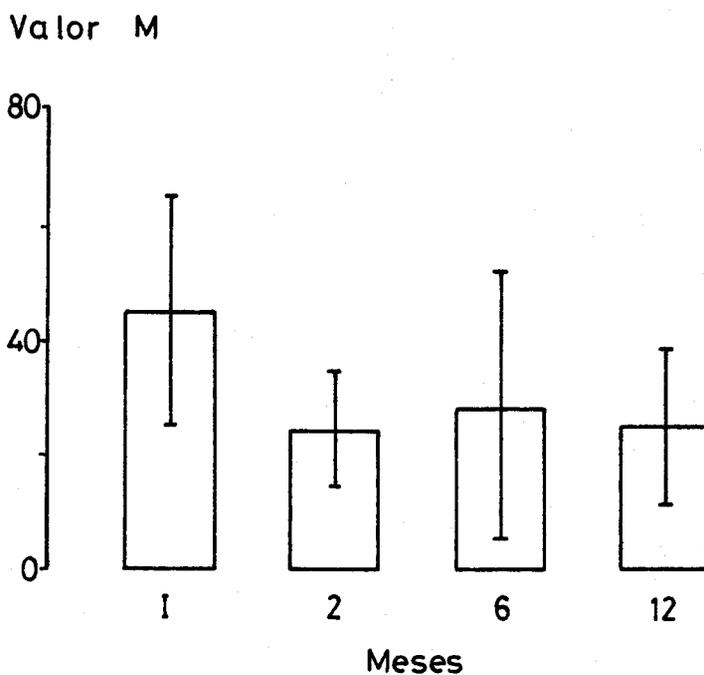
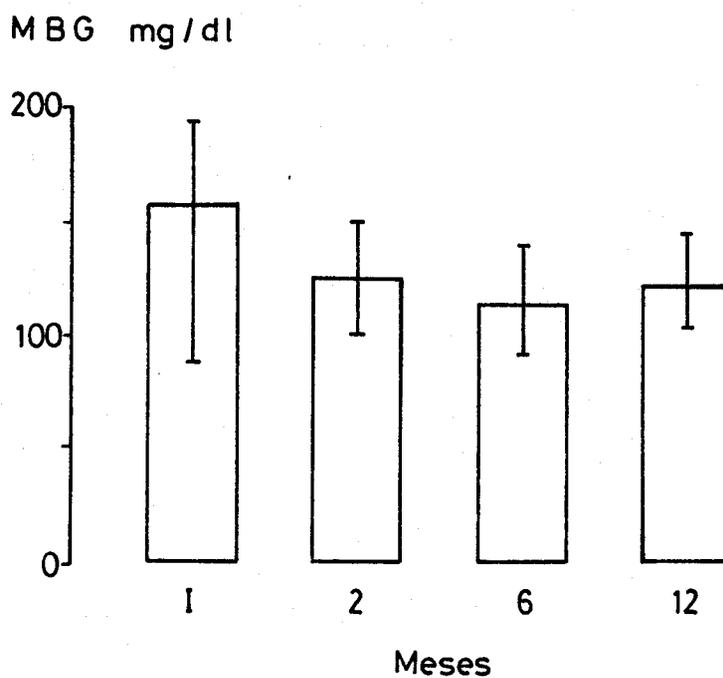


FIGURA 9. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

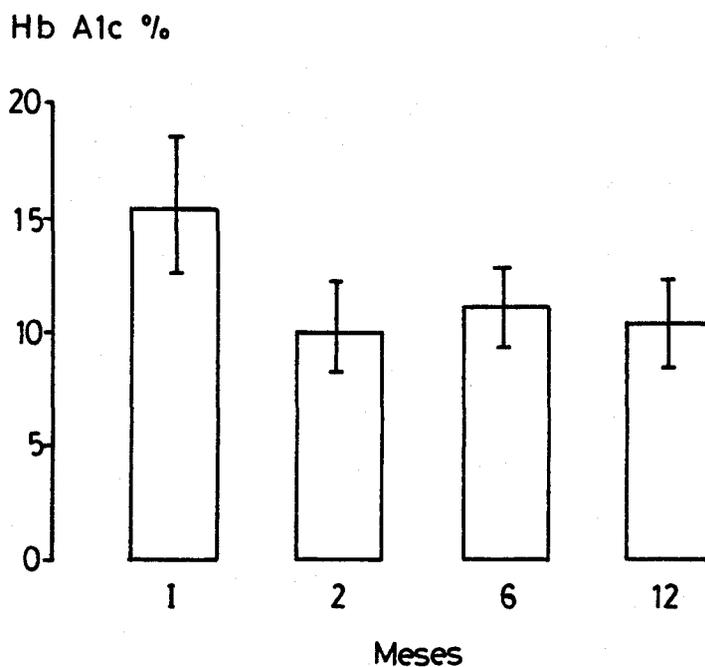
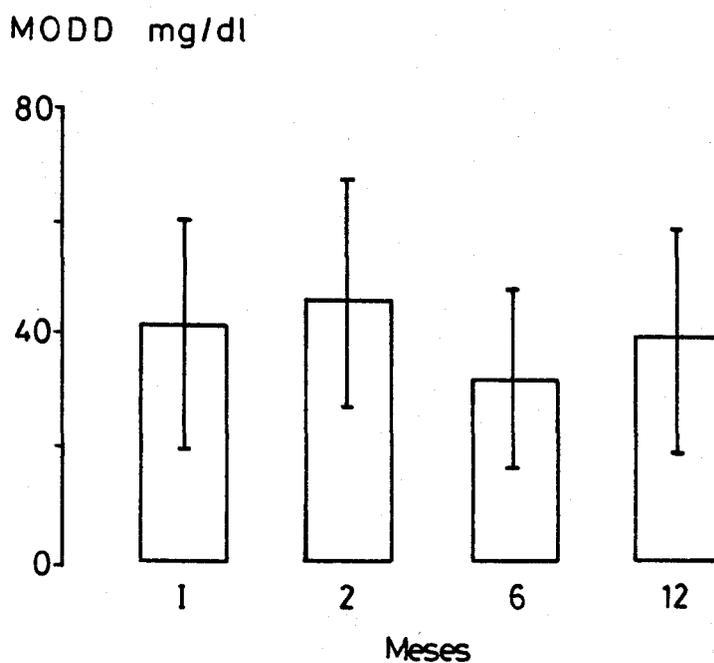


FIGURA 10. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

En cuanto a los requerimientos insulínicos, no se detecta correlación significativa entre la cantidad de insulina (UI/kg. de peso) calculada al instaurar la terapia intensificada y los requerimientos insulínicos a // los 12 meses de tratamiento, estos requerimientos son similares a los observados al 2º y 6º mes (0'65 UI/kg. de / peso).

En la Tabla X podemos observar la evolu--ción individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo/ referidos al primer año de terapia insulínica intensificada. Considerando únicamente los requerimientos insulínicos los pacientes 1, 2, 6, 7 y 8 estaban en remisión parcial, sin embargo el paciente nº 8 aunque tiene unos requeri-// mientos inferiores a 0'50 UI/kg. de peso, no tiene un control glucémico aceptable, puesto que la HbA1c supera el / 10%. Por tanto, considerando globalmente los requerimien--tos insulínicos y el control glucémico, los pacientes 1, / 2, 6 y 7 se encuentran en remisión parcial, ello supone / el 44% de los pacientes incluidos en este grupo. El pa-// ciente nº 1 se encuentra en remisión parcial desde el 2º / mes de tratamiento y los pacientes nº 6 y 7 desde el 6º / mes.

Todos los pacientes practicaron autoanáli--sis de glucemia con una frecuencia de 1 perfil glucémico/ de 6 puntos a la semana. El promedio diario de dosis de / insulina fué de 1'9 dosis/día, valor que se mantiene des--de la instauración de la terapia insulínica intensificada. El porcentaje de insulina cristalizada respecto a la do--sis total que recibían los pacientes a los 12 meses de // evolución, fué de 35%, porcentaje discretamente superior/ al del 6º mes.

Con respecto a la frecuencia de síntomas / de hipoglucemia, 5 de los 10 pacientes de este grupo (55%)

TABLA X. EVOLUCION A LOS 12 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
P.J.R.D.	104	15	31	9'7	0'49	0
L.R.G.	126	39	61	9'1	0'47	30
B.R.M.	145	36	37	10'9	0'76	31
M.T.P.M.	119	15	35	12'4	0'91	28
J.N.F.C.	159	53	82	15'2	1'08	38
J.H.O.	98	11	27	8'9	0'32	40
J.C.S.A.	127	15	37	7'8	0'50	43
F.J.R.G.	110	23	7	11'5	0'49	35
M.N.P.	122	24	27	10'1	0'86	38

tuvieron episodios leves de hipoglucemia y uno de ellos / tuvo un episodio de coma hipoglucémico que necesitó ingreso hospitalario. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en este período.

D) Evolución a los 18 meses.

En las Figuras 11 y 12 se representa la // evolución de los parámetros indicadores del control glucémico (MBG, Valor M, MODD y HbA1c). En ninguno de estos parámetros se detectan cambios significativos con respecto/ a los 2, 6 y 12 meses de tratamiento, si bien podemos seguir considerando que los pacientes se encuentran en una/ situación de aceptable control glucémico.

Los requerimientos insulínicos a los 18 meses de terapia intensificada son de  $0'73 \pm 0'31$  UI/kg. de peso. Aunque estos requerimientos aumentan con respecto a los 2, 6 y 12 meses de evolución no llegan a alcanzar los límites de significación estadística. El promedio diario/ de dosis de insulina fué de 1'9 dosis/día y el porcentaje de insulina cristalizada fué de 33%; porcentajes similares a los meses anteriores.

En la Tabla XI podemos observar la evolución individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos es este grupo/ referidos a los 18 meses de terapia insulínica intensificada; faltan los datos del paciente nº 9 por no volver a/ revisión en nuestra consulta a partir del 9º mes de terapia intensificada. En base a estos datos podemos observar que los pacientes 1, 2, 6, 7 y 8 se encuentran en remisión parcial (55%); exceptuando al paciente 8, los otros/ pacientes estaban en remisión parcial a los 12 meses de / tratamiento. El paciente 1 se encuentra en remisión desde el 2º mes de terapia intensificada y los pacientes 6 y 7/



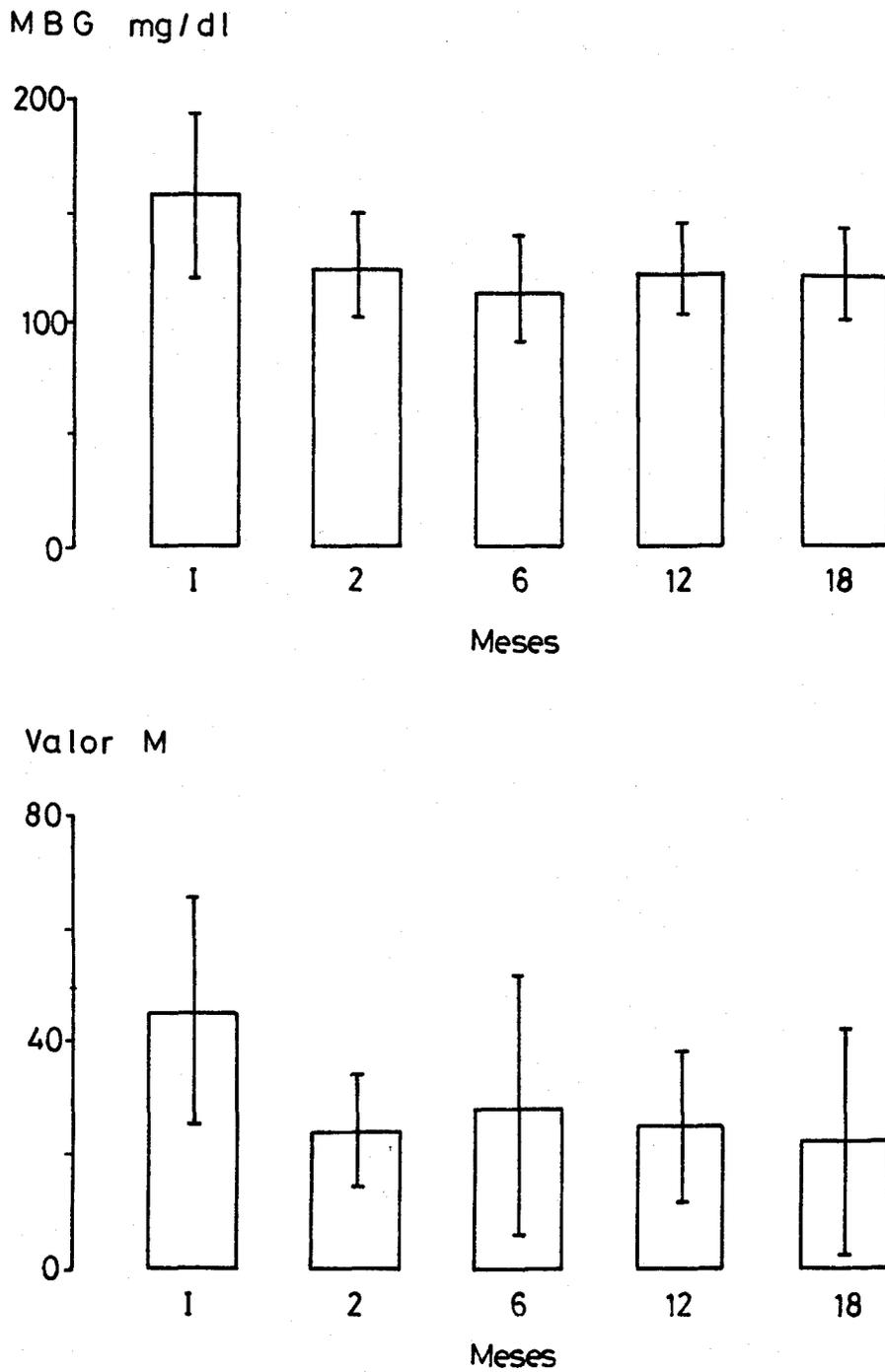
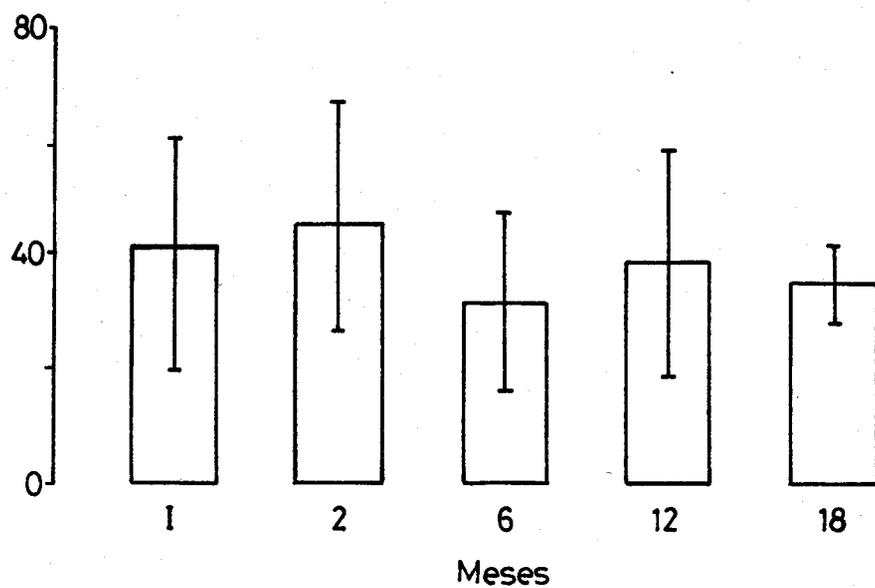


FIGURA 11. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

MODD mg/dl



Hb A1c %

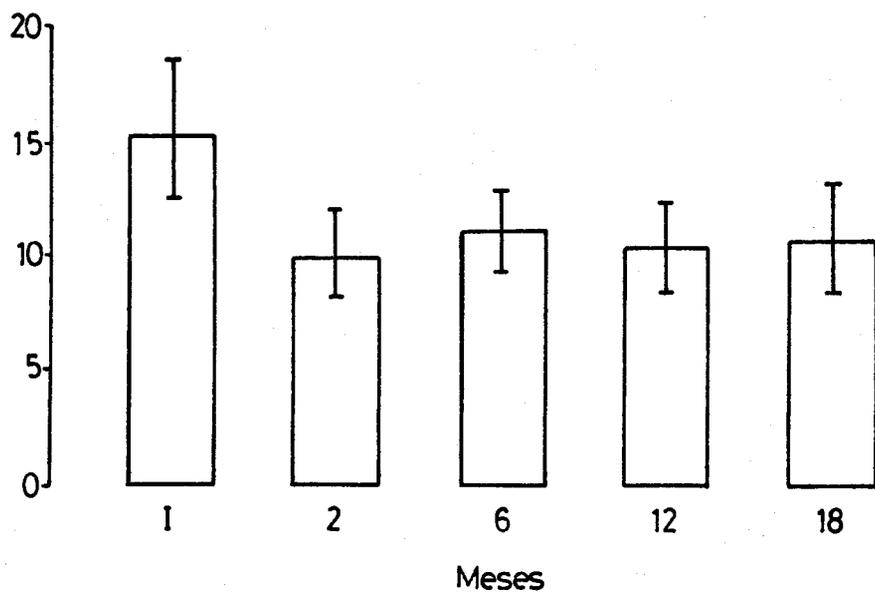


FIGURA 12. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

TABLA XI. EVOLUCION A LOS 18 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
P.J.R.D.	106	17'4	42	9'3	0'50	0
L.R.G.	125	36	36	8'3	0'46	30
B.R.M.	165	73	27	10'3	0'82	28
M.T.P.M.	107	11	35	10'5	0'77	26
J.N.F.C.	123	17	41	17'2	1'04	41
J.H.O.	106	10'9	33	9'5	0'35	42
J.C.S.A.	110	9	37	8'5	0'46	41
F.J.R.G.	134	23'2	39	10	0'42	29
M.N.P.	104	8'3	25	12'8	0'81	30

desde el 6º mes.

Los pacientes practicaron autoanálisis con la misma frecuencia que en evoluciones anteriores. 3 de / los 9 pacientes (33%) tuvieron episodios leves de hipoglu-cemia; 1 paciente tuvo un episodio de coma hipoglucémico/ por error en la administración de la dosis de insulina, / necesitando ingreso hospitalario. Ningún paciente experi-mentó hiperglucemia y/o cetosis.

#### E) Evolución a los 24 meses.

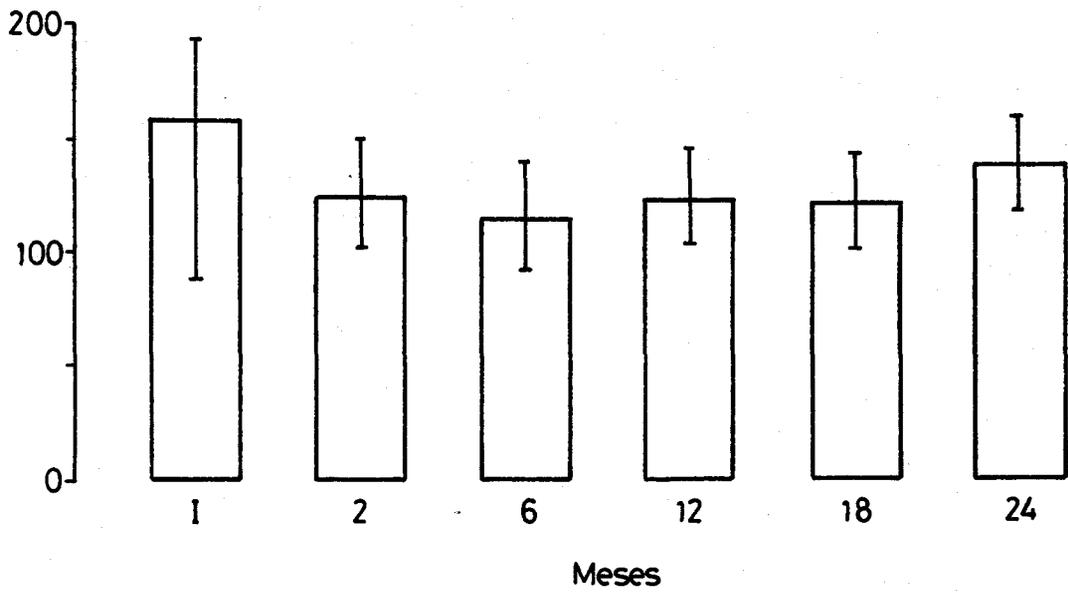
De los 10 pacientes incluidos inicialmente en este grupo, solo 8 tienen completo el estudio a los 24 meses de terapia insulínica intensificada.

Como podemos comprobar en las Figuras 13 y 14, no se detectan cambios significativos en los paráme--tros referentes al control glucémico, (MBG, Valor M, MODD y HbA1c) con respecto a las evoluciones anteriores. Se // observa a los 24 meses de seguimiento, un discreto incre-mento en el MBG, Valor M y MODD; sin embargo la HbA1c se/ mantiene estable, permaneciendo en torno al 10%.

En la Tabla XII podemos observar la evolu-ción individualizada de los distintos parámetros estudia-dos en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo/ referidos a los 24 meses de terapia insulínica intensifi-cada. En cuanto al número de remisiones, solo el paciente 6 permanece en remisión parcial (12%), los demás pacien--tes que lo estaban a los 18 meses tienen unos requerimien-tos insulínicos superiores a 0'50 UI/kg. de peso, a los / 24 meses de terapia insulínica intensificada.

Los requerimientos insulínicos se mantie--nen similares a los observados durante estos 24 meses de/ terapia intensificada; si bien son algo menores a los ob-servados a los 18 meses; aunque no llegan a alcanzar lími

M B G mg/dl



Valor M

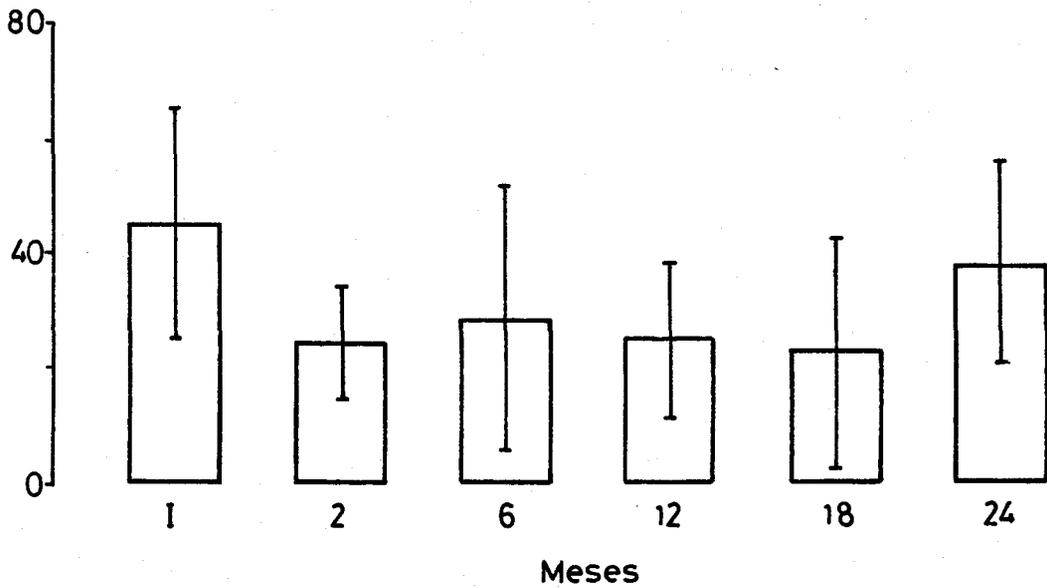
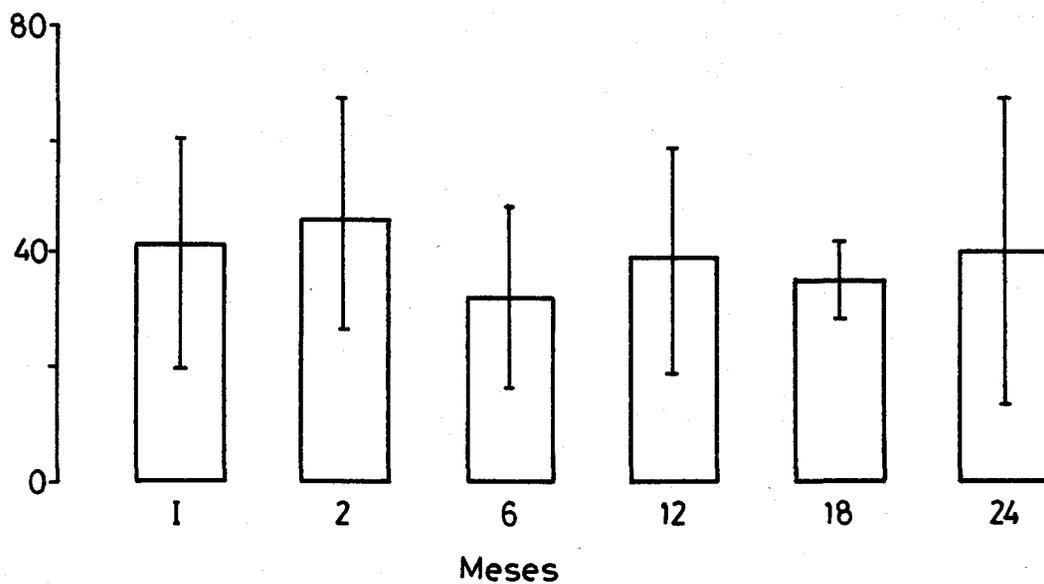


FIGURA 13. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

MODD mg/dl



Hb A1c %

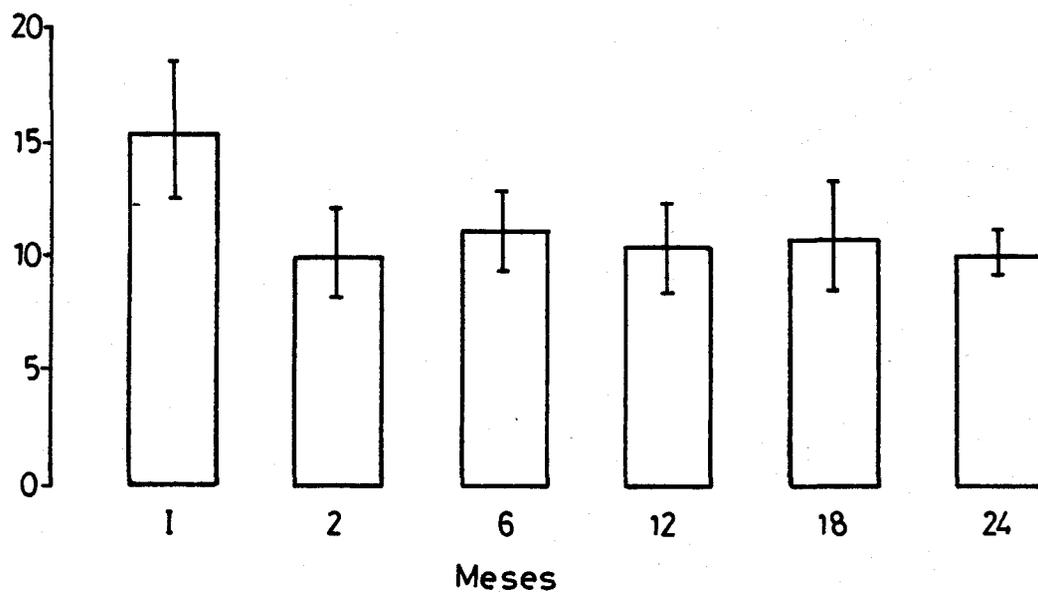


FIGURA 14. Parámetros de control glucémico (GRUPO I).

TABLA XII. EVOLUCION A LOS 24 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO I.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	%IC
P.J.R.D.	141	30	53	10'2	0'58	5
L.R.G.	129	43	76	8	0'54	30
B.R.M.	182	63	78	11'7	0'80	6
M.T.P.M.	121	12	22	10'1	0'79	29
J.N.F.C.	121	7	11	9'9	0'90	41
J.N.O.	127	17	25	8'6	0'43	47
J.C.S.A.	160	40	49	11'4	0'51	40
F.J.R.G.	123	13	32	10'3	0'54	29

tes de significación estadística ( $0'63 \pm 0'15$  UI/kg. de / peso). El promedio diario de dosis de insulina fué de 1'87 dosis/día, similar a la observada en estos 24 meses de terapia insulínica intensificada. En cuanto al porcentaje / de insulina cristalizada, respecto a la dosis total, fué/ de 28%, porcentaje algo menor al de evoluciones anterio--res, ya que todos se situaban por encima de 30%.

Los pacientes practicaban autoanálisis de/ glucemia con una frecuencia de 1 perfil glucémico de 6 // puntos a la semana.

6 de los 8 pacientes que completan el grupo I a los 24 meses de evolución (75%), tuvieron episo--//dios leves de hipoglucemia sin llegar a precisar asistencia hospitalaria. Ningún paciente experimentó hipergluce--mia y/o cetosis.

Respecto a la evolución pondero-estatural/ al completar los 24 meses de terapia insulínica intensifi--cada, todos los pacientes de este grupo que estaban en fa--se de crecimiento (70%) se situaban, al igual que en la / situación inicial, entre los percentiles 10 y 90 de peso/ y talla para su edad cronológica.



5.- EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO II CON TERAPIA INSULINICA INTENSIFICADA (BI = 90 mg/dl.).

A) Evolución a los 2 meses.

6 de los 9 pacientes que integran este grupo no se han realizado perfiles glucémicos en la fase previa a la conexión a Biostator, por tanto para valorar el control glucémico de la situación inicial solo podremos / considerar la HbA1c; si bien podremos hacer un estudio // comparativo de estos parámetros en las evoluciones posteriores, ya que la mayoría de los pacientes iniciaron la / práctica del autoanálisis al instaurar la terapia insulínica intensificada.

En la Figura 15 está representada la evolución a los 2 meses del MBG, Valor M y MODD. También se incluye la evolución de la HbA1c, pudiendo observar a los 2 meses una reducción estadísticamente significativa de la / misma ( $p < 0'01$ ), dicha reducción indica una evolución favorable del control glucémico de este grupo de pacientes.

En la Figura 16 se representa la evolución de la reserva pancreática, valorada mediante la determinación del péptido C basal y la respuesta tras el desayuno / de prueba considerada tiempo a tiempo y por otra parte, / el  $\Sigma$  de dicha respuesta. Se detecta un incremento a los 2 meses de tratamiento, sobre todo en el  $\Sigma$  de la respuesta / al desayuno, aunque no llega a alcanzar los límites de // significación estadística, debido quizás a las desviaciones standars observadas.

Los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario se representan en la Figura 17. En cuanto al número de receptores a los 2 meses se observa un //

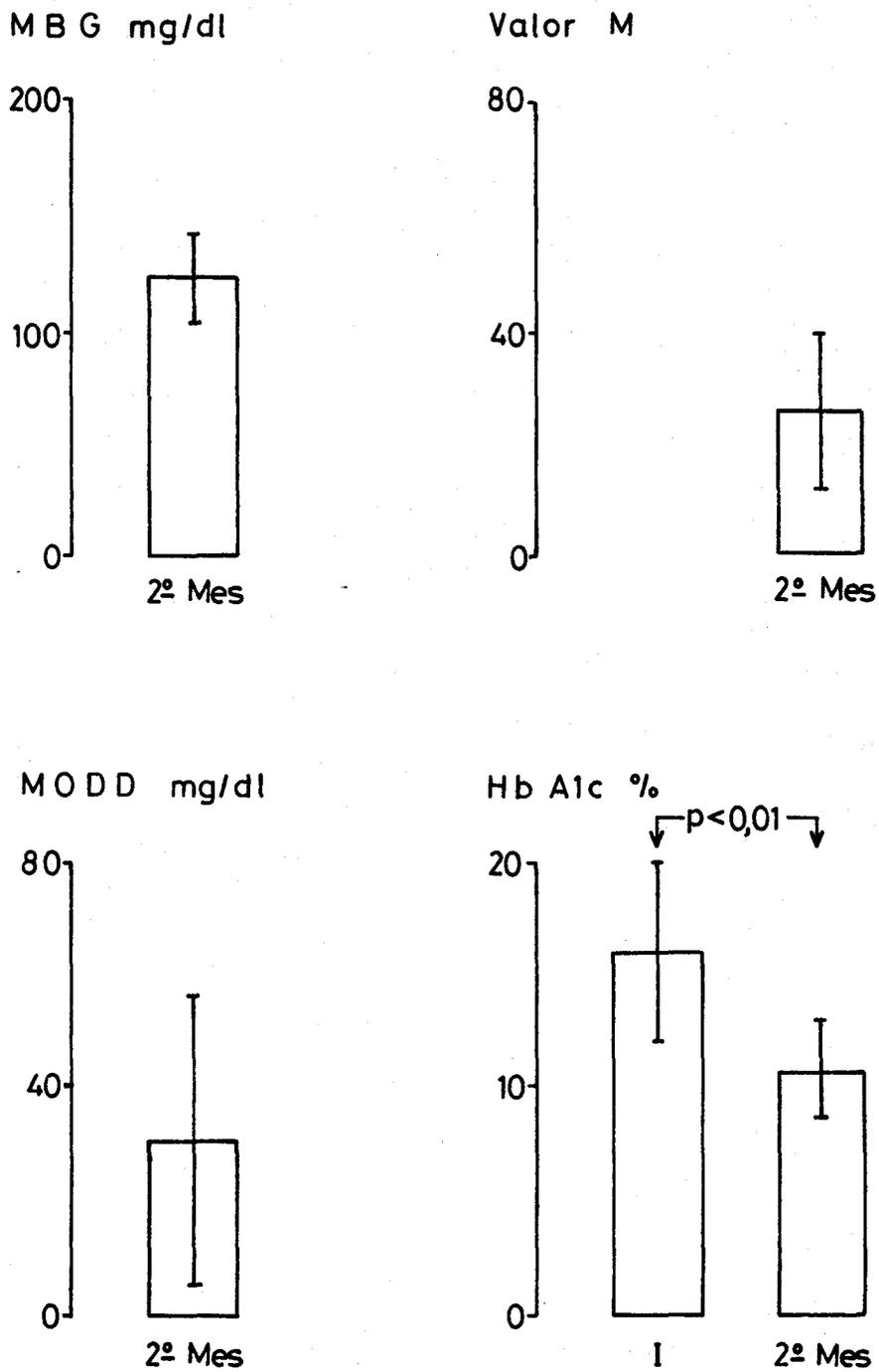


FIGURA 15. Parámetros de control glucémico. Situación inicial y 2º mes de terapia intensificada (GRUPO II).

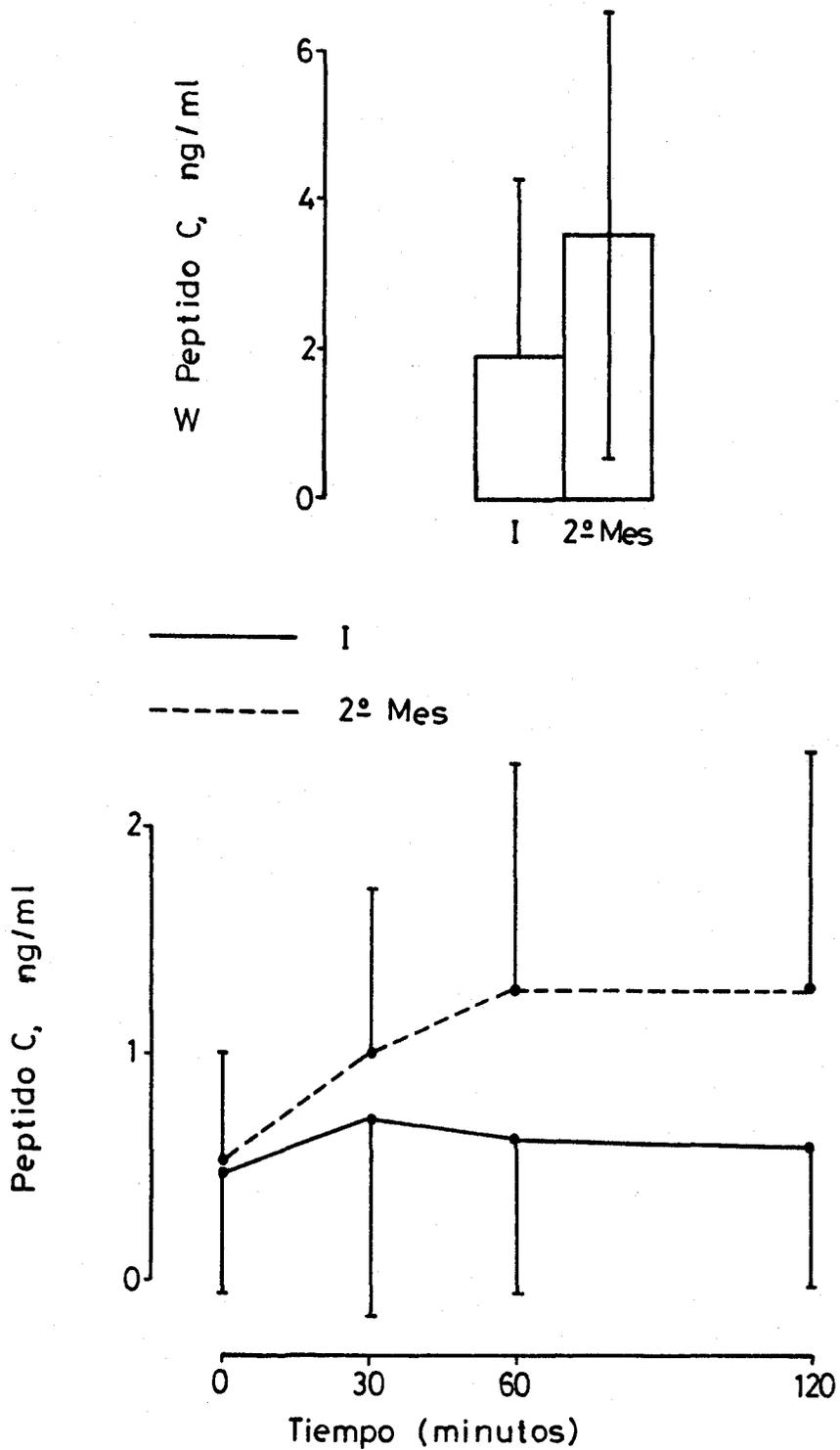


FIGURA 16. Cinética de secreción de peptido C. Situación inicial y 2º mes de terapia intensificada (GRUPO II).

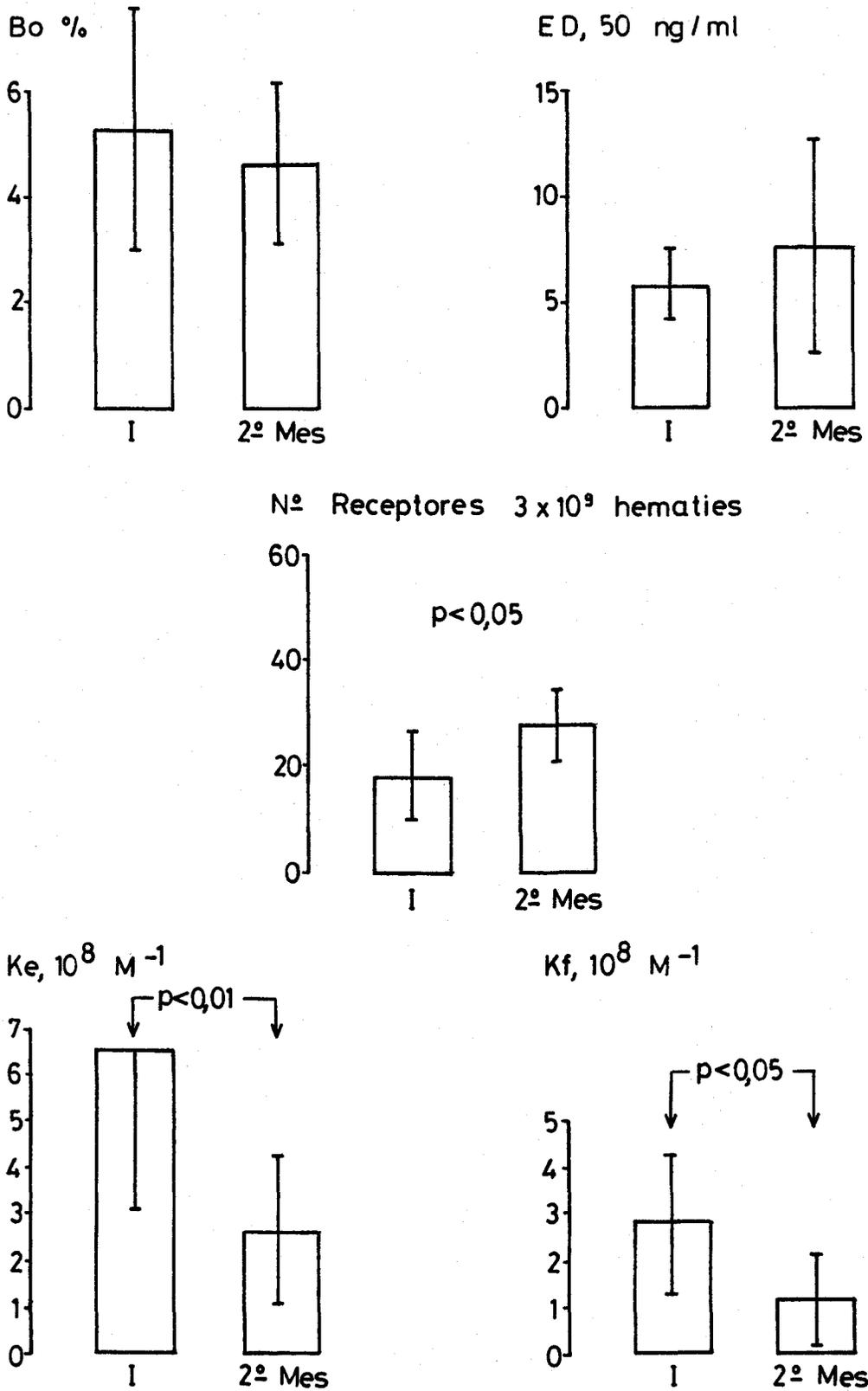


FIGURA 17. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo II).

aumento estadísticamente significativo ( $p < 0'05$ ) con respecto a la situación inicial. Se detecta una disminución/estadísticamente significativa a los 2 meses en el Ke / / ( $p < 0'01$ ) y Kf ( $p < 0'05$ ). No se observan cambios significativos en el Bo ni en el ED-50.

Al comparar la cantidad de insulina (UI/kg de peso) derivada de la conexión a Biostator y los requerimientos insulínicos a los 2 meses, observamos una correlación lineal positiva estadísticamente significativa / / ( $r = 0'8331$ ,  $p < 0'05$ ,  $n = 7$ ), (Figura 18).

En la Tabla XIII podemos observar la evolución de los parámetros estudiados a los 2 meses en este / grupo de pacientes, considerando los referentes al control glucémico y los requerimientos insulínicos, podemos considerar que el paciente 8 está en remisión parcial (requerimientos insulínicos  $\leq 0'50$  UI/kg. de peso, HbA1c  $\leq 10\%$  y euglucemia). Ello supone un 11% de los pacientes incluidos en este grupo.

Excepto un paciente, el 6 (Tabla XIII), todos los demás practicaron autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana. El promedio diario de nº de dosis de insulina fué / de 1'8 dosis/día, promedio superior al de la fase previa/ a la terapia intensificada (1'1 dosis/día) y el % de insulina cristalizada que recibieron respecto a la dosis total, fué del 41'2%; valor también claramente superior al/ de la fase previa, ya que en esta los pacientes estaban / solo tratados con insulina de acción intermedia, salvo un paciente que estaba a pauta de insulina cristalizada.

Respecto a la frecuencia de hipoglucemias, ningún paciente refirió síntomas en la fase previa a la / terapia intensificada, durante los dos meses de terapia / intensificada: 4 de los 9 pacientes (44%) que integran este grupo, tuvieron ligeras hipoglucemias que cedían al to-

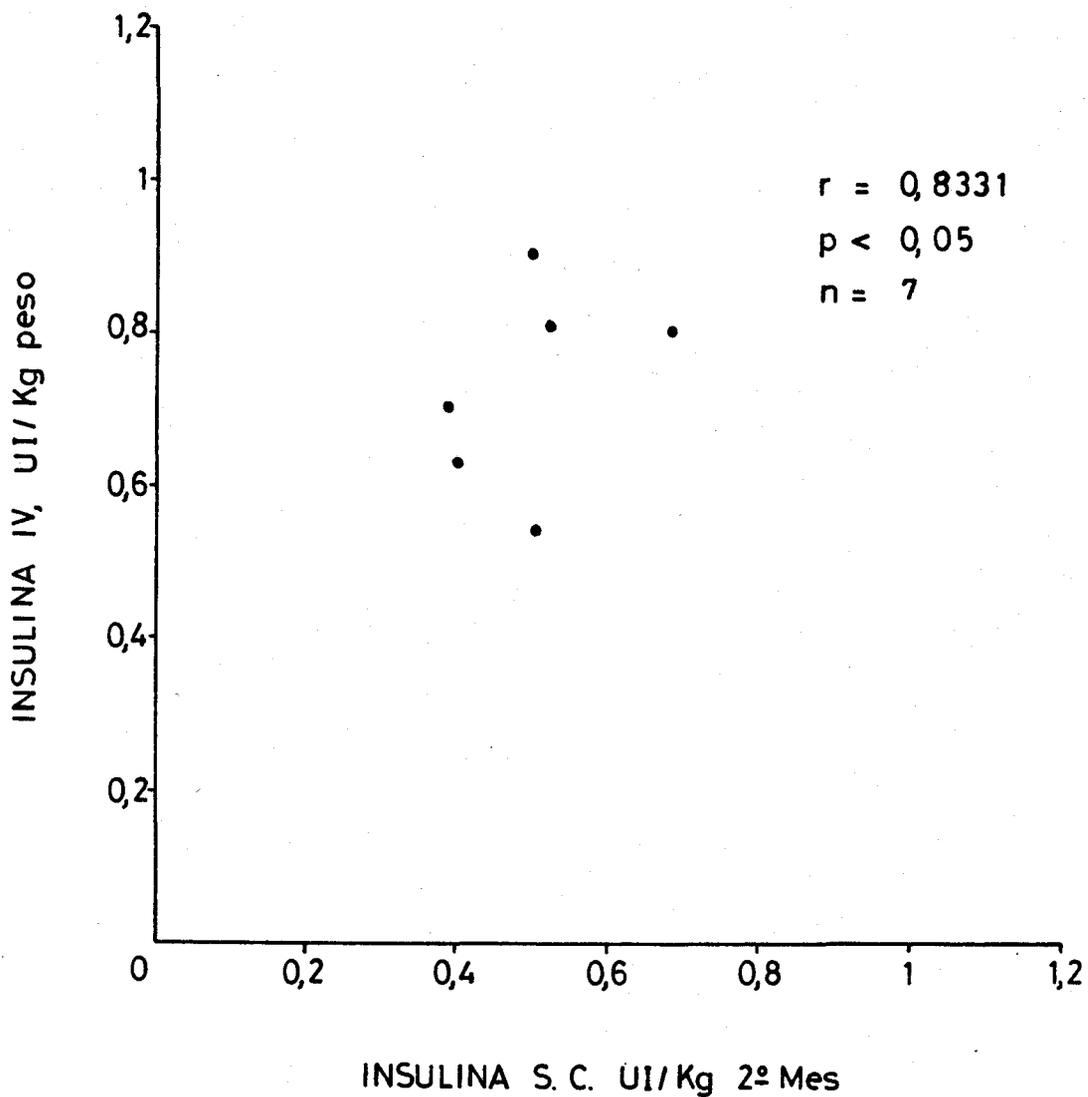


FIGURA 18. Correlación entre los requerimientos insulínicos via i.v. (Biostator) y los requerimientos insulínicos via s.c. al 2º mes de terapia intensificada (GRUPO II).

TABLA XIII. EVOLUCION A LOS 2 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	$\Sigma$ PEP.C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/ml	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
R.S.P.	-	-	-	11,4	1	4,8	5,47	6	18	0,39	61	2
M.R.G.	120	21	-	6,9	0	0,95	3,94	6	24	0,69	77	3
C.P.D.	135	31	-	11	1,3	6,1	5,03	9,5	24	0,81	45	2
J.F.V.T.	110	13,8	-	8,2	0,31	9,71	-	-	20	0,95	32	2
J.J.M.R.	134	46	33	10,5	0,6	2,4	2,85	5	28	0,51	28	2
A.C.	-	-	-	12,1	1	3,4	4,18	19	34	0,52	0	1
P.L.	141	46	63	10,7	0,1	2	3,5	5	25	0,40	28	1
P.A.V.	105	11	24	8,7	0,05	1,9	8,34	1	31	0,50	20	1
M.L.R.P.	64	11,8	20	13,3	0,3	0,1	14,18	11	36	0,67	80	3

mar algún alimento. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en este período.

B) Evolución a los 6 meses.

En la Figura 19 está representada la evolución de los parámetros indicadores del control glucémico. A los 6 meses se observan valores discretamente inferiores a los detectados a los 2 meses, sin llegar a alcanzar los límites de significación estadística. Esto indica que los pacientes mantienen un control glucémico favorable.

En la Figura 20 se representa la evolución de la reserva pancreática, valorada mediante la determinación del péptido C basal y tras el desayuno de prueba; hemos considerado por una parte la respuesta al desayuno // tiempo a tiempo y por otra el  $\Sigma$  de dicha respuesta. Se detecta un incremento en la respuesta al desayuno a los 6 / meses de terapia insulínica intensificada siendo similares los valores del péptido C basal; este incremento no / llega a alcanzar los límites de significación estadística, debido quizás a las desviaciones standars observadas.

Los estudios de interacción insulina-receptor eritrocitario (Figura 21) no demuestran cambios significativos al comparar la situación inicial y el 2º mes // con el 6º mes de terapia insulínica intensificada.

En la Tabla XIV podemos observar la evolución individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo, referidos a los 6 meses de terapia insulínica intensificada. En base a los datos referentes al control glucémico y a los requerimientos insulínicos podemos considerar que / los pacientes 1, 4 y 8 están en remisión parcial. Ello supone el 33% de los pacientes incluidos en este grupo. El / paciente 8 ya estaba en remisión a los 2 meses de trata--

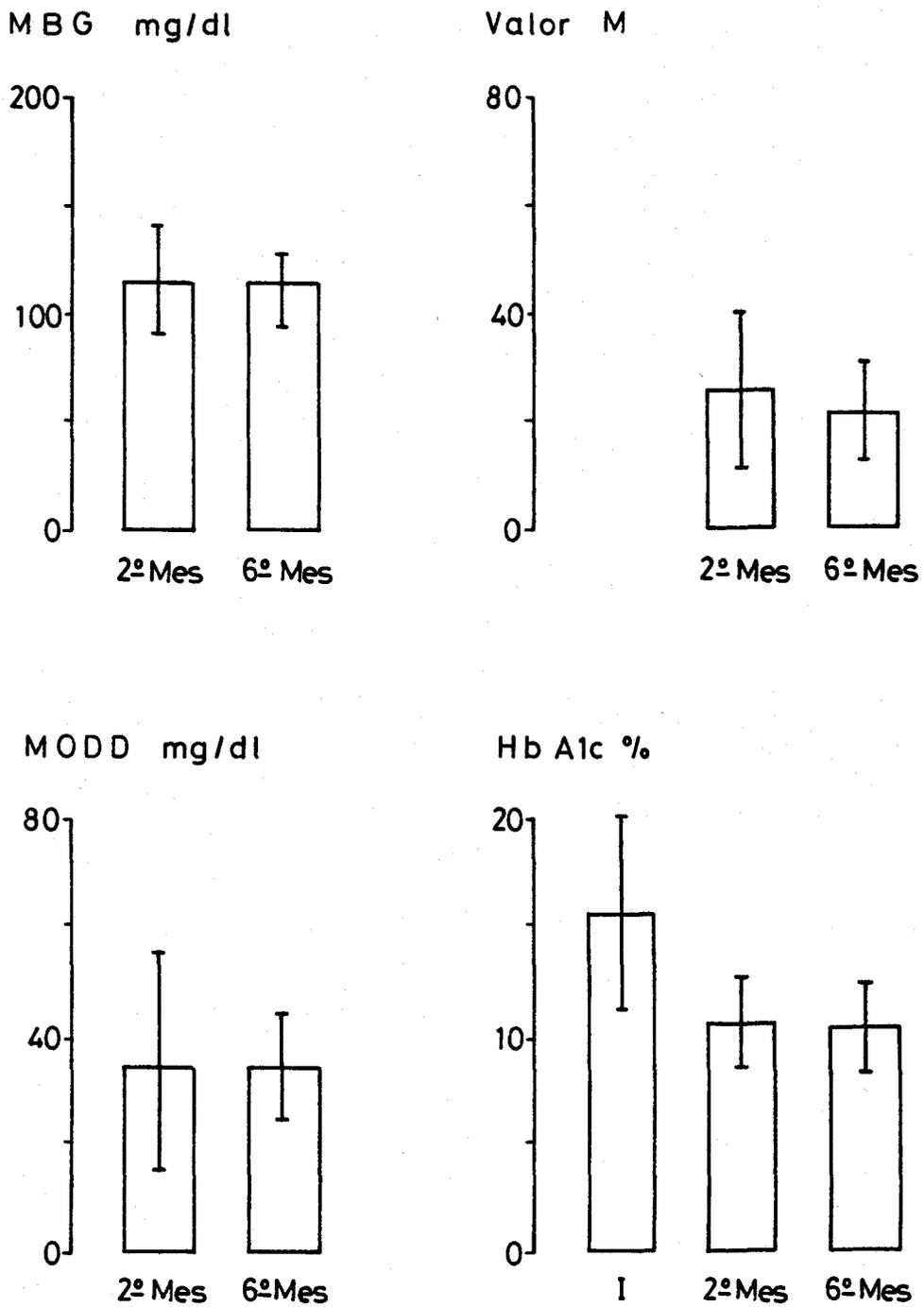


FIGURA 19. Parámetros de control glucémico. Situación inicial, 2º y 6º mes de evolución (GRUPO II).

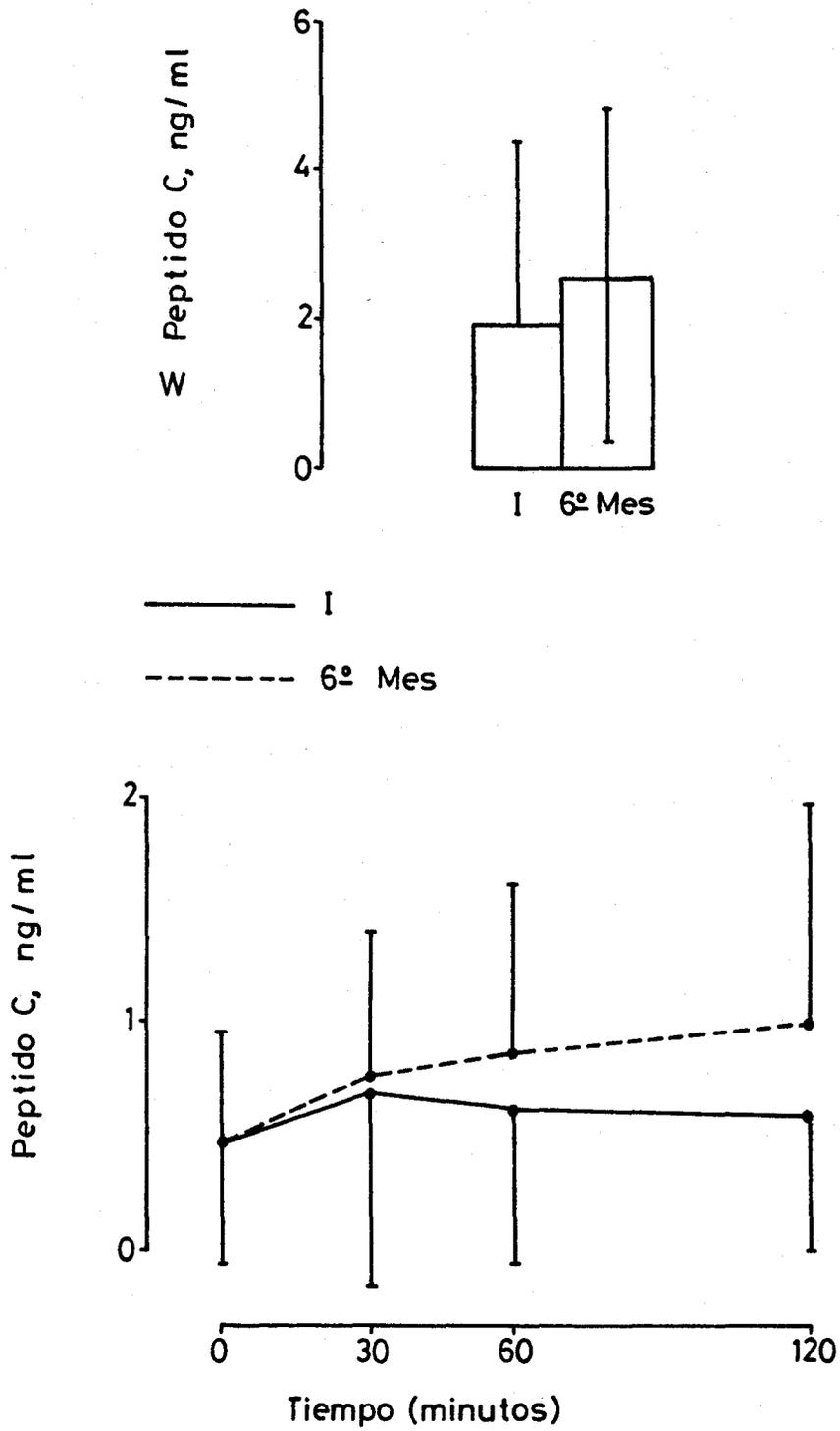


FIGURA 20. Cinética de secreción de peptido C o situación inicial y 6º mes de terapia intensificada (GRUPO II).

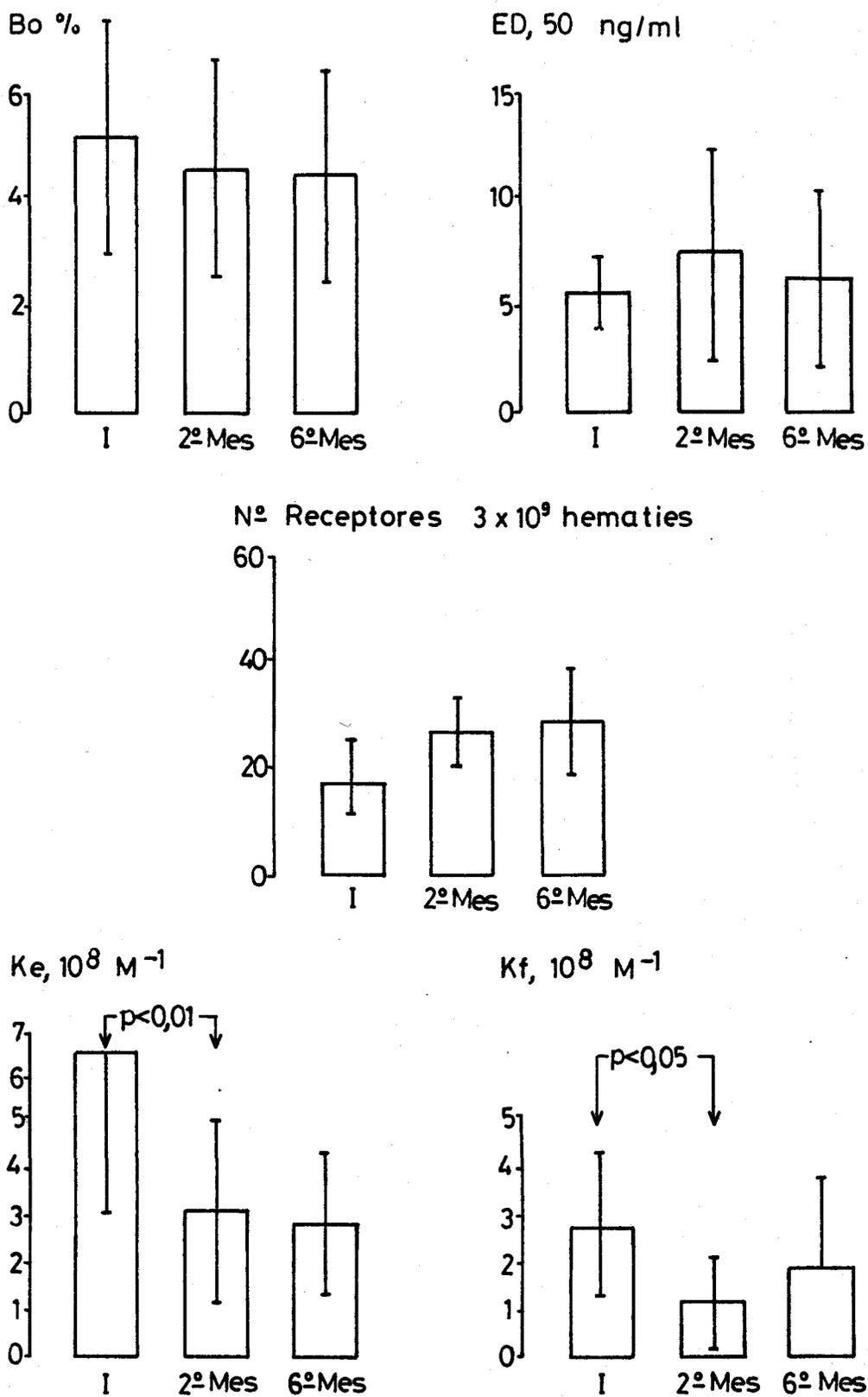


FIGURA 21. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo II).

TABLA XIV. EVOLUCION A LOS 6 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	$\Sigma$ PEP.C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/ml	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
R.S.P.	145	25	-	8,2	1,2	3,9	6,54	5	30	0,28	61	2
M.R.G.	118	12	28,3	9,5	0,25	4,2	5,69	10,5	30	0,59	49	2
C.P.D.	114	15,8	35	10,6	0,9	5	2,72	3,5	20	0,41	26	2
J.F.V.T.	83	33	46	7,9	0,27	5,83	2,66	6	9,4	0,50	28	2
J.J.M.R.	110	12	25	11,3	0	0,3	4,39	2	14	0,44	19	1
A.C.	-	-	-	13,9	1,1	3,15	1,89	14	40	0,62	18	1
P.L.	119	31	39	9,7	0,23	0,99	4,08	6,5	26	0,81	27	2
P.A.V.	105	17,7	50,2	9,8	0	0	3,54	9	36	0,50	19	1
M.L.R.P.	97	28	26	13,2	0,09	0,05	8,78	0	40	0,64	80	3

miento.

En cuanto a los requerimientos insulínicos no se detecta correlación entre la cantidad de insulina / (UI/kg. de peso) derivada de la conexión a Biostator y // los requerimientos insulínicos a los 6 meses de terapia / insulínica intensificada; correlación que sí existía a // los 2 meses. Estos requerimientos disminuyen con respecto a los de los 2 meses. Respecto al número de dosis de insulina el promedio diario fué de 1'7 dosis/día, valor similar al observado a los 2 meses y claramente superior al / que tenían en la fase previa a la terapia insulínica intensificada. El porcentaje de insulina cristalizada respecto a la dosis total que recibían los pacientes fué del 36'3%, valor discretamente inferior al observado a los 2/ meses y claramente superior al inicial.

Excepto un paciente, el 6 (Tabla XIV) todos los demás practicaron autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana.

8 de los 9 pacientes (88%) tuvieron síntomas de hipoglucemia que cedieron al tomar algún alimento, no precisando en ningún caso ingreso hospitalario. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis.

### C) Evolución a los 12 meses.

En las Figuras 22 y 23 se representa la // evolución de los parámetros indicadores del control glucémico. No se detectan cambios significativos en ninguno de estos parámetros (MBG, Valor M, MODD y HbA1c) respecto a/ los 6 meses de tratamiento, si bien hay una tendencia ascendente del MODD y HbA1c.

En la Tabla XV podemos observar la evolución individualizada de los distintos parámetros estudia-

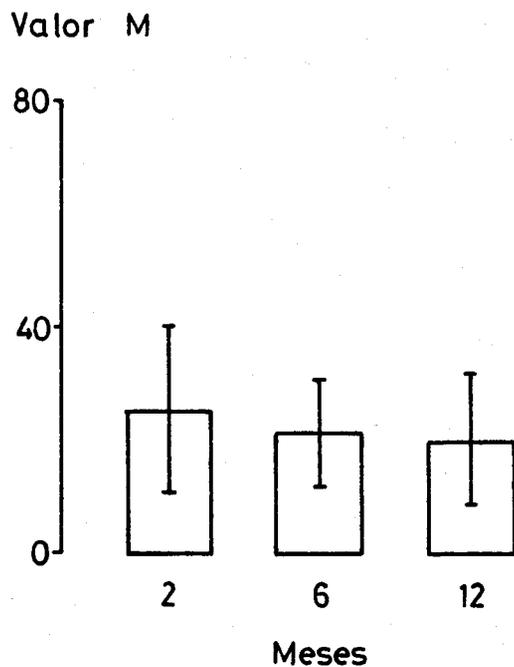
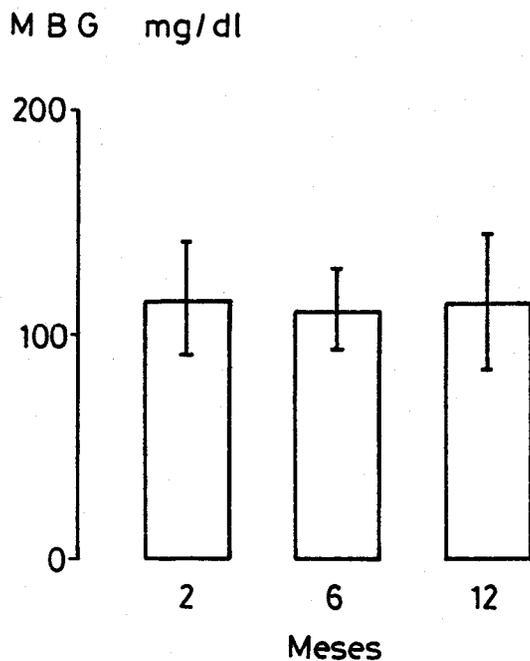


FIGURA 22. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

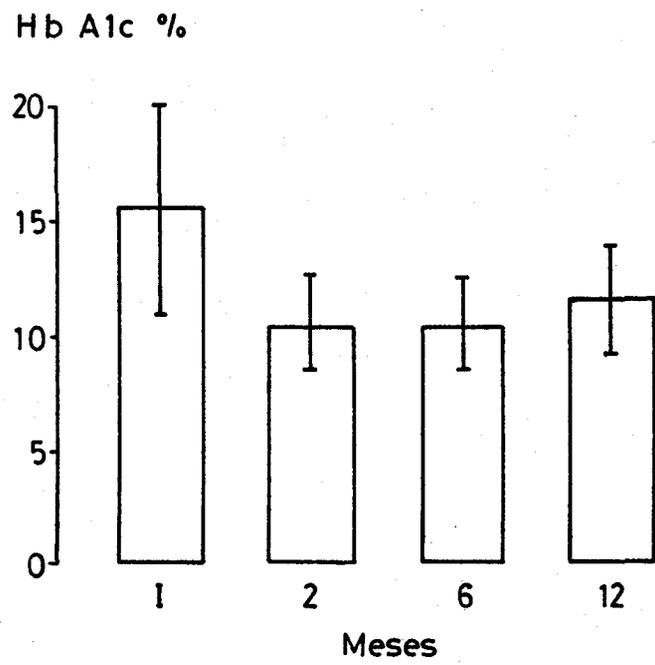
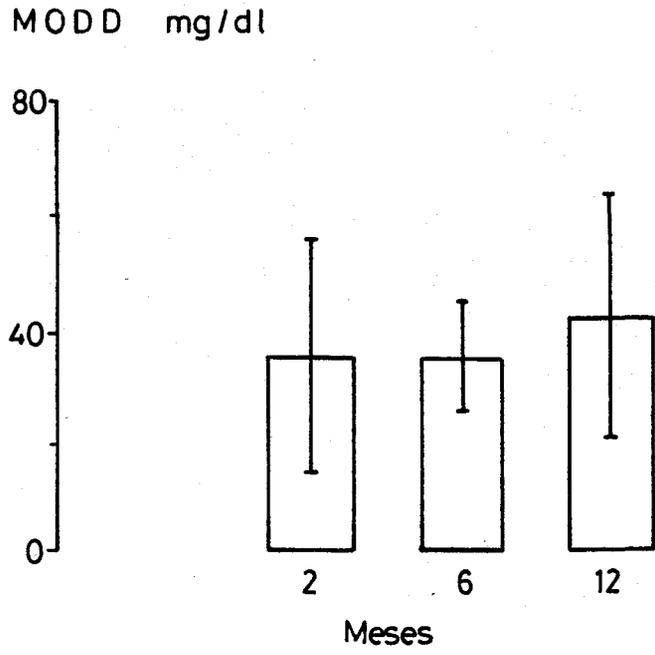


FIGURA 23. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

TABLA XV. EVOLUCION A LOS 12 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
R.S.P.	180	44	-	9'3	0'43	33
M.R.G.	95	7'4	26'1	8	0'56	40
C.P.D.	136	18'7	20'9	15'5	0'52	27
J.F.U.T.	106	18'3	56'2	9'4	0'39	38
J.J.M.R.	109	18'3	17'9	11'3	0'52	17
A.C.	109	27'4	49'9	13	0'77	24
P.L.	89	8'8	89'4	11'7	0'86	27
P.A.V.	109	25	47'1	10	0'82	30
M.L.R.P.	91	3'8	28'7	13'8	0'61	81



dos en cada uno de los pacientes, referidos a los 12 meses de terapia insulínica intensificada. Considerando los parámetros referentes al control glucémico y los requerimientos insulínicos podemos observar, que el paciente 4 / está en remisión parcial; ello supone el 11% de los pa-// cientes incluidos en este grupo. Este paciente ya estaba / en remisión al 6º mes de tratamiento. El paciente 1 que / estaba en remisión a los 6 meses sigue con requerimientos insulínicos  $< 0'50$  UI/kg. de peso, pero el control glucémico es deficiente (MBG = 180 mg/dl. y Valor M = 44) y el paciente 8 que estaba en remisión parcial desde los 2 meses tiene a los 12 meses de terapia insulínica optimizada unos requerimientos insulínicos elevados ( $0'82$  UI/kg. de peso), aunque el control glucémico es aceptable.

No se detecta correlación entre la cantidad de insulina (UI/kg. de peso) derivada de la conexión / a Biostator y los requerimientos insulínicos al año de te rapia insulínica intensificada, estos requerimientos / / / ( $0'60 \pm 0'17$  UI/kg. de peso) son similares a los detectados a los 2 meses y discretamente superiores a los observados a los 6 meses. Respecto al número de dosis de insulina el promedio diario fué de 1'8 dosis/día, valor similar al de evoluciones anteriores. El porcentaje de insulina cristalizada respecto a la dosis total que recibían // los pacientes fué del 35%, valor similar al observado a / los 6 meses.

Todos los pacientes practicaron autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana.

Todos los pacientes tuvieron ligeras hipoglucemias, generalmente antes del almuerzo, que cedieron / altomar algún alimento, no precisando en ningún caso ingreso hospitalario. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis.

D) Evolución a los 18 meses.

En las Figuras 24 y 25 se representa la // evolución de los parámetros indicadores del control glucémico. Con respecto al MBG, Valor M y MODD no se detectan/ cambios significativos en relación a los valores observados a los 2, 6 y 12 meses, comparandolo con los valores a los 12 meses de terapia insulínica intensificada se observa un discreto descenso de estos parámetros.

Respecto a la HbA1c (Figura 25) se observa un progresivo incremento desde los 6 a los 18 meses, si / bien la diferencia tampoco es estadísticamente significativa.

En la Tabla XVI, se indica la evolución in dividualizada de los diversos parámetros estudiados a los 18 meses de terapia insulínica intensificada. En base a / los parámetros referentes al control glucémico y a los re querimientos insulínicos solo podemos considerar al pa-// ciente 1 en fase de remisión parcial.

Tampoco se detecta correlación entre la // cantidad de insulina (UI/kg. de peso) derivada de la co-- nexión a Biostator y los requerimientos insulínicos a los 18 meses de terapia insulínica intensificada; estos reque rimientos se mantienen similares a los detectados a los / 12 meses de tratamiento ( $0'61 \pm 0'12$  UI/kg. de peso). Con respecto al nº de dosis de insulina el promedio diario // fué de 2'1 dosis/día, valor discretamente superior al observado a los 2, 6 y 12 meses de tratamiento y similar al derivado de la conexión a Biostator. El porcentaje de in sulina cristalizada respecto a la dosis total que reci-// bían los pacientes fué del 31%, valor discretamente infe rior al observado a los 12 meses de terapia insulínica in tensificada.

Todos los pacientes de este grupo practica

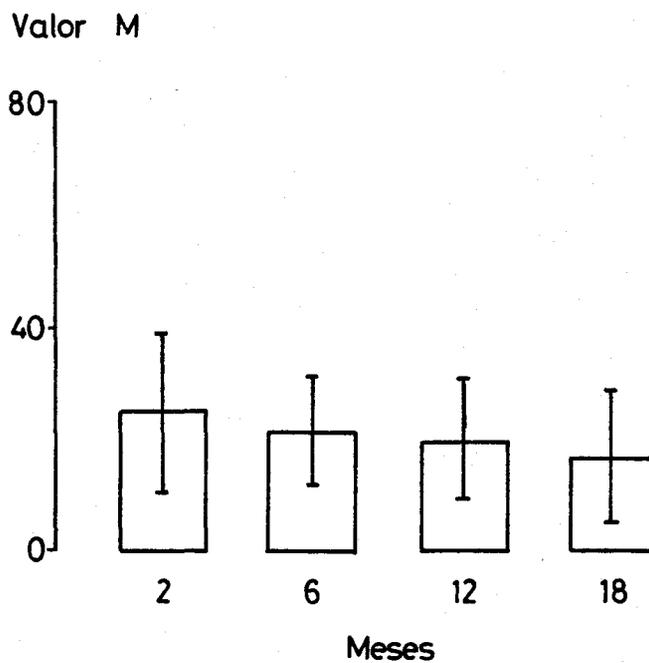
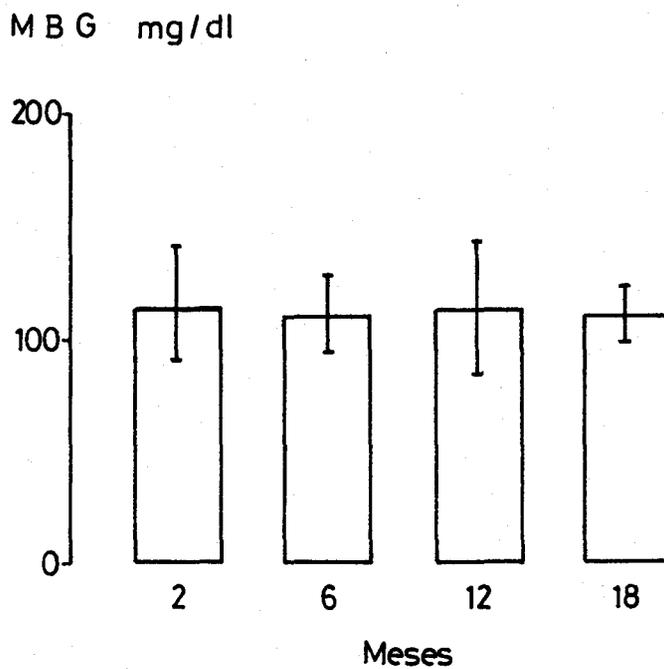
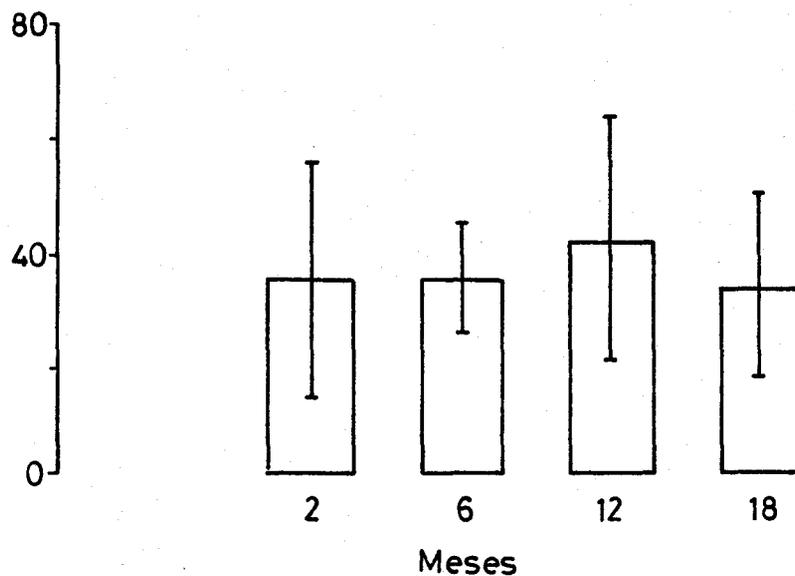


FIGURA 24. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

MODD mg/dl



Hb A1c %

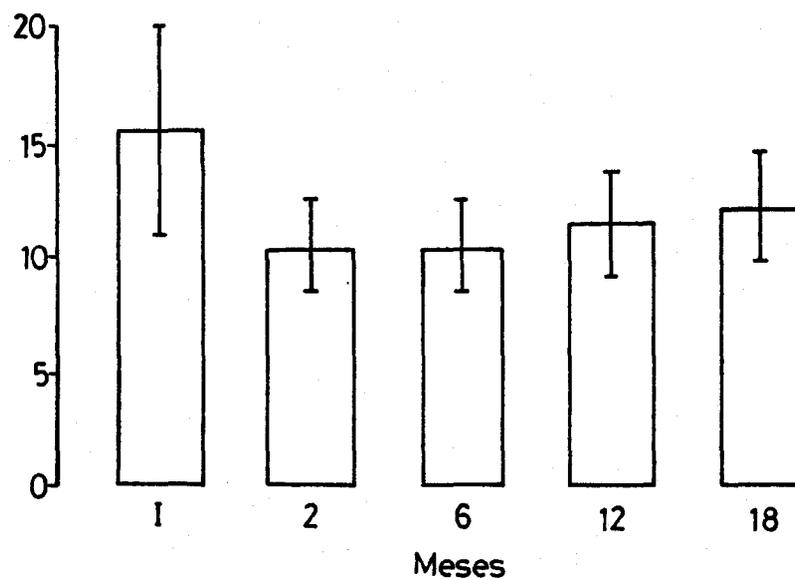


FIGURA 25. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

TABLA XVI. EVOLUCION A LOS 18 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
R.S.P.	120	28'5	46	10	0'46	30
M.R.G.	100	7'1	21	8'4	0'54	40
C.P.D.	113	10'7	17'3	15	0'68	20
J.F.V.T.	129	14'7	66'8	12'6	0'57	39
J.J.M.R.	103	29	33'7	13'1	0'58	22
A.C.	116	18'6	42'5	10'9	0'75	14
P.L.	102	6'2	26'1	8'9	0'85	20
P.A.V.	129	36'2	43'2	13'5	0'55	21
M.L.R.P.	91	1'2	16'3	16'9	0'53	81

ron autoanálisis de glucemia, realizándose un perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana.

Ligeras hipoglucemias fueron referidas por 6 (66%) de los 9 pacientes de este grupo, 1 de ellos tuvo un ingreso por coma hipoglucémico debido a una disminu-//ción en la ingesta; un paciente (11%) tuvo 2 episodios de neuroglucopenia, no refiriendo síntomas de hipoglucemia a pesar de tener controles glucémicos  $< 40$  mg/100 ml., esto fué comprobado mediante conexión a Biostator. Ningún pa-//ciente experimentó hiperglucemia o cetosis severa en este período.

#### E) Evolución a los 24 meses.

En las Figuras 26 y 27 se representa la // evolución de los parámetros indicadores del control glucé//mico. A los 24 meses de seguimiento, no se detectan cam-//bios significativos en ninguno de dichos parámetros, en / relación a los valores observados a los 2, 6, 12 y 18 meses de terapia insulínica intensificada. Sin embargo se / observa un progresivo descenso del Valor M y un incremen-//to progresivo en las cifras de la HbA1c, desde los 2 has-//ta los 24 meses. No obstante la HbA1c no llega a alcanzar las cifras detectadas en la situación previa a la conexión a Biostator.

En la Tabla XVII podemos observar la evolu//ción individualizada de los diversos parámetros estudia-//dos a los 24 meses de terapia insulínica intensificada. / En base a los datos derivados del control glucémico y a / los requerimientos insulínicos, tan solo el paciente 1 de la citada Tabla puede considerarse que se encuentra en fa//se de remisión parcial.

A los 24 meses de evolución tampoco se de-//tecta correlación entre la cantidad de insulina (UI/kg. /

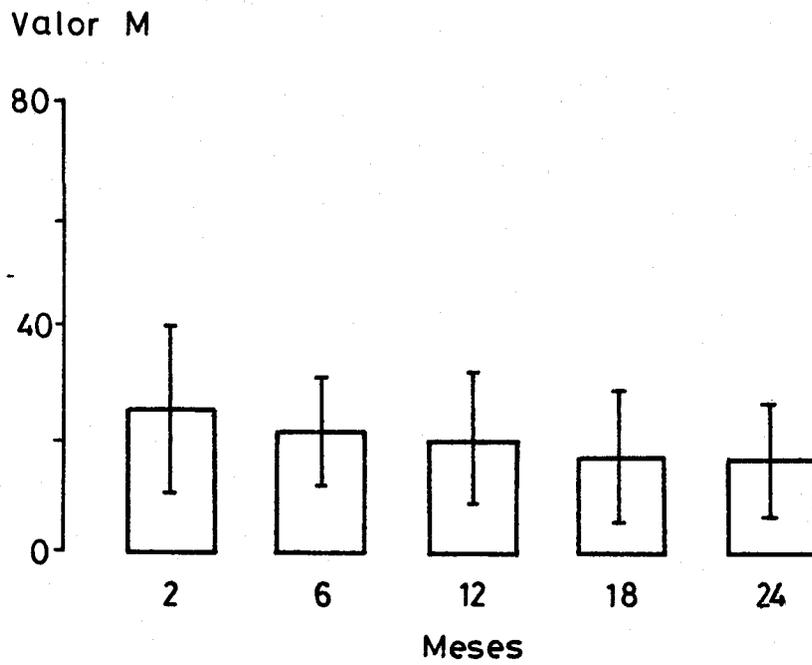
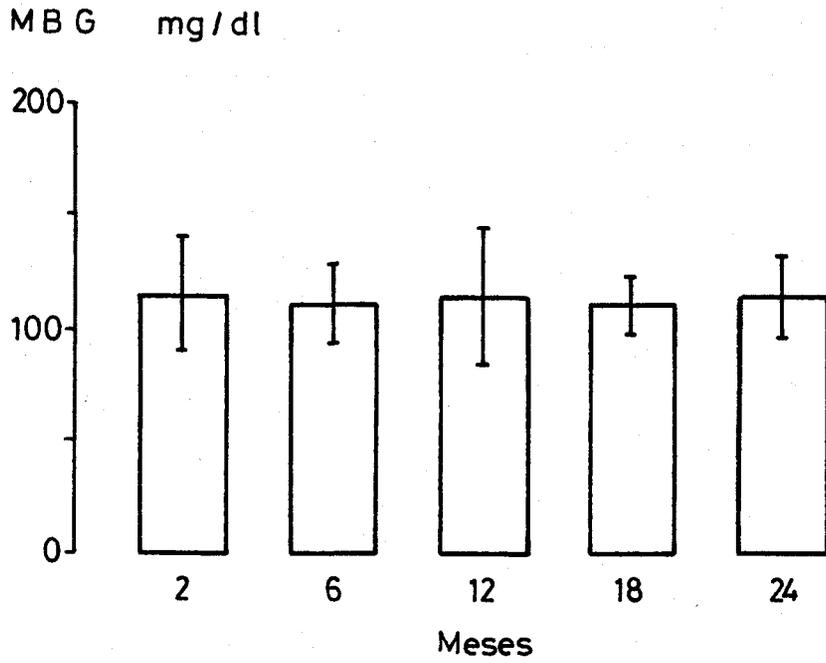


FIGURA 26. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

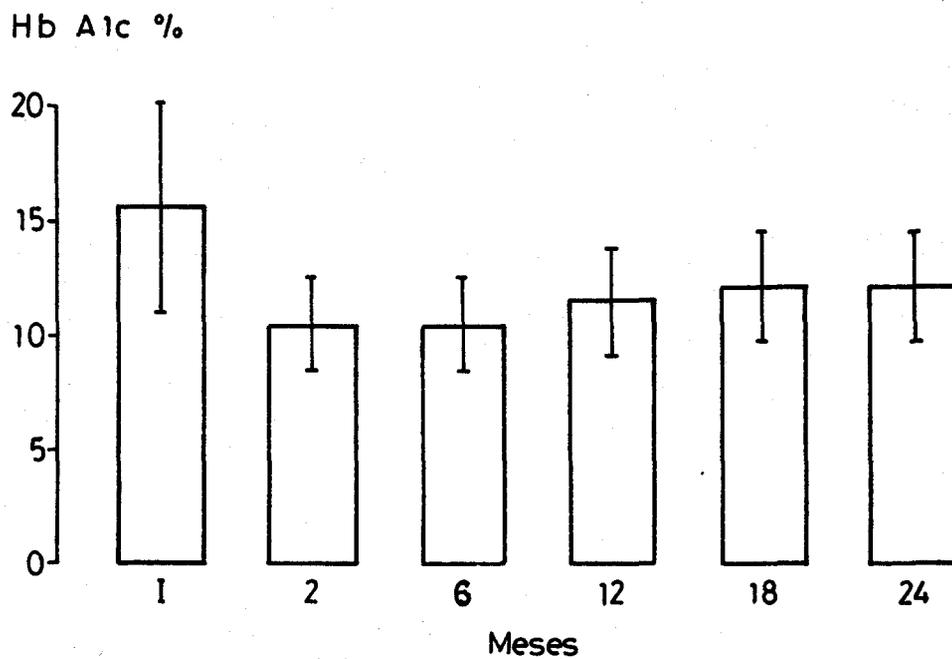
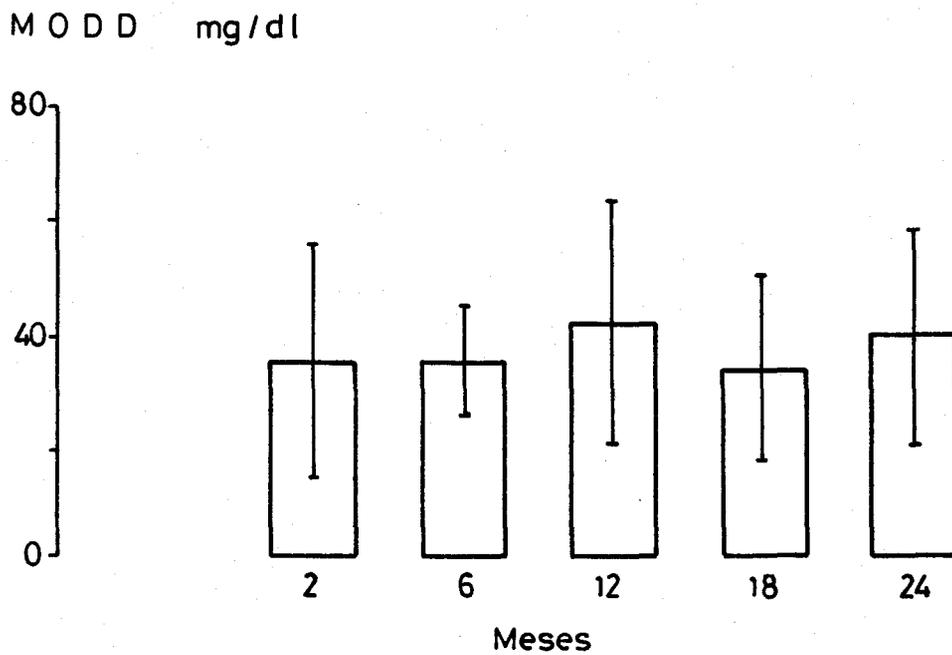


FIGURA 27. Parámetros de control glucémico (GRUPO II).

TABLA XVII. EVOLUCION A LOS 24 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO II.

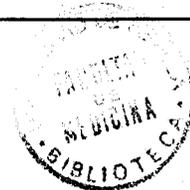
	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
R.S.P.	128	19'3	31'5	9'6	0'46	27
M.R.G.	113	13'6	35'9	7'8	0'52	42
C.P.D.	113	5'7	17'9	17'2	0'61	20
J.F.V.T.	124	21'9	64'9	12	0'75	33
J.J.M.R.	147	34'9	60'2	11'8	0'63	18
A.C.	95	14'3	48'4	11'5	0'70	10
P.L.	-	-	-	9'8	0'92	16
P.A.V.	124	19'7	31'6	10'3	0'68	33
M.L.R.P.	89	1'9	13'4	10'9	0'53	69

de peso), siendo similares a los derivados de la conexión/ a Biostator ( $0'64 \pm 0'22$  UI/kg. de peso). Con respecto al nº de dosis de insulina el promedio diario fué de 2'1 dosis/día, similar al observado a los 18 meses de terapia / insulínica intensificada y al observado tras la conexión/ a Biostator. El porcentaje de insulina cristalizada respecto a la dosis total que recibían los pacientes fué del 29%. Aunque no se observan diferencias significativas al compararlo con las distintas evoluciones estudiadas, existe una tendencia descendente de este porcentaje desde la terapia derivada de la conexión a Biostator (42%) al porcentaje observado a los 24 meses de terapia insulínica intensificada.

Excepto el paciente 7 todos los demás de / este grupo practicaron autoanálisis de glucemia, realizándose 1 perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana.

Ligeras hipoglucemias fueron referidas por 7 (77%) de los 9 pacientes de este grupo, el paciente 1 / tuvo 2 nuevos episodios de neuroglucopenia. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en este / período.

Respecto a la evolución pondero-estatural/ al completar los 24 meses de terapia insulínica intensificada, todos los pacientes de este grupo que estaban aún / en fase de crecimiento(66%), se situaban entre los percentiles 10 y 90 de peso y talla para su edad cronológica.



6.- EVOLUCION DE LOS PACIENTES DEL GRUPO III CON TERAPIA INSULINICA INTENSIFICADA (BI = 130 mg/dl.).

A) Evolución a los 2 meses.

En la Figura 28 se representa la evolución de los parámetros indicadores del control glucémico (MBG, Valor M, MODD y HbA1c).

Respecto a la evolución del MBG y del Valor M, no se detectan cambios significativos al comparar/ los valores observados a los 2 meses con la situación previa a la instauración de la terapia insulínica intensificada. Sin embargo se observa una reducción de ambos parámetros a los 2 meses de tratamiento.

El MODD experimenta una elevación a los 2/ meses con respecto a la situación previa, sin llegar a alcanzar los límites de significación estadística.

Se observa una reducción estadísticamente/ significativa ( $p < 0'01$ ) de las cifras de la HbA1c, esto/ junto a la reducción observada del MBG y del Valor M, traduce una evolución favorable del control glucémico a los/ 2 meses de terapia insulínica intensificada, en este grupo de pacientes.

En la Figura 29 se representa la evolución de la reserva pancreática comparando la situación previa/ con los 2 meses de terapia insulínica intensificada. Por/ una parte se representa el péptido C basal y la respuesta tras el desayuno de prueba y por otra el  $\Sigma$  de dicha res-puesta. Se detecta un incremento a los 2 meses sobre todo de la respuesta al desayuno, sin llegar a alcanzar los límites de significación estadística.

Los estudios de interacción insulina-recep

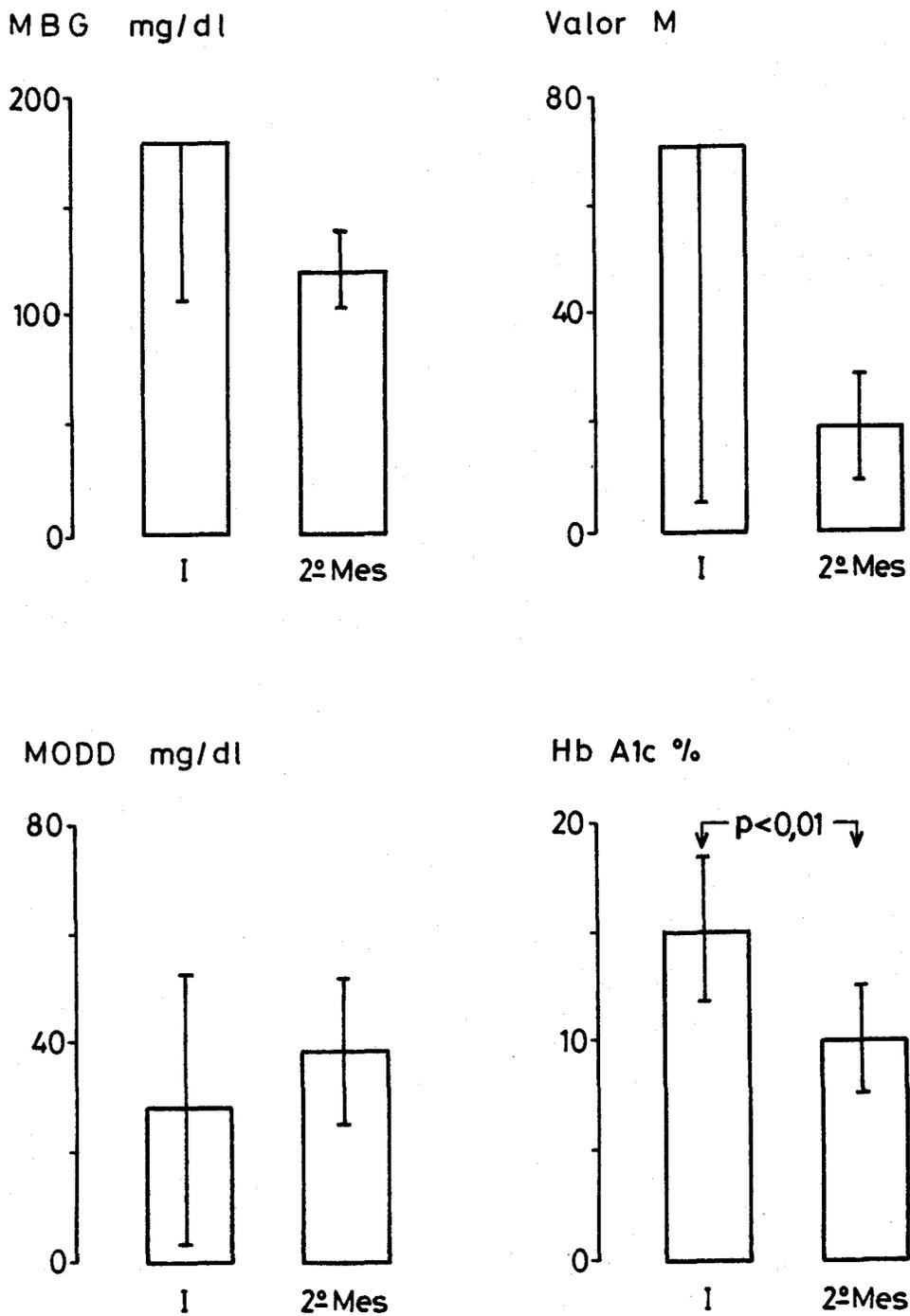


FIGURA 28. Parámetros de control glucémico. Situación inicial y 2º mes de terapia intensificada (GRUPO III).

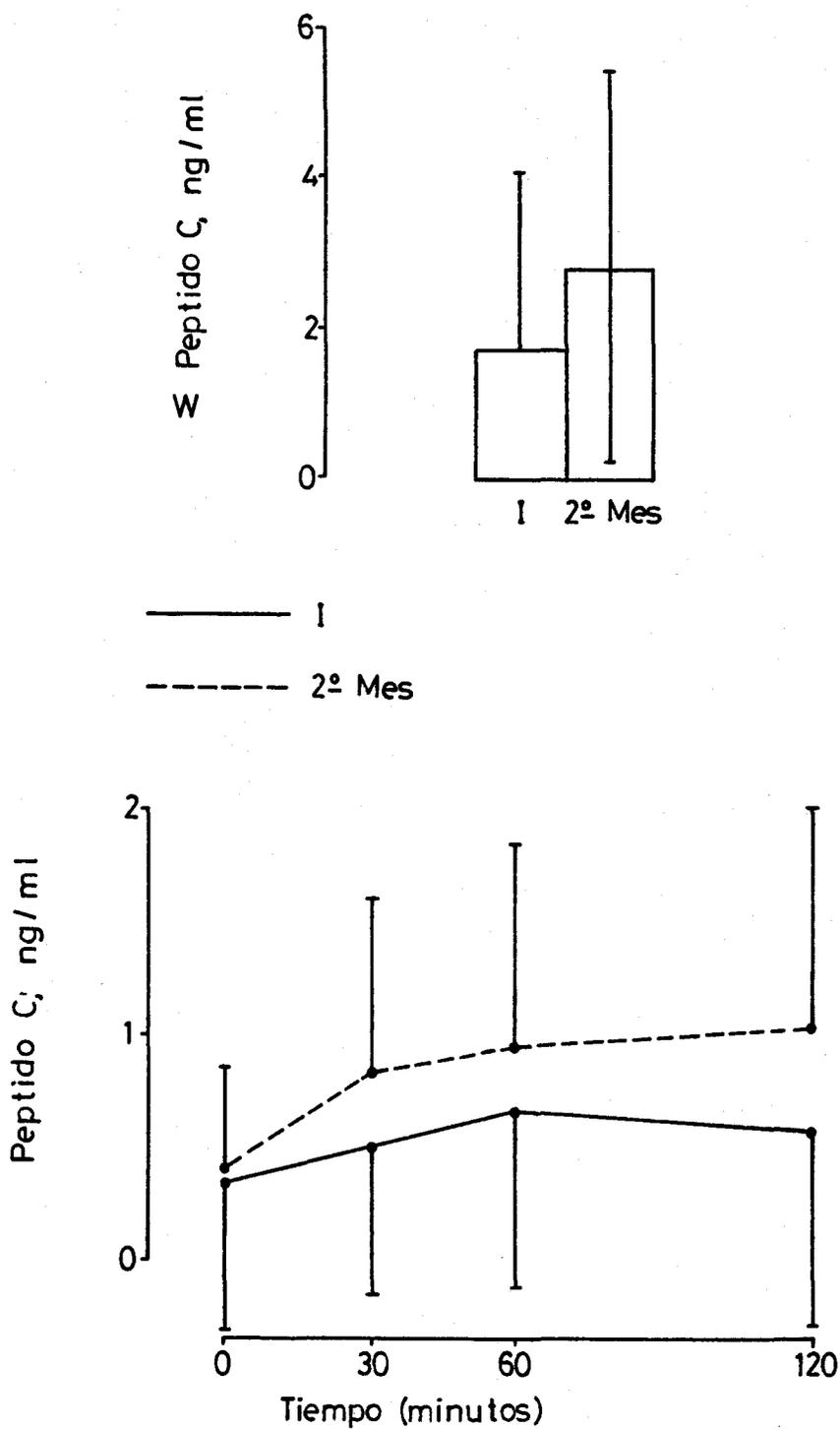


FIGURA 29. Cinética de secreción de peptide C. Situación inicial y 2º mes de terapia intensificada (GRUPO III).

tor eritrocitario se representan en la Figura 30. No se / observan cambios significativos en ninguno de los parámetros estudiados (Bo, ED-50, número de receptores, Ke y Kf).

En la Tabla XVIII podemos observar la evolución de los parámetros estudiados a los 2 meses, individualizados para cada uno de los pacientes. Si consideramos los referentes al control glucémico y los requerimientos insulínicos podemos decir que los pacientes 5 y 7 están en fase de remisión parcial (N.I.  $\leq$  0'50 UI/kg. de peso, HbA1c  $\leq$  10% y euglucemia). Ello supone un 22% de los/pacientes incluidos en este grupo.

No se detecta correlación entre la cantidad de insulina derivada de la conexión a Biostator y los requerimientos insulínicos a los 2 meses de terapia insulínica intensificada.

En cuanto a los requerimientos insulínicos no se observan diferencias significativas al comparar la/fase previa con los 2 meses de tratamiento, si bien estos requerimientos son mayores ( $0'66 \pm 0'26$  UI/kg. de peso)./ El promedio diario de nº de dosis de insulina al 2º mes / fué de 2 dosis/día, Valor idéntico al que tenían en la fase previa a la conexión. El % de insulina cristalizada // que recibieron, respecto a la dosis total fué de 34'6%, / claramente superior al observado en la fase previa a la / conexión a Biostator (5%).

Todos los pacientes de este grupo practicaron autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico a la semana. 8 de los 9 pacientes que integran este/grupo (88%) tuvieron ligeras hipoglucemias durante los 2/meses de terapia insulínica intensificada, en la fase previa a la conexión los pacientes no refirieron crisis hipoglucémicas. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis en este período.

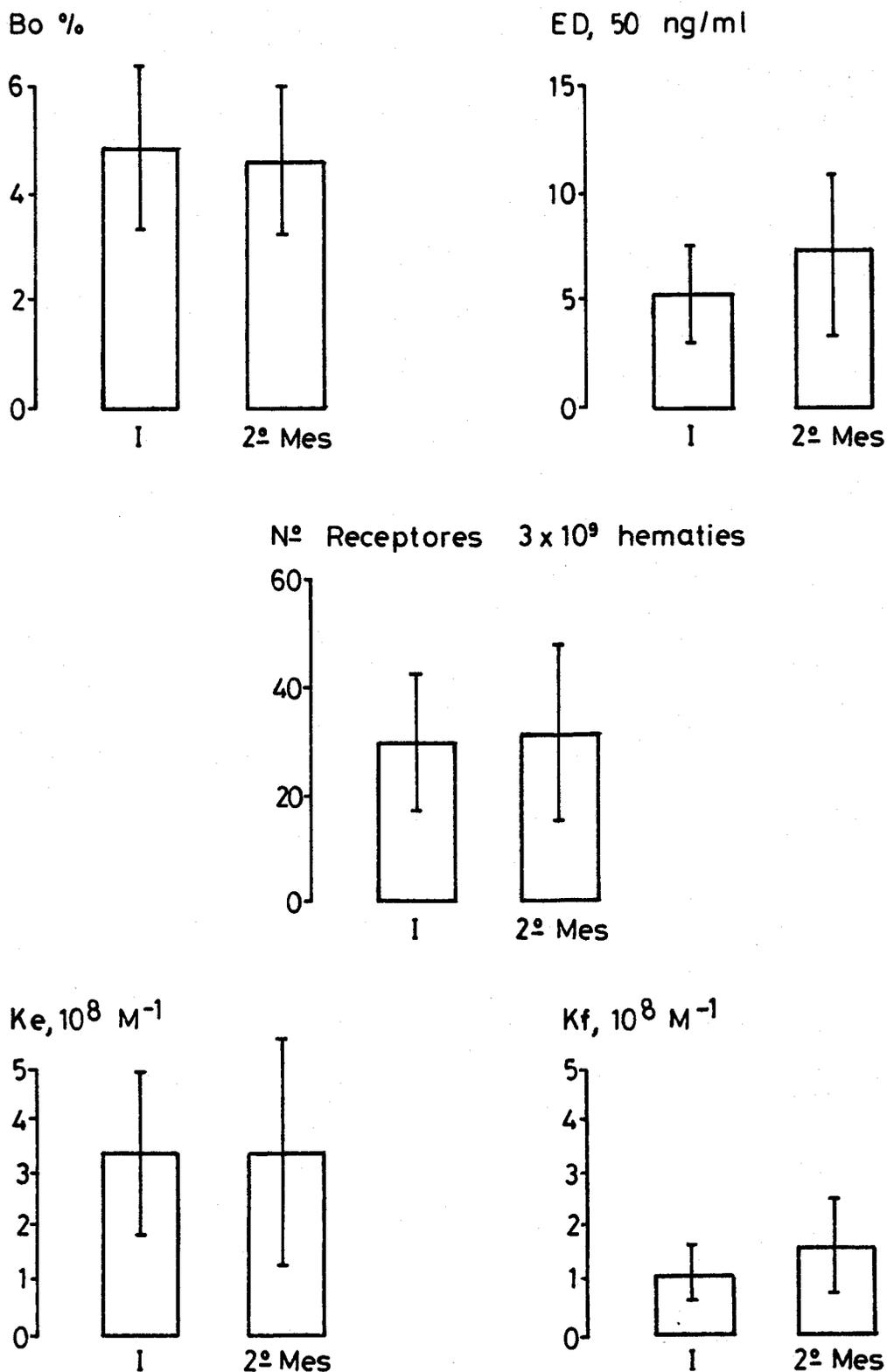


FIGURA 30. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo III).

TABLA XVIII. EVOLUCION A LOS 2 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III

	MBG	M	MODD	HbA1c	PEP.C BASAL	Σ PEP.C	Bo	ED 50	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
	mg/dl		mg/dl	%	ng/ml	ng/ml	%	ng/ml				
C.M.B.	120	20	54,2	13,2	0	0	4,01	12	16	1,03	37	2
L.V.A.	105	4,9	30	14,9	0	0	5,24	8	30	0,57	50	3
J.G.Q.	143	22,5	30	8,3	0,72	5,79	2,73	10	60	0,55	43	2
G.O.N.	108	16,3	39,7	8,3	0	0,43	4,3	6	19	0,99	31	2
M.J.M.D.	108	9,1	27,6	-	0,43	0,42	4,45	6	21	0,24	25	2
C.A.R.	101	20,3	24,4	12,1	1,24	5,81	3,86	2	34	0,89	38	1
A.R.P.	99	7	28,2	10	0,9	5,77	6,72	16	60	0,45	16	1
R.C.C.	122	22,1	41,7	7,6	0,08	2,28	7,14	4,5	34	0,60	44	1
A.E.B.	139	36,8	74,6	8,6	0,4	4,85	5,49	5	16	0,62	28	3



B) Evolución a los 6 meses.

En la Figura 31 se representa la evolución de los parámetros indicadores del control glucémico (MBG, Valor M, MODD y HbA1c). Los valores a los 6 meses son similares a los observados a los 2 meses de terapia insulínica intensificada, unicamente se detecta un discreto incremento de las cifras de HbA1c, que no es estadísticamente significativo.

Si analizamos la evolución de la reserva / pancreática (Figura 32) mediante la determinación del péptido C, podemos observar que el valor medio del péptido C en condiciones basales a los 6 meses es superior al observado en la situación inicial y a los 2 meses. También se observa un incremento de la respuesta tras el desayuno de prueba. No obstante dichas comparaciones no son estadísticamente significativas.

En la Figura 33 representamos los parámetros cuantitativos derivados de la interacción insulina--receptor eritrocitario. No se detectan cambios significativos en el número de receptores,  $K_e$  y  $K_f$  al comparar la/situación inicial y los 2 meses con los 6 meses de terapia insulínica intensificada. Tampoco se observan diferencias en el  $B_o$  ni ED-50.

En la Tabla XIX podemos observar la evolución individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo, referidos a los 6 meses de terapia insulínica intensificada. Solo se incluyen los parámetros de 8 pacientes ya que el paciente 1 solo acudió a revisión hasta el 4º mes de / la conexión, por tanto en las siguientes evoluciones este grupo queda solo integrado por 8 pacientes. En base a los datos referentes al control glucémico y a los requerimientos insulínicos podemos considerar que el paciente 5 está

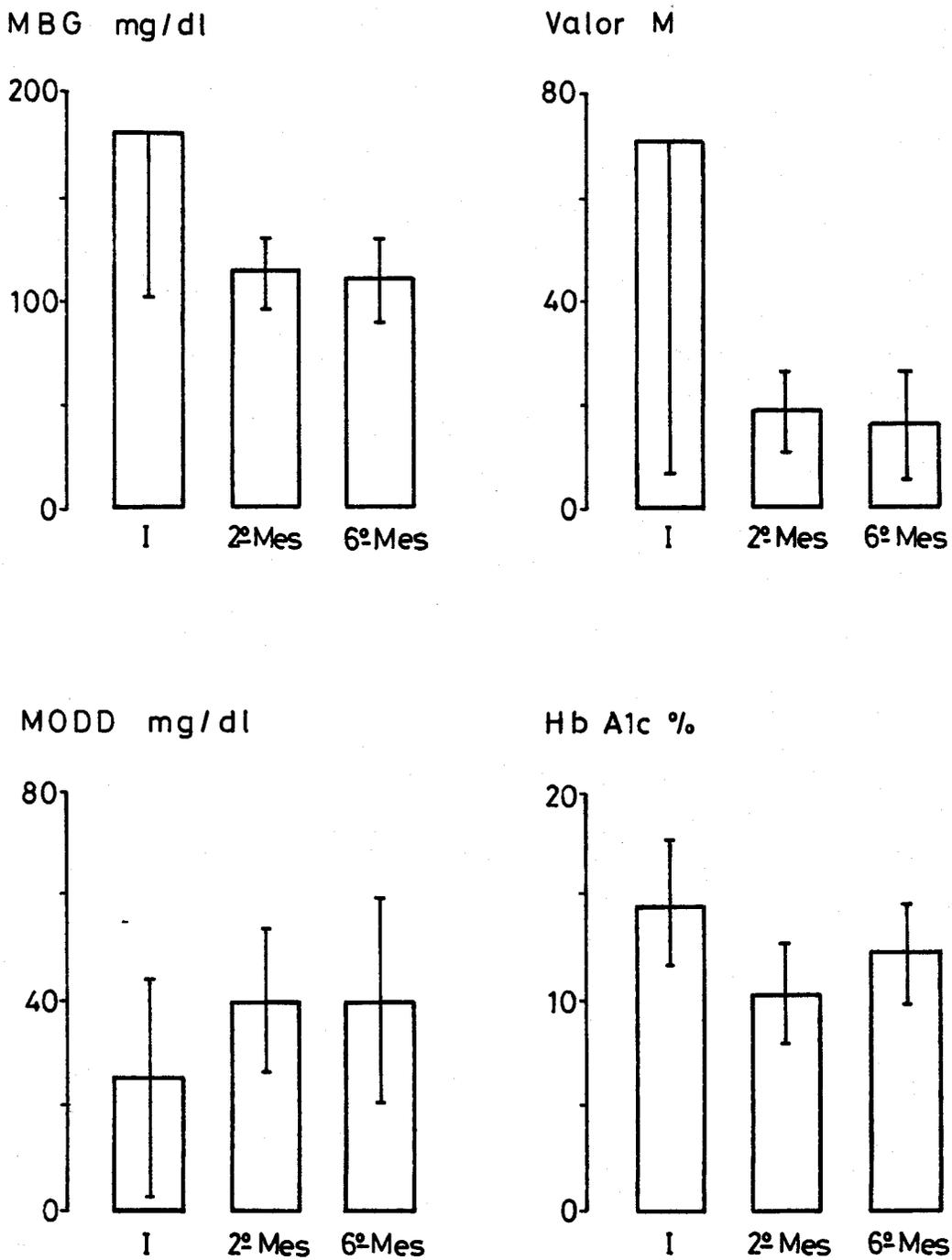


FIGURA 31. Parámetros de control glucémico. Situación inicial 2º y 6º mes de terapia insulínica intensificada. (GRUPO III).

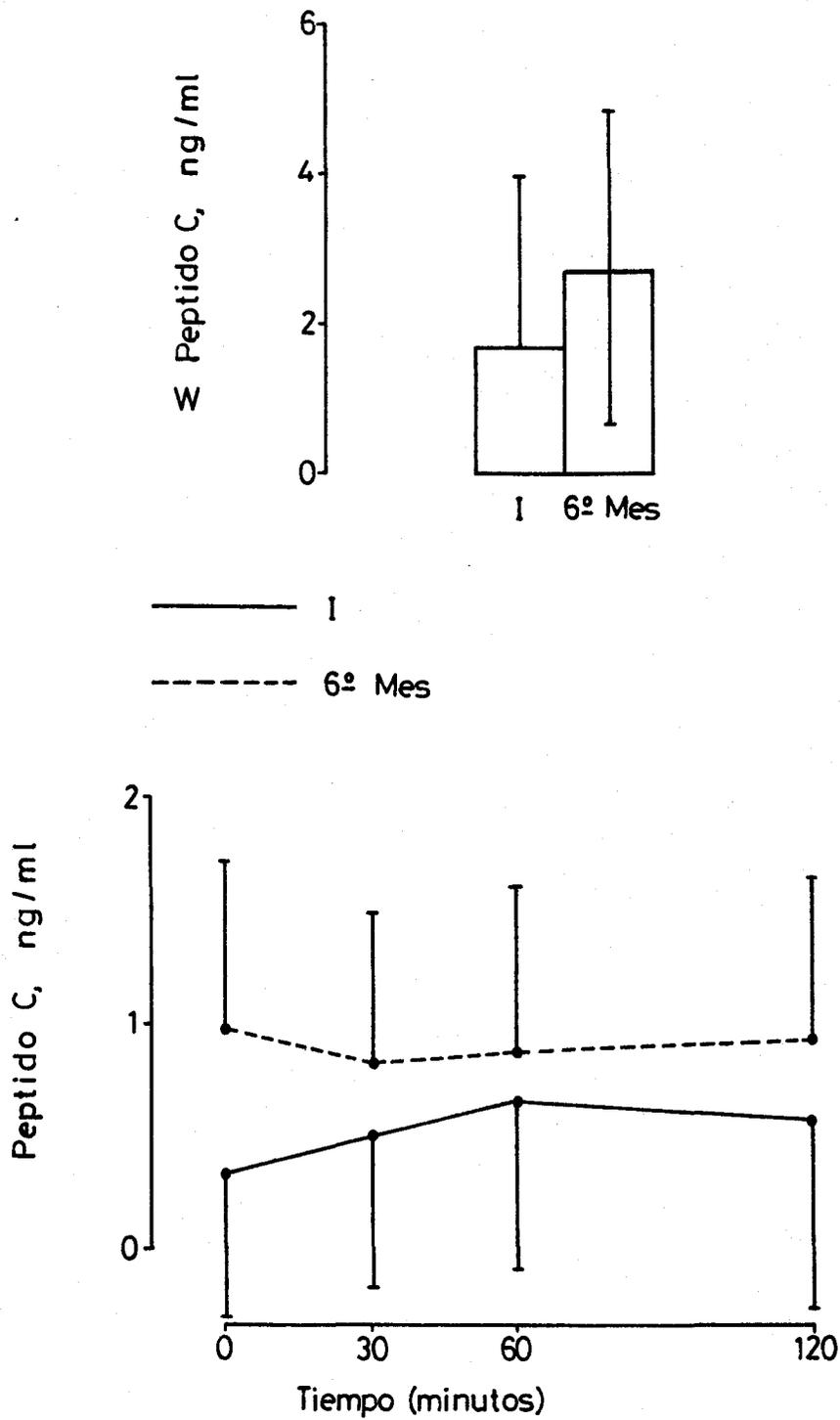


FIGURA 32. Cinética de secreción de peptide C. Situación inicial 6º mes de terapia intensificada (GRUPO III).

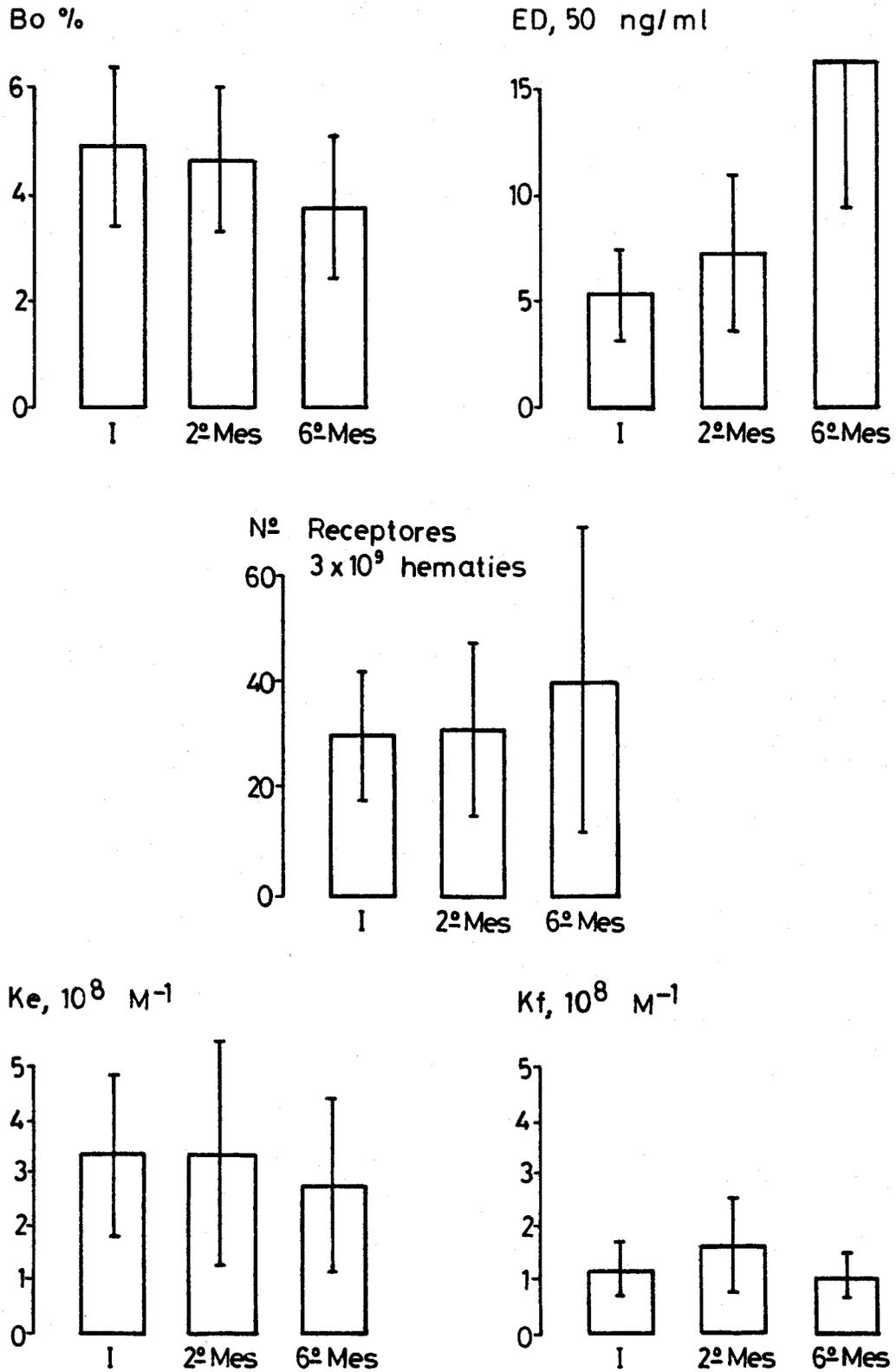


FIGURA 33. Parámetros de interacción insulina-receptor eritrocitario (Grupo III).

TABLA XIX. EVOLUCION A LOS 6 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	PEP. C BASAL ng/ml	$\Sigma$ PEP.C ng/ml	Bo %	ED 50 ng/ml	Nº R	UI/kg	% IC	Nº DOSIS
C.M.B.	-	-	-	9,1	-	-	-	-	-	-	-	2
L.V.A.	140	25	49	16,5	0	0	2,61	10	24	0,59	49	2
J.G.Q.	97	4	26	-	1,8	5,45	5,88	28	74	0,54	65	2
G.O.M.	95	27	41	9,7	0	0	-	-	-	0,77	32	2
M.J.M.D.	122	11	15	10	0,88	2,19	2,9	18	11	0,38	31	1
C.A.R.	89	7,6	25	9,7	-	-	-	-	-	0,59	26	1
A.R.P.	151	30	72	11	1,96	3,78	4,55	10	49	0,59	61	2
R.C.C.	117	20	54	9,7	1,22	2,54	-	-	-	0,50	18	1
A.E.B.	99	3,6	24	14,8	0,87	4,68	-	-	-	0,72	29	3

en fase de remisión parcial; ello supone el 11% de los pacientes incluidos en este grupo. Este paciente ya estaba/ en remisión a los 2 meses de tratamiento.

En cuanto a los requerimientos insulínicos persiste la no correlación entre la cantidad de insulina/ (UI/kg. de peso) derivada de la conexión a Biostator y // los requerimientos insulínicos a los 6 meses de terapia / insulínica intensificada. Estos requerimientos (0'58 UI/kg de peso) disminuye con respecto a los observados a los 2/ meses (0'66 UI/kg. de peso).

Respecto al número de dosis de insulina el promedio diario fué de 2 dosis/día valor idéntico al ob--servado a los 2 meses de tratamiento y al que tenían en / la fase previa a la conexión. El porcentaje de insulina / cristalizada que recibieron, respecto a la dosis total // fué de 38%, porcentaje discretamente superior al observa--do a los 2 meses.

Todos los pacientes de este grupo practicaron autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico a la semana. 5 de los 9 pacientes que integran este/ grupo (55%) tuvieron ligeras hipoglucemias que cedieron / al tomar algún alimento, un paciente (11%) tuvo un episodio de neuroglucopenia necesitando ingreso hospitalario./ Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetósis en este grupo.

### C) Evolución a los 12 meses.

En las Figuras 34 y 35 se representa la // evolución de los parámetros indicadores del control glucémico (MBG, Valor M, MODD y HbA1c). Como puede apreciarse/ respecto a la evolución del MBG y del Valor M, no se de--tectan cambios significativos al comparar los valores ob--servados a los 12 meses de terapia insulínica intensificada

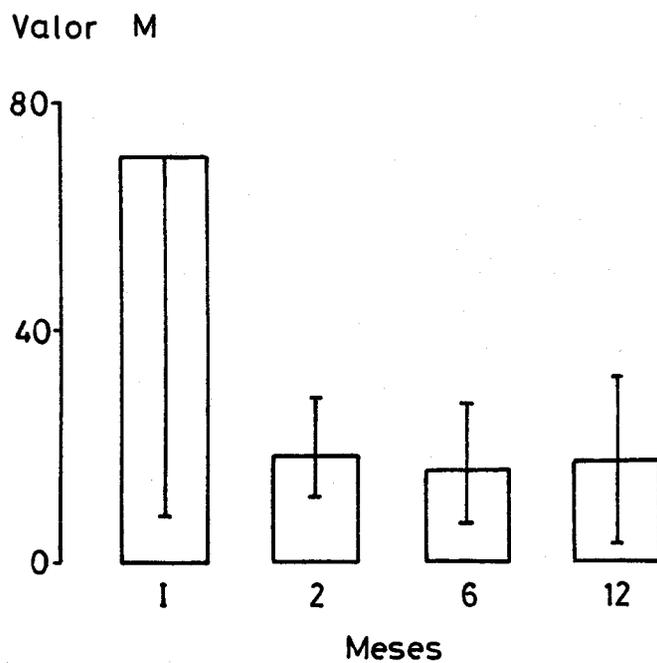
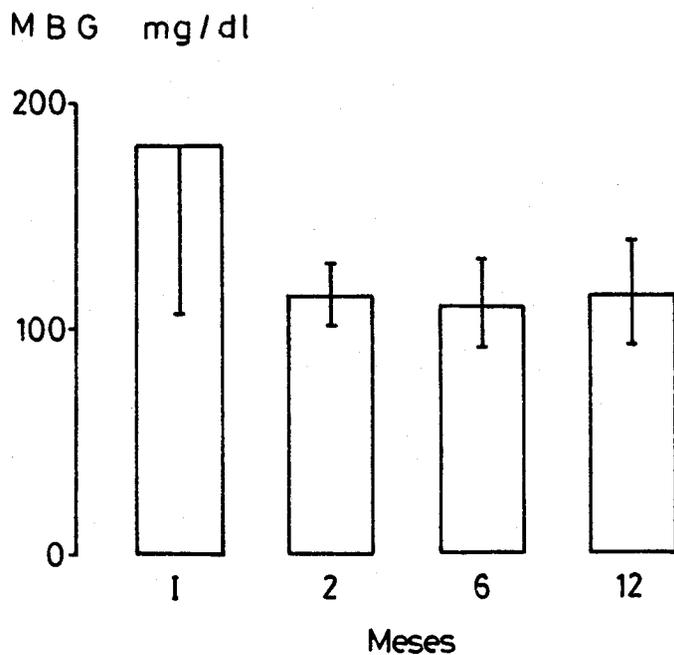


FIGURA 34. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

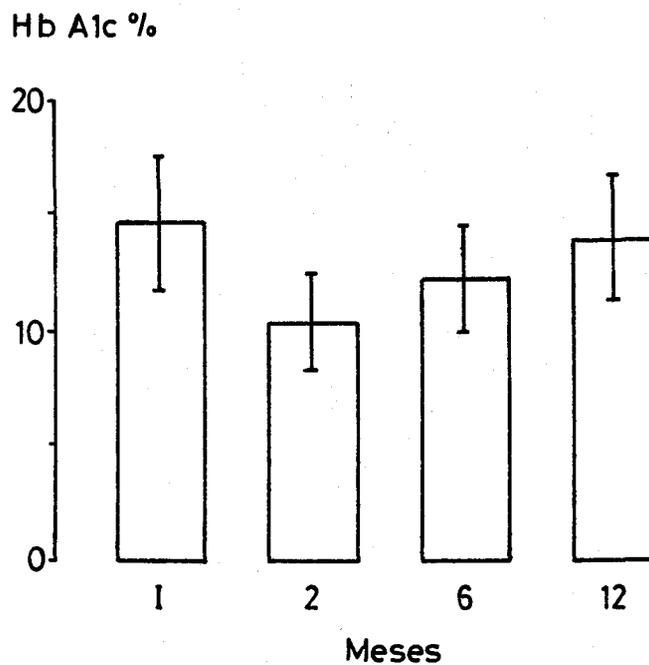
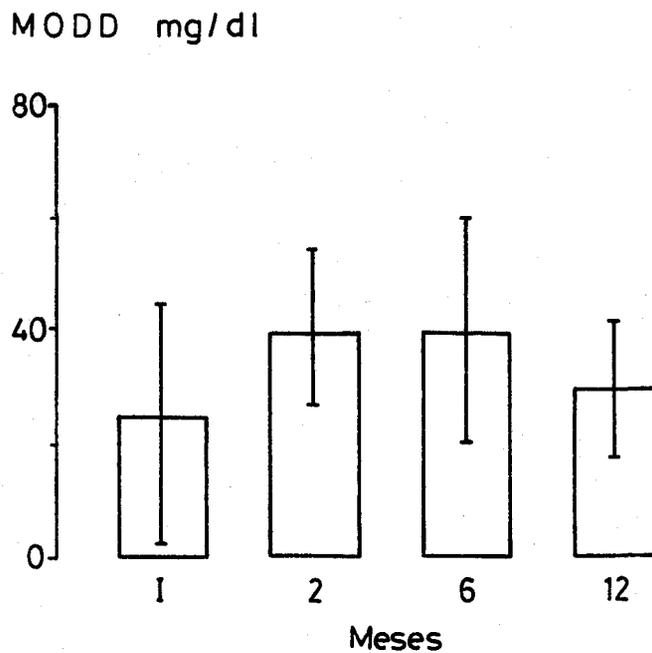


FIGURA 35. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

da con respecto a los 2 y 6 meses.

El MODD experimenta una reducción a los 12 meses de terapia con respecto a los 2 y 6 meses, sin embargo esta reducción no llega a alcanzar los límites de / significación estadística.

Respecto a las cifras de la HbA1c se observa un progresivo incremento, desde los 2 a los 12 meses, / situandose los valores en este momento en cifras similares a las detectadas en la situación previa a la conexión a Biostator.

En la Tabla XX está indicada la evolución/ individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes incluidos en este grupo, referidos a los 12 meses de terapia insulínica intensificada. / No podemos considerar que haya ningún paciente en fase / de remisión parcial a los 12 meses de terapia en este grupo de pacientes.

Los requerimientos insulínicos (0'51 UI/kg de peso) no se correlacionan con la insulina derivada de/ la conexión a Biostator. El promedio diario respecto al / nº de dosis de insulina, fué similar al observado tanto / en la fase previa como a los 2 y 6 meses de terapia insulínica intensificada (2 dosis/día). Sin embargo el % de / insulina cristalizada (32%) es claramente superior al de/ la fase previa y discretamente inferior al observado a // 2 y 6 meses de la conexión a Biostator.

Los pacientes de este grupo seguían practicando el autoanálisis con una frecuencia de 1 perfil glucémico de 6 determinaciones a la semana. 5 de los 8 pacientes (62%) que fueron estudiados al año de evolución / en este grupo tuvieron episodios leves de hipoglucemia // que cedieron al tomar algún alimento, sin llegar a necesitar ingreso hospitalario. Ningún paciente experimentó hiperglucemia severa y/o cetosis.

TABLA XX. EVOLUCION A LOS 12 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
L.V.A.	126	9'4	32'9	18'4	0'60	50
J.G.Q.	102	3'3	20'4	14'8	0'51	64
G.O.M.	90	25'6	40'9	-	0'58	32
M.J.M.D.	104	3'9	16'5	15'7	0'44	26
C.A.R.	152	42'4	31'6	15'2	0'60	23
A.R.P.	117	19'4	11'5	10'7	0'38	15
R.C.C.	140	35'1	50'2	10'3	0'54	17
A.E.B.	98	2'6	25'3	17'6	0'69	29

D) Evolución a los 18 meses.

En las Figuras 36 y 37 se representa la // evolución de los parámetros del control glucémico. Como / puede observarse no hay diferencias significativas de es- / tos parámetros si los comparamos con las evoluciones que / siguen a la conexión a Biostator.

En la Tabla XXI está indicada la evolución individualizada de los distintos parámetros estudiados en cada uno de los pacientes de este grupo, referentes a los 18 meses de terapia insulínica intensificada. No podemos / considerar que ninguno de los pacientes esté en fase de / remisión parcial (N.I.  $\leq$  0'50 UI/kg. de peso, HbA1c  $\leq$  10% y euglucemia), ya que los pacientes que tienen menores re- / querimientos insulínicos tienen la HbA1c por encima del / 10%.

Los requerimientos insulínicos a los 18 me- / ses de la conexión a Biostator (0'55 UI/kg. de peso) son / similares a los observados en la fase previa a la co- / / / nexión (0'53 UI/kg. de peso) y han ido disminuyendo desde dicha conexión.

El promedio diario de n° de dosis de insu- / lina (2 dosis/día) se mantiene desde la fase previa a la / conexión; lo que se incrementa notablemente es el % de in- / sulina cristalizada respecto a la dosis total (26%) si lo comparamos con la fase previa (5%).

Los pacientes siguieron practicando auto-- / análisis de glucemia realizándose un perfil glucémico de / 6 determinaciones a la semana. 6 de los 8 pacientes (75%) / tuvieron episodios leves de hipoglucemia. Ningún paciente / tuvo hiperglucemia y/o cetosis en este período.

E) Evolución a los 24 meses.

En las Figuras 38 y 39 se representa la //

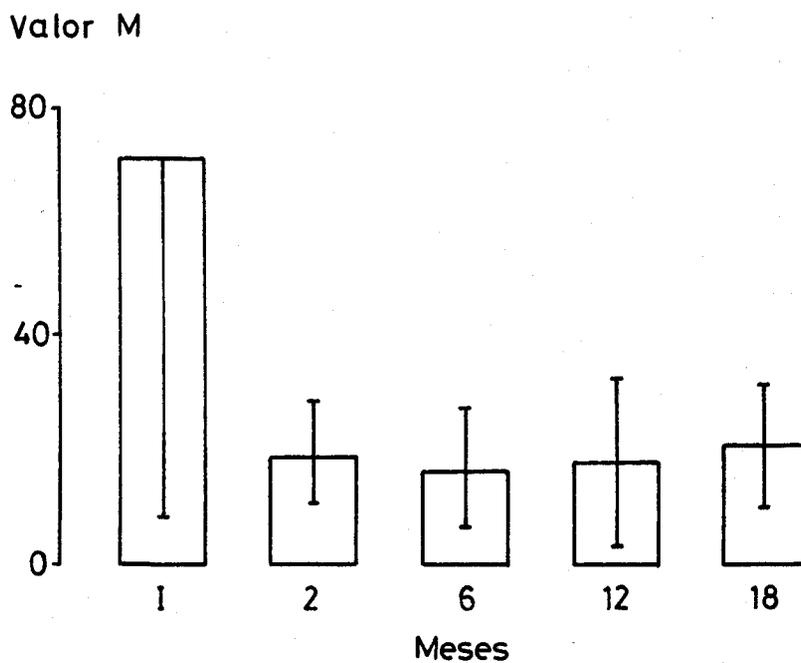
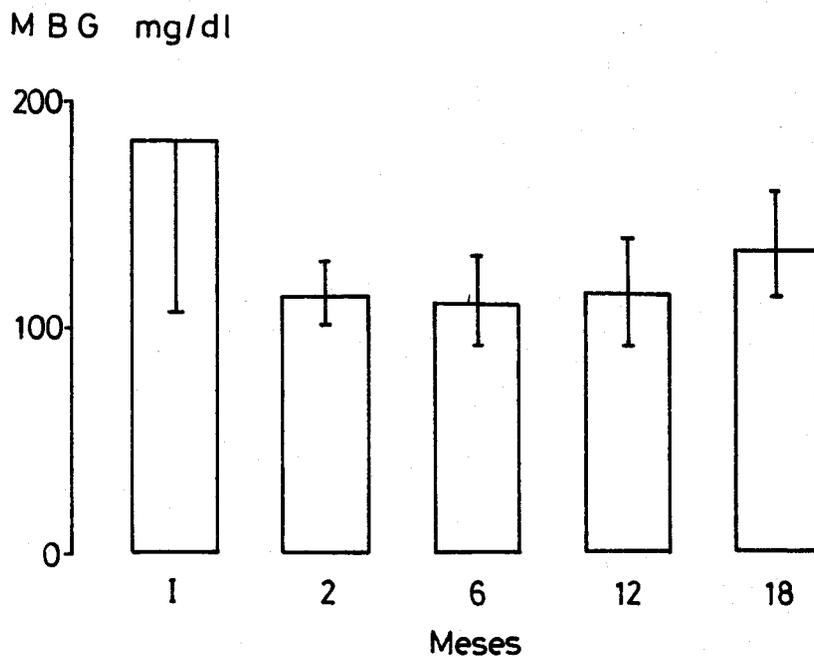
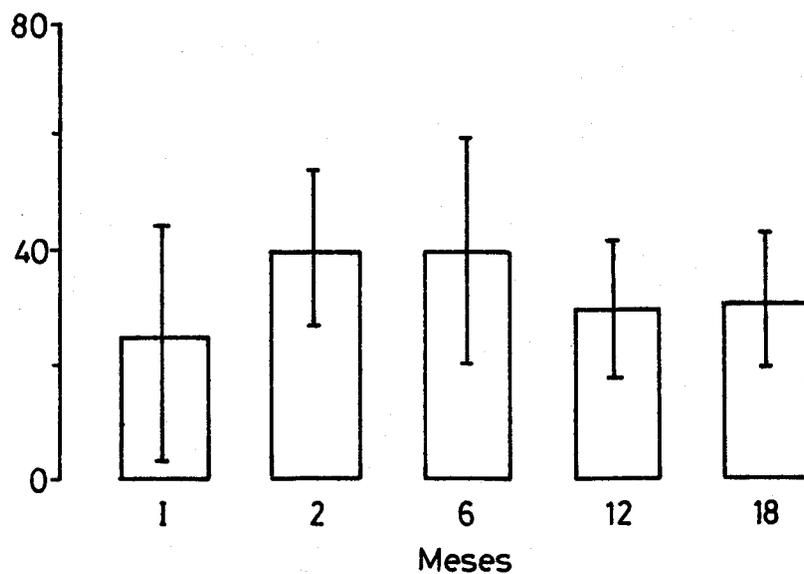


FIGURA 36. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

MODD mg/dl



Hb A1c %

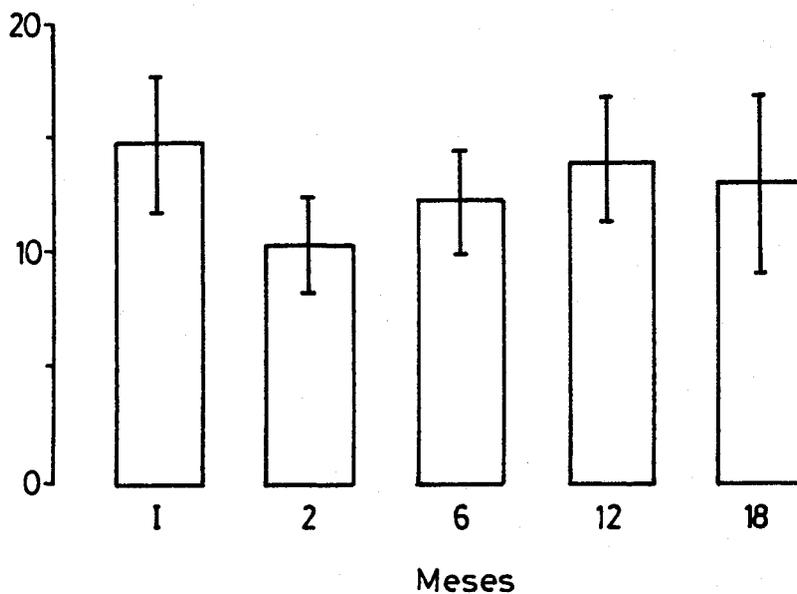


FIGURA 37. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

TABLA XXI. EVOLUCION A LOS 18 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
L.V.A.	149	13'9	23'6	18'6	0'60	50
J.G.Q.	148	24'2	13'3	18'9	0'45	61
G.O.M.	138	22'9	27'8	16'9	0'56	0
M.J.M.D.	92	8'2	32'6	11'3	0'28	10
C.A.R.	152	37'6	51	11	0'73	24
A.R.P.	144	24'3	26'6	13	0'38	17
R.C.C.	143	31'5	49'6	9'1	0'93	24
A.E.B.	109	3'9	24'5	9	0'64	29

evolución de los parámetros indicadores del control glucémico.

Respecto a la evolución del MBG en estos / 24 meses de terapia insulínica intensificada, se observa una tendencia ascendente mas evidente a los 24 meses, sin llegar a alcanzar los valores de la fase previa a la conexión.

El Valor M se mantiene más estable en estos 24 meses, la diferencia con la fase previa es más evidente que la del MBG, aunque en ninguno de los dos parámetros se detectan diferencias significativas.

El MODD se mantiene más elevado durante estos 24 meses que en la fase previa a la conexión.

La HbA1c que se reduce significativamente/ a los 2 meses de la conexión, va ascendiendo posteriormente hasta mantenerse en cifras en torno al 13%.

En la Tabla XXII podemos observar la evolución de los parámetros estudiados a los 24 meses, individualizada para cada uno de los pacientes que integran este grupo. No podemos considerar que ninguno de los pacientes a los 24 meses de la conexión a Biostator esté en fase de remisión parcial.

Los requerimientos insulínicos a los 24 meses de terapia insulínica intensificada son de 0'60 UI/kg de peso. El promedio diario de nº de dosis de insulina es de 1'8 dosis/día y el porcentaje de insulina cristalizada respecto a la dosis total es del 29%.

Los pacientes seguían practicando autoanálisis de glucemia realizándose un perfil glucémico de 6 / determinaciones a la semana. 5 de los 8 pacientes (62%) / tuvieron episodios leves de hipoglucemia en este período/ y ninguno de los pacientes en este período de tiempo tuvieron hiperglucemia severa y/o cetosis.

Respecto a la evolución pondero-estatural/

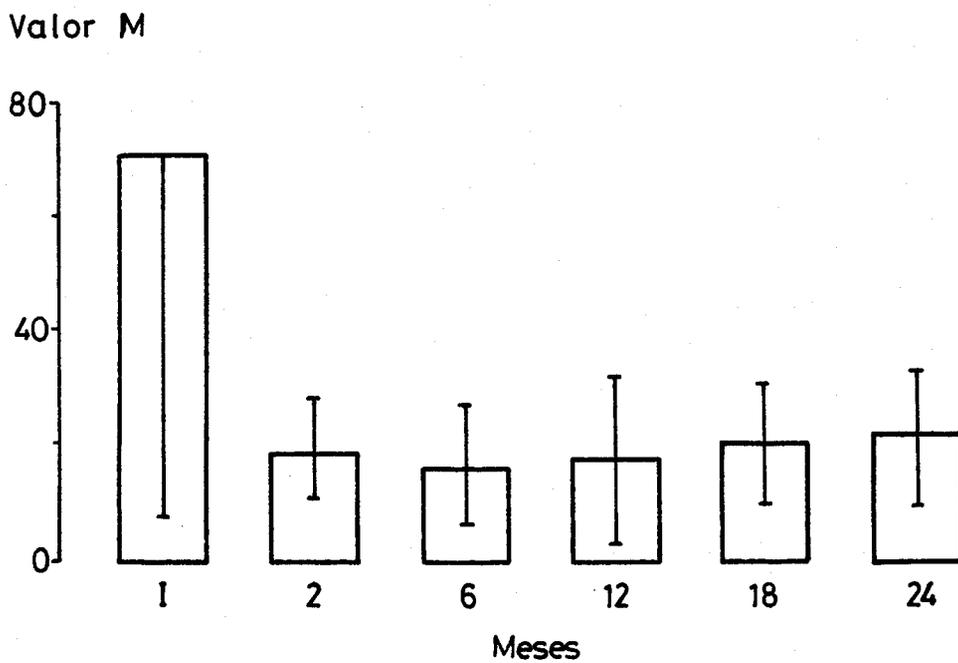
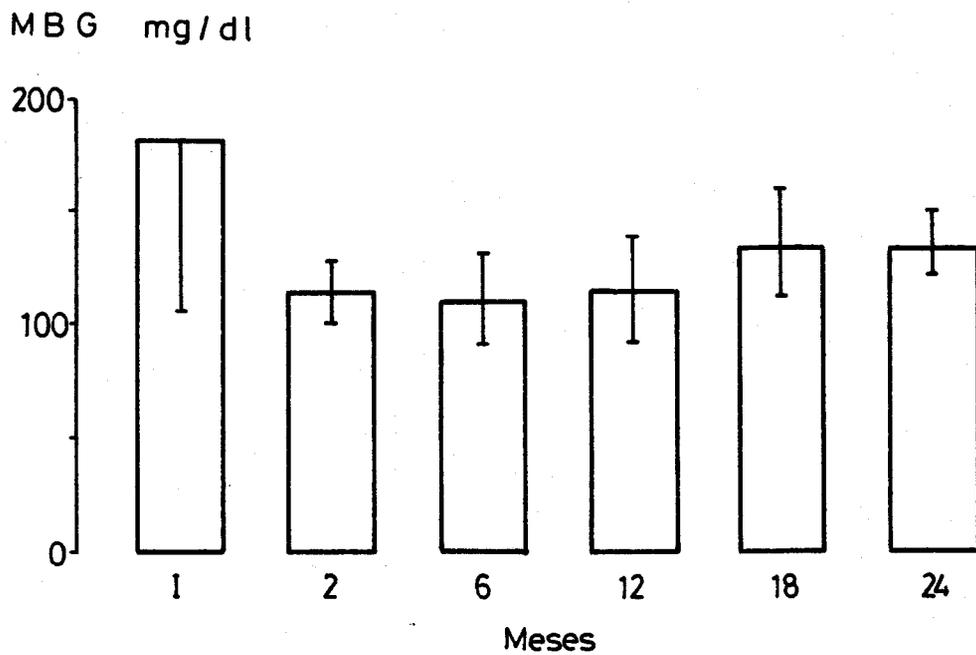


FIGURA 38. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

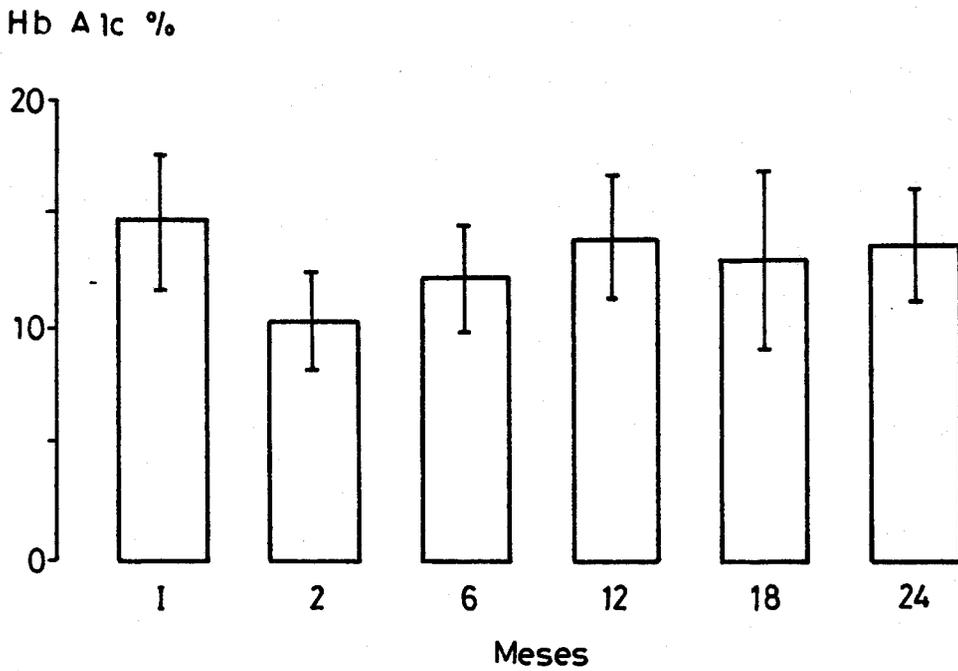
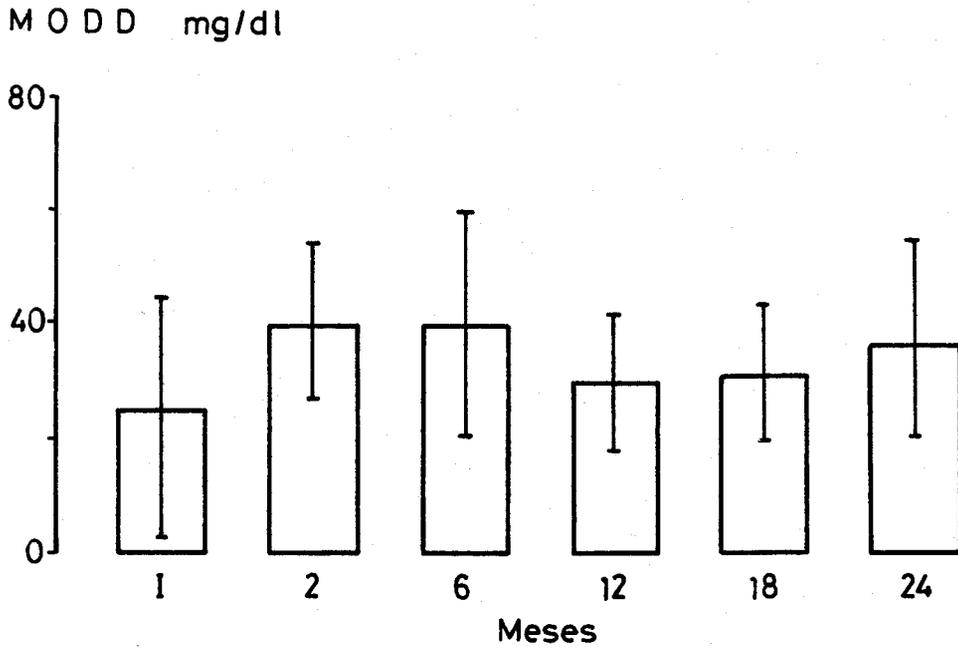


FIGURA 39. Parámetros de control glucémico (GRUPO III).

TABLA XXII. EVOLUCION A LOS 24 MESES DE DIVERSOS PARAMETROS EN PACIENTES DEL GRUPO III.

	MBG mg/dl	M	MODD mg/dl	HbA1c %	UI/kg	% IC
L.V.A.	143	9'8	15'7	17'2	0'59	50
J.G.Q.	143	21	23'3	14'5	0'58	68
G.O.M.	150	34'8	32'6	14'4	0'67	11
M.J.M.D.	113	10'6	32'5	15'5	0'23	12
C.A.R.	138	34'6	49'1	-	0'76	17
A.R.P.	141	22'9	44'1	11'7	0'54	21
R.C.C.	148	35'5	68'1	9'2	0'83	27
A.E.B.	106	3'7	19'9	12'8	0'62	28

al completar los 24 meses de terapia insulínica intensificada, todos los pacientes de este grupo que estaban aún / en fase de crecimiento (77%), se situaron entre los percentiles 10 y 90 de peso y talla para su edad cronológica.



7.- ANALISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS EN PACIENTES DE LOS GRUPOS I, II Y III.

El estudio evolutivo de los diferentes parámetros del control glucémico, no muestra diferencias // significativas en los distintos grupos estudiados.

Tampoco detectamos diferencias significativas en el grado de insulinización de los pacientes incluidos en cada uno de los grupos.

Respecto al porcentaje de pacientes que alcanzan situaciones de remisión parcial, tampoco se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos, si bien, los pacientes de los grupos I y II persisten más tiempo en remisión parcial que los incluidos en / el grupo III: En efecto, en este último grupo a los 12 meses de tratamiento no hay pacientes en remisión parcial, / mientras que en los grupos I y II a los 24 meses todavía / algún paciente persiste en situación de remisión parcial.

La frecuencia de hipoglucemias leves es mayor en los pacientes que fueron conectados a Biostator, / de modo particular en aquellos en los que se eligió como / dintel de ajuste de la glucemia un BI de 90 mgr/100 ml. / Esta observación es especialmente válida durante el 1<sup>er</sup> / año de tratamiento, observándose que a partir de los 12 / meses (es decir, a los 18 y 24 meses) la aparición de hipoglucemias leves es porcentualmente muy similar en los / tres grupos de pacientes, oscilando entre un 60 y un 75% / de los sujetos. (TABLA XXIII).

Respecto a los ingresos hospitalarios por hipoglucemia, se observan muy esporadicamente en pacientes de los grupos I y II (un paciente en cada grupo) y // ello durante el 1<sup>er</sup> año de tratamiento, sin que durante /

TABLA XXIII. INCIDENCIA DE HIPOGLUCEMIA LEVES EN FUNCION DEL TIPO DE TRATAMIENTO (%).

	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>
2 MESES	70	44	88
6 MESES	60	88	55
12 MESES	55	100	62
18 MESES	33	66	75
24 MESES	75	11	62

el 2º año se hayan repetido dichos ingresos.

En ninguno de los grupos estudiados hubo / ingresos hospitalarios por hiperglucemia severa y/o cetosis.

Tampoco se observan diferencias significativas en la evolución pondero-estatural de los pacientes/ incluidos en los tres grupos de tratamiento.

## 8.- ANALISIS DE LA FASE DE REMISION EN NUESTROS PACIENTES.

De los 28 pacientes estudiados, 10 reúnen/ en algún momento de su evolución (a lo largo de los 2 primeros años) los criterios clínicos y biológicos que permiten calificarles como pacientes en remisión parcial (ver / apartados 4, 5 y 6 de nuestros Resultados). Ello supone en nuestra serie de pacientes un porcentaje de remisiones parciales del 35'7%. En este apartado, vamos a intentar profundizar en aquellos aspectos que pudieran diferenciar a / los pacientes, que remiten de los que no se detectan remisiones parciales.

Respecto al sexo cabe señalar que en el // grupo de varones (N = 12) presentan fase de remisión 5 de/ ellos (41%). En el grupo de hembras (N = 16) 5 de ellos re-miten (31%). Respecto a la edad, si bien no se observan di-ferencias significativas; los pacientes que remiten son li-geramente mayores que los que no remiten.

El rango de edad en los pacientes en los / que observamos fase de remisión va de 5 a 38 años y en los pacientes que no remiten se sitúa entre 7 y 23 años. Res-pecto a la importancia relativa de los síntomas del debut/ en cuanto a la aparición o no de remisión parcial, un 10% de los pacientes que la presentaron habían debutado en ce-toacidosis, frente a un 16% en el grupo de pacientes que / no la presentaron. Los pacientes que remitieron tuvieron / un tiempo de evolución de  $45 \pm 26$  días, desde que aparecen los primeros síntomas evidentes hasta que recibieron trata-miento insulínico. Los pacientes que no remitieron presen-taron un tiempo de evolución similar ( $36 \pm 30$  días). Res-pecto al tiempo que transcurre desde que el paciente es // diagnosticado hasta que es incluido en nuestros protocolos



terapéuticos, los pacientes que remitieron tardaron  $30 \pm 32$  días y aquellos en los que no observamos fase de remisión /  $60 \pm 80$  días. TABLAS XXIV y XXV.

El control glucémico inicial de ambos tipos de pacientes se refleja en la primera determinación de hemoglobina glucosilada. Tampoco observamos diferencias significativas en este parámetro entre los pacientes que remiten / ( $14'5 \pm 2\%$ ) frente a los que no remiten ( $15'7 \pm 4\%$ ). Res--pecto a las primeras glucemias medias diarias en ambos grupos de pacientes, los valores son practicamente superponi--bles en ambos grupos de pacientes ( $163 \pm 76$  y  $173 \pm 61$  mgr/dl). Los valores medios del péptido C basal son ligeramente superiores en los pacientes que no remitieron ( $0'5 \pm 0'6$  ngr/ml) respecto a los que remitieron ( $0'3 \pm 0'3$  ngr/ml), / si bien las diferencias no son estadisticamente significativas. El  $\Sigma$  de péptido C frente al desayuno de prueba, fué superior en los pacientes que remitieron frente a los que no/presentaron fase de remisión ( $2'3 \pm 1'4$  y  $1'9 \pm 2'5$  ngr/ml, respectivamente), si bien estas diferencias tampoco son estadisticamente significativas. TABLAS XXIV y XXV.

Respecto a la cronología de la fase de remisión, cabe señalar que la mayoría de los pacientes presen--tan dicha fase desde su inclusión en nuestro protocolo terapéutico (50%). El 20% de los pacientes remiten a partir del 2º mes de tratamiento y el 30% lo hacen despues de 6 meses/de tratamiento. En la tabla XXVI se indican los porcentajes de pacientes que remitieron en los diferentes protocolos terapéuticos empleados. Como puede observarse el porcentaje / de pacientes en remisión parcial es superior en el grupo I/en los diferentes tiempos del estudio respecto a los grupos II y III.

Respecto a la influencia de la insuliniza--ción inicial, haciendo abstracción del modo como se calcule en la posible aparición de remisiones parciales queremos // puntualizar los siguientes hechos. Antes de ser incluidos /

TABLA XXIV. PARAMETROS INICIALES DE LOS PACIENTES EN REMISION PARCIAL

	SEXO	EDAD años	T°.EVOLUCION días	HbA1c %	MBG mg/dl	PEP.C B. ng/ml	Σ PEP.C ng/ml	DURACION REM. meses
P.J.R.D.	V	7	45	13,5	131	0,46	2,05	18
L.R.G.	H	6	60	17,9	108	0,00	0,80	18
J.H.O.	H	38	30	12,1	-	0,15	1,54	18
J.C.S.A.	V	19	45	15,9	84	0,72	3,52	12
R.S.P.	V	34	90	16	320	-	-	10
J.F.V.T.	V	12	15	-	-	-	-	6
P.A.V.	H	5	30	13,8	106	0,70	5,25	6
A.R.P.	H	26	30	12,1	146	0,06	0,79	2
R.C.C.	H	9	90	16,9	242	0,55	1,72	4
M.J.M.D.	V	9	14	12,1	73	0,00	2,41	6

TABLA XXV. PARAMETROS INICIALES DE LOS PACIENTES SIN REMISION.

	SEXO	EDAD años	Tº EVOLUCION días	HbA1c %	MBG mg/dl	PEP.C.B. ng/ml	Σ PEP.C ng/ml
B.R.M.	H	7	4	18,3	155	0,00	0,00
M.T.P.M.	H	15	30	12,8	205	0,30	2,00
J.N.F.C.	H	11	90	11	128	0,09	0,32
F.J.R.G.	V	14	120	18,3	-	2,06	8,18
P.M.R.C.	V	23	20	13,8	184	0,46	1,53
M.N.P.	V	11	30	20,8	-	0,57	2,46
M.R.G.	H	19	60	20	-	-	-
C.P.D.	H	11	30	24,5	-	0,00	0,00
J.J.M.R.	V	9	15	11,4	-	0,00	0,00
A.C.	H	7	30	12,3	-	0,00	0,00
P.L.	V	8	1	11,4	-	0,90	4,70
M.L.R.P.	H	17	15	-	86	1,37	1,82
C.M.B.	H	20	60	21,3	206	0,00	0,00
L.V.A.	V	12	30	11,4	98	0,00	0,85
J.G.Q.	V	14	30	16,2	138	0,00	0,40
G.O.M.	H	8	20	14,5	280	0,02	0,35
C.A.R.	H	11	15	15,5	256	0,55	1,59
A.E.B.	H	12	30	13,5	-	1,92	7,99

TABLA XXVI. PORCENTAJES DE PACIENTES EN REMISION PARCIAL EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DEL ESTUDIO, EN / FUNCION DEL TRATAMIENTO (%).

	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>
2 MESES	20	11	22
6 MESES	30	33	11
12 MESES	44	11	0
18 MESES	55	11	0
24 MESES	12	11	0



en nuestros protocolos terapéuticos 6 de los 10 pacientes / que presentaron remisión parcial habían recibido tratamiento insulínico con una dosificación de  $0'5 \pm 0'1$  UI/kg/día. / 14 de los 18 pacientes que no remitieron habían sido insulinizados con una dosificación de  $0'55 \pm 0'2$  UI/kg/día. Cuando se incluyen en nuestros protocolos dicha dosificación es de  $0'55 \pm 0'2$  y  $0'7 \pm 0'2$  UI/kg/día, respectivamente.

En nuestra serie de pacientes los períodos/ de remisión parcial oscilan entre 2 y 18 meses. La duración media es de  $10 \pm 5'8$  meses. La duración de la fase de remisión no guarda relación con el momento en que aparece, en / nuestro estudio se observan duraciones similares de la fase de remisión independientemente de que haya comenzado inicialmente, a los 2 ó 6 meses del tratamiento. El 20% de los pacientes que remiten tienen una duración de la remisión inferior a 6 meses; el 50% entre 6 y 12 meses y el 30% superan los 12 meses en remisión. Los valores de la glucemia media/diaria de los pacientes que presentaron remisión parcial, / durante el tiempo que permanecieron en dicha situación fueron de  $110 \pm 11$  mgr/dl. Los valores de HbA1c fueron de  $9 \pm 0'5\%$ . Los requerimientos insulínicos durante dicha fase /// fueron de  $0'42 \pm 0'06$  UI/kg/día. Desde el punto de vista de la repercusión de la fase de remisión sobre el control glucémico una vez terminada dicha fase queremos señalar los hechos siguientes: 1º) a los dos años de tratamiento, los pacientes que habían entrado en remisión parcial y fuera ya / de dicha fase, presentan valores de péptido C tras estímulo superiores a los observados en pacientes que no tuvieron fase de remisión ( $0'55 \pm 0'74$  y  $0'22 \pm 0'51$  ng/ml, respectivamente); 2º) el grado de control glucémico, valorado en base a los niveles de HbA1c al 2º año y repetimos, fuera ya de / la fase de remisión, es significativamente mejor en los pacientes que entraron en remisión que en los que no tuvieron fase de remisión ( $10'8 \pm 2$  y  $12'4 \pm 2'4\%$ , respectivamente).

9.- EVOLUCION DE LA RESERVA PANCREATICA DURANTE LOS 2 PRIMOS AÑOS DE ENFERMEDAD.

Para la elaboración de este apartado de /// nuestros resultados hemos considerado globalmente todos // los pacientes estudiados. En función de sus niveles de péptido C en condiciones basales y de su respuesta frente al desayuno de prueba hemos elaborado 2 grupos de pacientes:

El primer grupo vendría representado por aquellos sujetos que tenían valores basales de péptido C inferiores a 0'5 ngr/ml. y el  $\Sigma$  de la respuesta del péptido C frente al desayuno de prueba inferior a 2 ngr/ml. A estos pacientes los hemos denominado como pacientes con mala reserva inicial.

El segundo grupo incluye aquellos pacientes que tenían valores basales de péptido C superiores a 0'5 / ngr/ml. y el  $\Sigma$  de la respuesta del péptido C frente al desayuno de prueba superior a 2 ngr/ml. A estos pacientes los hemos denominado como pacientes con buena reserva inicial.

En las Tablas XXVII y XXVIII está indicada la evolución del péptido C basal y del  $\Sigma$  de la respuesta del péptido C frente al desayuno de prueba en pacientes que // inicialmente presentaban una mala reserva; el 56% de todos los pacientes estudiados se incluyen en este grupo. 7 de / los 14 pacientes (50%) muestran una clara recuperación de los niveles basales de péptido C al 2º mes de tratamiento. En 1 paciente el péptido C basal se eleva al 6º mes de tratamiento, mientras que 2 pacientes que mostraban elevación al 2º mes, tienen niveles indetectables al 6º mes. 5 pa-// cientes en los que se observó recuperación de los niveles de péptido C al 2º mes, la mantienen al 6º mes de evolu-// ción. A los 24 meses en todos los pacientes, excepto en 2/

TABLA XXVII. EVOLUCION DEL PEPTIDO C BASAL EN SUJETOS CON MALA RESERVA INICIAL.

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
L.R.G.	0,00	0,00	0,70	-
B.R.M.	0,00	1,08	2,47	-
M.T.P.M.	0,30	0,08	0,00	0,00
J.N.F.C	0,09	1,01	0,04	0,00
J.H.O.	0,15	0,00	0,00	0,00
P.M.R.C.	0,46	0,00	0,00	0,00
C.P.D.	0,00	1,30	0,90	0,00
J.J.M.R.	0,00	0,60	0,00	0,00
A.C.	0,00	1,00	1,10	0,12
C.M.B.	0,00	0,00	0,00	0,00
L.V.A.	0,00	0,00	0,00	0,00
J.G.Q.	0,00	0,72	1,80	0,47
G.O.M.	0,02	0,00	0,00	0,00
A.R.P.	0,06	0,90	1,96	0,00

---

MEDIA  $\pm$  DS    0,07 $\pm$ 0,13    0,90 $\pm$ 0,49    0,64 $\pm$ 0,84    0,04 $\pm$ 0,13

TABLA XXVIII. EVOLUCION DE LA RESPUESTA DEL PEPTIDO C AL DESAYUNO DE PRUEBA EN SUJETOS CON MALA RESERVA INICIAL.

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
L.R.G.	0,80	2,10	-	-
B.R.M.	0,00	6,97	8,29	-
M.T.P.M.	2,00	0,00	0,00	0,00
J.N.F.C.	0,32	4,15	0,88	0,00
J.H.O.	1,54	2,28	1,26	0,08
P.M.R.C.	1,53	0,00	0,00	0,00
C.P.D.	0,00	6,10	5,00	0,00
J.J.M.R.	0,00	2,40	0,30	0,00
A.C.	0,00	3,40	3,15	0,27
C.M.B.	0,00	0,00	0,00	0,00
L.V.A.	0,85	0,00	0,00	0,00
J.G.Q.	0,40	5,79	5,45	0,78
G.O.M.	0,34	0,43	0,00	0,00
A.R.P.	0,79	5,77	3,78	0,17
<hr/>				
MEDIA <sup>†</sup> DS	0,61 <sup>†</sup> 0,64	2,81 <sup>†</sup> 2,48	2,16 <sup>†</sup> 2,62	0,10 <sup>†</sup> 0,21

no se detectan niveles circulantes de péptido C en condiciones basales (Tabla XXVII).

Respecto a los niveles de péptido C frente/ al desayuno de prueba, 9 de los 14 pacientes incluidos en/ este grupo (64%) muestran al 2º mes de tratamiento una clara mejoría en su respuesta, comparándola con la situación/ inicial. 5 de los 9 pacientes antes mencionados mantienen/ su capacidad de respuesta frente a este estímulo al 6º mes de tratamiento.

A los 24 meses de terapia intensificada la/ capacidad de respuesta frente al estímulo es muy escasa, / en la totalidad de los pacientes que componen este grupo.

6 de los 25 pacientes incluidos en nuestro/ estudio presentaban adecuados niveles de péptido C en con- diciones basales, así como tras el estímulo que representa el desayuno de prueba (Tablas XXIX y XXX ). La evolución/ de estos pacientes tras el tratamiento demuestra un progresivo descenso en los niveles basales de péptido C a lo largo de todo el tiempo de seguimiento, sin que en este grupo de pacientes se detecte elevación de los niveles basales / de péptido C al 2º mes de tratamiento. Respecto a los niveles de péptido C frente al desayuno de prueba, se detecta/ asimismo un progresivo descenso en todos, excepto en 1 pa- ciente. En ningún paciente a los 24 meses de evolución se/ mantiene una adecuada respuesta al desayuno de prueba.

5 de los 25 pacientes no fueron incluidos / en ninguno de los 2 grupos anteriores representan una si- tuación intermedia entre aquellos que mantenían una buena/ reserva pancreática y los que la habían perdido. Su evolu- ción a lo largo del período de seguimiento es variable, // tanto en lo referente a los niveles de péptido C en condi- ciones basales como tras el desayuno de prueba (Tablas / / XXXI y XXXII).

TABLA XXIX. EVOLUCION DEL PEPTIDO C BASAL EN SUJETOS CON BUENA RESERVA INICIAL.

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
M.N.P.	0,57	0,00	0,00	0,00
J.C.S.A.	0,72	0,45	0,00	0,00
F.J.R.G.	2,06	1,41	1,34	0,00
P.L.	0,90	0,10	0,23	-
P.A.V.	1,92	0,40	0,87	0,00
A.E.B.	0,70	0,05	0,00	-
<hr/>				
MEDIA <sup>±</sup> DS	1,14 <sup>±</sup> 0,60	0,40 <sup>±</sup> 0,48	0,40 <sup>±</sup> 0,51	0,00 <sup>±</sup> 0,00

TABLA XXX. EVOLUCION DE LA RESPUESTA DEL PEPTIDO C AL DESAYUNO DE PRUEBA EN SUJETOS CON BUENA RESERVA INICIAL.

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
M.N.P.	2,46	0,00	0,00	0,00
J.C.S.A.	3,52	9,10	7,82	0,98
F.J.R.G.	8,18	7,66	7,41	0,00
P.L.	4,70	2,00	0,99	-
P.A.V.	5,25	1,90	0,00	0,00
A.E.B.	7,79	4,85	4,68	-
<hr/>				
MEDIA <sup>±</sup> DS	5,31 <sup>±</sup> 2,08	4,25 <sup>±</sup> 3,27	3,48 <sup>±</sup> 3,32	0,24 <sup>±</sup> 0,42

TABLA XXXI. EVOLUCION DEL PEPTIDO C BASAL EN SUJETOS CON RESERVA INICIAL INTERMEDIA

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
P.J.R.D.	0,46	0,00	0,95	0,00
M.L.R.P.	1,37	0,30	0,09	0,00
M.J.M.D.	0,00	0,43	0,88	0,00
C.A.R.	0,55	1,24	-	0,26
R.C.C.	0,55	0,08	1,22	0,24
<hr/>				
MEDIA $\pm$ DS	0,58 $\pm$ 0,44	0,41 $\pm$ 0,44	0,78 $\pm$ 0,42	0,10 $\pm$ 0,12

TABLA XXXII. EVOLUCION DE LA RESPUESTA DEL PEPTIDO C AL  
DESAYUNO DE PRUEBA EN SUJETOS CON RESERVA  
INICIAL INTERMEDIA

	<u>INICIAL</u>	<u>2 MESES</u>	<u>6 MESES</u>	<u>24 MESES</u>
P.J.R.D.	2,05	3,30	6,55	1,11
M.L.R.P.	1,82	0,10	0,18	0,00
M.J.M.D.	2,41	0,42	2,19	0,00
C.A.R.	1,59	5,81	-	1,99
R.C.C.	1,72	2,82	0,54	2,15
<hr/>				
MEDIA $\pm$ DS	1,91 <sup>+</sup> <sub>-0,28</sub>	2,38 <sup>±</sup> <sub>2,08</sub>	2,86 <sup>±</sup> <sub>2,31</sub>	1,05 <sup>±</sup> <sub>0,92</sub>

10.- RELACION ENTRE RESERVA PANCREATICA Y CONTROL GLUCEMI-  
CO.

Hemos estudiado, considerando individualmente cada paciente, la existencia de posibles correlaciones/lineales entre el péptido C basal y los requerimientos insulínicos, HbA1c, MBG y MODD en los diferentes tiempos de/seguimiento. No detectamos correlación significativa entre los parámetros relacionados con el control glucémico (MBG, MODD y HbA1c) y los niveles basales de péptido C en ningún momento del estudio.

Observamos una correlación negativa significativa entre los niveles basales de péptido C y los requerimientos insulínicos vía s.c. coincidentes con el debut / de la enfermedad (Figura 40).

La respuesta del péptido C frente al desayuno de prueba, expresada como  $\Sigma$  de los niveles observados/ a los diferentes tiempos, tampoco se correlaciona con los/ parámetros relativos al control glucémico en ningún momento del estudio.

Al 6º mes de tratamiento, se detecta una correlación negativa significativa entre el  $\Sigma$  de péptido C y los requerimientos insulínicos vía s.c. (Figura 41).

En la Figura 42 representamos la evolución/ de los parámetros de control glucémico (MBG y HbA1c), requerimientos insulínicos vía s.c. y reserva pancreática, / en el conjunto de los pacientes estudiados. Como puede observarse, se detecta una mejoría inicial en los parámetros de control glucémico que se corresponde en el tiempo, con/ una recuperación en la reserva pancreática. Coincidiendo / con el máximo deterioro de la reserva pancreática (valores a los 24 meses) y sin cambios en los requerimientos insulí

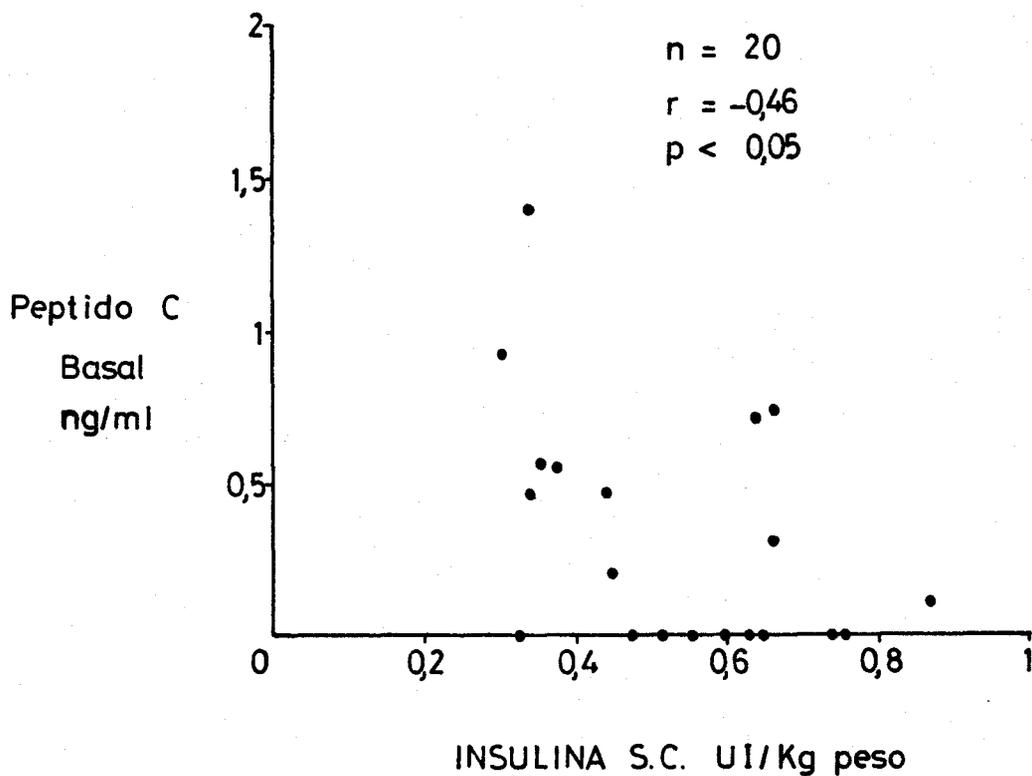


FIGURA 40. Correlación entre los niveles basales de peptido C y los requerimientos insulínicos en la fase previa a la terapia insulínica intensificada.

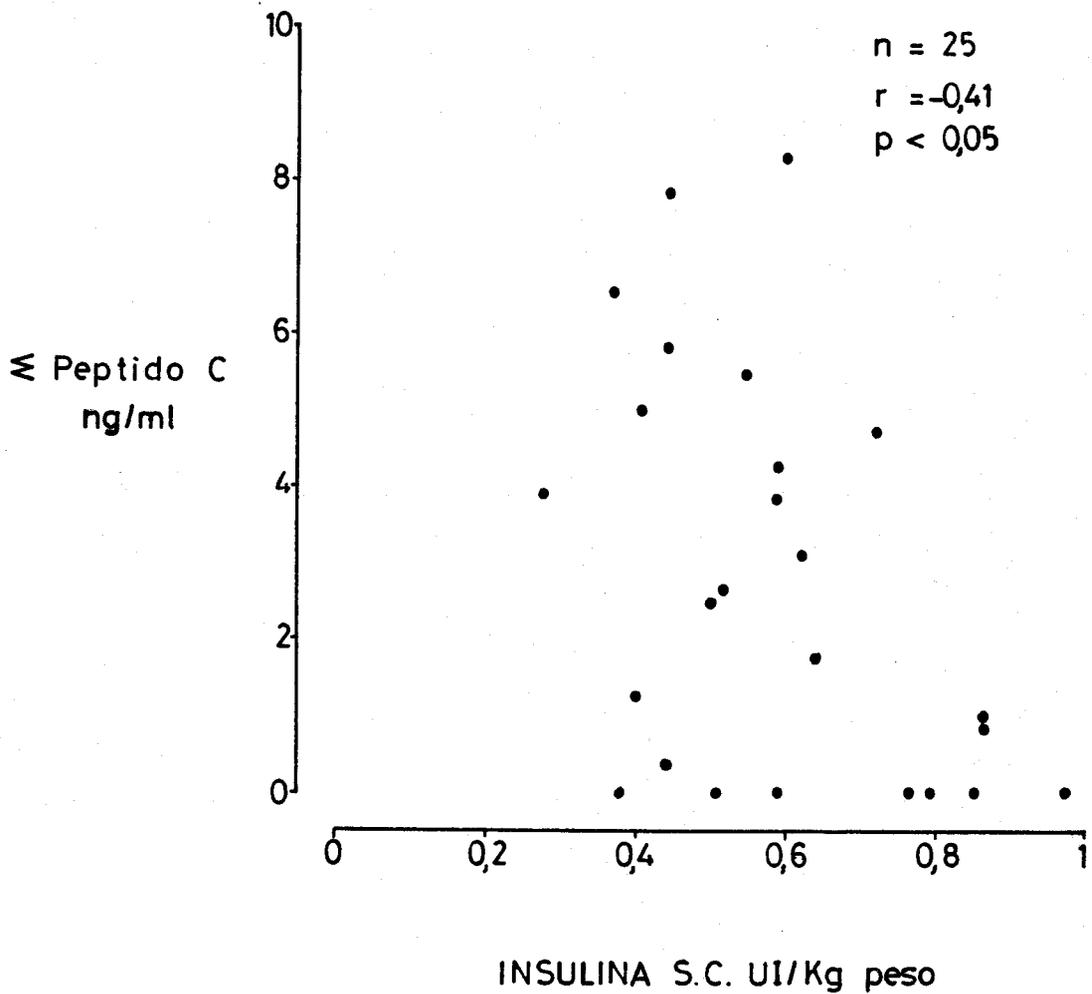


FIGURA 41. Correlación entre el  $\Sigma$  de los niveles de peptido C tras el desayuno de prueba y los requerimientos insulínicos a los 6 meses de evolución.

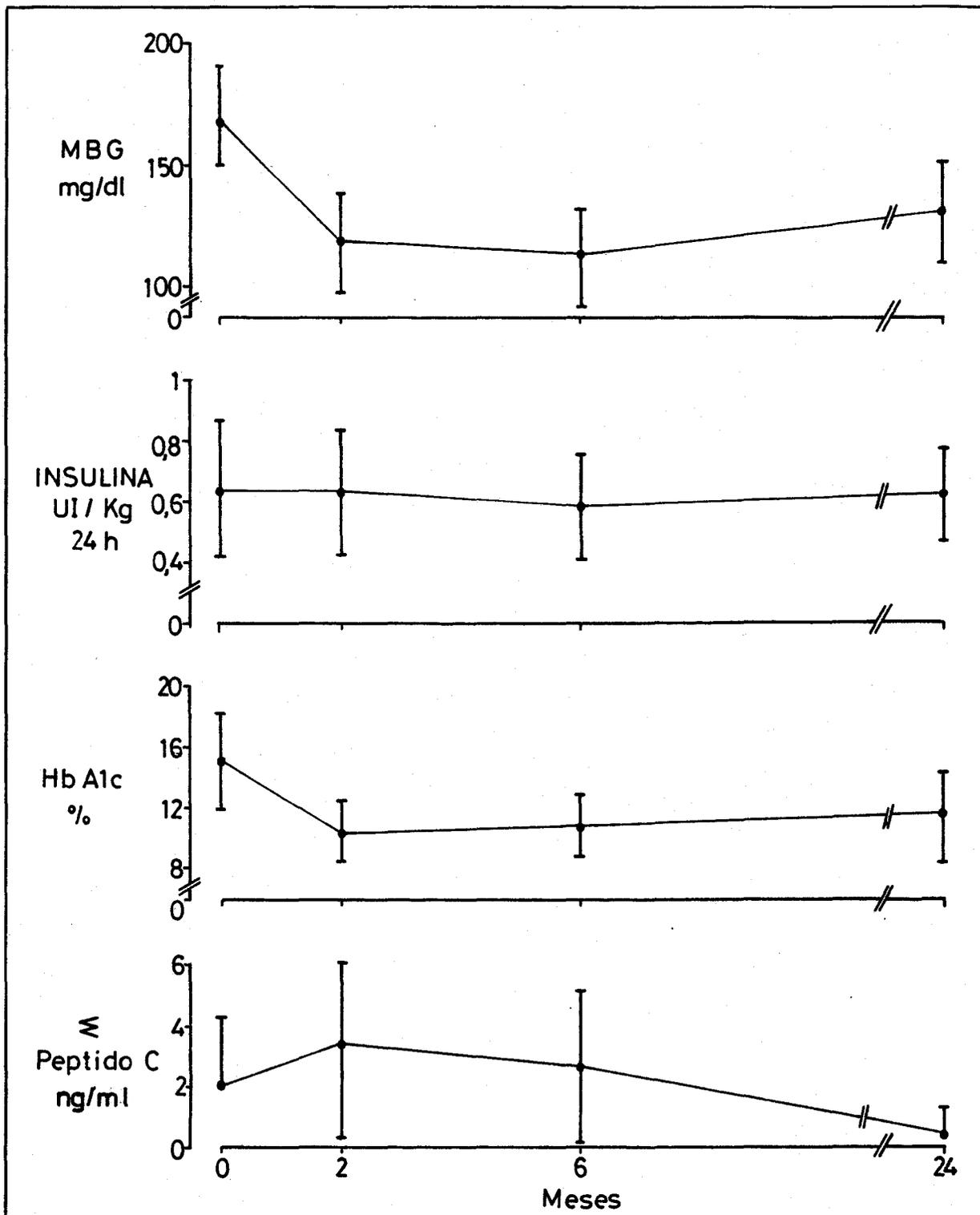


FIGURA 42. MEDIA $\pm$ DS del MBG, N.I. en 24 horas, HbA1c y del peptide C tras el desayuno de prueba durante los 24 meses iniciales de terapia insulinica intensificada.

nicos, se aprecia una tendencia a la elevación, en los valores de los parámetros que reflejan el control glucémico.

11.- ANALISIS DEL FENOMENO DEL AMANECER: ESTUDIOS MEDIANTE PANCREAS ARTIFICIAL.

El fenómeno del alba o del amanecer se caracteriza por un incremento en los niveles de glucemia // y/o en los requerimientos insulínicos durante el período/ comprendido entre las 6 y las 9 horas de la mañana, en ausencia de hipoglucemia previa. Este fenómeno ha sido des- crito recientemente tanto en pacientes diabéticos tipo I/ y tipo II como en sujetos no diabéticos (BOLLI y GERICH,/ 1.984) (SCHMIDT y cols., 1.984) ( 88 ) ( 89 ).

Al analizar en nuestra serie personal de / pacientes dicho fenómeno, hemos podido valorarlo en aque- llos pacientes que fueron conectados a Biostator durante/ 24 horas, en euglucemia, para calcular sus requerimientos insulínicos, por tanto dicho fenómeno se ha estudiado en/ los grupos II y III de pacientes y en condiciones muy si- milares a las empleadas anteriormente por otros autores / (LEVY y cols., 1.982) ( 90 ). Estos pacientes recibieron/ entre las 9 y las 11 de la noche una cena similar a la // que ellos hacían habitualmente como parte de su tratamiento dietético y no tomaron ningún otro alimento hasta la / mañana siguiente.

Hemos analizado los niveles de glucemia y/ los requerimientos insulínicos en cada uno de los grupos/ dividiendo la noche en dos períodos, uno comprendido en-- tre la 1 y las 6 horas y otro entre las 6 y las 9 horas.

En la TablaXXXIII se indican los valores / de glucemia y la insulina infundida en los períodos de // tiempo estudiados en ambos grupos de pacientes. No detec- tamos fenómenos del alba en ninguno de los 2 grupos, ya / que no se observan diferencias significativas, ni en las/

TABLA XXXIII. ANALISIS DEL FENOMENO DEL ALBA EN FUNCION DEL TIPO DE PROGRAMA APLICADO EN LA CONEXION A BIOSTATOR.

GLUCEMIAS , mg/ dl

PROGRAMA	1 a 6 horas	6 a 9 horas
BI=90	87 $\pm$ 8	86 $\pm$ 13
BI=130	117 $\pm$ 14	122 $\pm$ 6

INSULINA INFUNDIDA, mUI/ kg/ min

PROGRAMA	1 a 6 horas	6 a 9 horas
BI=90	0,12 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,11
BI=130	0,13 $\pm$ 0,07	0,11 $\pm$ 0,07

cifras de glucemia ni en la insulina infundida, al comparar el 1<sup>er</sup> con el 2<sup>o</sup> período de la noche.

V. - DISCUSSION



El planteamiento de la discusión puede realizarse bajo diferentes puntos de vista. El primero de ellos/ intentaríamos comparar nuestros resultados con estudios previos realizados en condiciones experimentales similares. Este punto de vista obligatorio en cualquier trabajo científico, resulta difícil de utilizar en determinadas circunstancias concretas de nuestro estudio, al no haber encontrado / en la literatura estudios que puedan ser realmente comparativos; vamos pues a plantear la discusión de nuestros resultados haciendo referencia, fundamentalmente, a los siguientes apartados:

1º) Problemas que plantea la insulinización de pacientes diabéticos de nuevo diagnóstico, modos de llevarlos a cabo, ventajas e inconvenientes de cada uno de / / ellos.

2º) Características clínicas e importancia/ de la fase de remisión en la historia natural de la diabetes insulín-dependiente: ¿podemos conseguir mediante el tratamiento médico un mayor número de remisiones y/o prolongar su duración?

3º) ¿Es uniforme la evolución de la reserva/ pancreática o secreción residual de insulina, en los diabéticos de nuevo diagnóstico? ¿Es éste un criterio de heterogeneidad en este grupo aparentemente homogéneo de pacientes?

4º) Análisis del planteamiento terapéutico/ global empleado en nuestro trabajo.

5º) Consideraciones a propósito de nuestros resultados relativos al fenómeno del Alba y su posible repercusión en el planteamiento terapéutico.

Respecto a los problemas que plantea la insulinización en pacientes diabéticos de nuevo diagnóstico, / podemos subdividirlos en los siguientes aspectos:

- Elección del tipo de insulina a emplear.
- Elección de la dosis de insulina y parámetros de / referencia para el establecimiento de dicha dosis.
- Fraccionamiento de esa dosis en relación con los / diferentes momentos del día y/o con la ingesta de alimentos.
- Ajuste progresivo del tratamiento.

Es un hecho comunmente admitido el empleo / de insulina cristalizada en pacientes diabéticos que debu- / tan en situación de cetoacidosis o de cetosis importante // sin llegar a situaciones acidóticas graves. Desde la intro- / ducción por ALBERTI y cols. (1.977)( 91 ) de la pauta de // tratamiento con dosis bajas de insulina mediante perfusión / intravenosa continua, esta técnica de tratamiento ha sido / adoptada por la mayor parte de los autores. Como posibles / alternativas en esta situación clínica concreta se ha plan- / teado el empleo de insulina cristalizada administrada por / vía intramuscular con intervalos horarios prefijados que ha demostrado asimismo su eficacia en pacientes que conserva- / ban una adecuada perfusión tisular (KITABCHI y cols. 1.976) / ( 92 ). No obstante los pacientes incluidos en nuestro es- / tudio y la mayor parte de pacientes diabéticos insulin-de- / pendientes en el momento del debut de su enfermedad, si / / bien suelen presentar cetosis, su situación clínica no sue- / le ser tan comprometida como para requerir el empleo selec- / tivo de la vía intravenosa o intramuscular, como vías de // administración de insulina. En estos pacientes, lo habitual es comenzar el tratamiento empleando la vía subcutánea, en / cuyo caso cabe plantearse qué tipo de insulina debe utili- / zarse en principio. Si el paciente comienza su tratamiento /

ingresado en un centro hospitalario lo habitual es instaurar una pauta de insulina cristalizada, administrada cada 6 horas en función de los controles de glucemia y de la presencia o no de cuerpos cetónicos en orina. Una vez que la cetosis ha desaparecido o que la causa precipitante del debut de la enfermedad está bajo control (infecciones, traumatismos ... etc), lo habitual es establecer un tratamiento combinado mezclando insulina de acción rápida y retardada en función de los controles glucémicos practicados con regularidad (cada 6 ó cada 8 horas) y teniendo en cuenta los requerimientos insulínicos en 24 horas derivados de la pauta de insulina cristalizada realizada los días previos. Esta forma de abordar el tratamiento inicial de un paciente diabético de nuevo diagnóstico, supone en la mayoría de los casos el transcurso de un período de tiempo no inferior a una semana, hasta que el paciente pueda ser descargado del área de hospitalización continuando su control ambulatoriamente.

No obstante, son numerosos los pacientes // diabéticos en los cuales el diagnóstico se establece en base a la existencia de manifestaciones clínicas patognomónicas, hiperglucemia, glucosuria y/o cetosis moderada, en ausencia de un factor precipitante concreto. Estos pacientes/ son en su mayoría tratados ambulatoriamente, por lo general mediante el empleo de una o dos dosis de insulina retardada tratamiento habitualmente establecido por personal médico / no especializado en el manejo de este tipo de enfermos.

Nuestra experiencia demuestra que en los // pacientes estudiados por nosotros, este último procedimiento había sido el empleado habitualmente por los médicos que tuvieron el primer contacto con los pacientes. De los 28 pa cientes incluidos en nuestro estudio, en el 78% se había // instaurado tratamiento insulínico, y en solo uno de ellos / se empleó insulina cristalizada, manejando normalmente una/ o dos dosis de insulina retardada al día. Respecto al establecimiento de una dosis concreta, no existen comportamien-

tos uniformes que intenten utilizar determinados parámetros como puntos de referencia para iniciar el tratamiento. En / términos generales dichos parámetros podrían ser el peso // del paciente, su superficie corporal, su edad o el grado de hiperglucemia y/o cetosis. Como comentaremos mas adelante, / no todos estos parámetros se correlacionan con los requeri- mientos insulínicos calculados mediante el empleo del pán- / creas artificial. No obstante, resulta llamativo comprobar / que la mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro // trabajo venían tratados con dosis de insulina en torno a // las 0'5 UI/kg de peso, sin que tengamos constancia que este criterio esté siendo empleado de forma uniforme por los mé- dicos que instauraron dicho tratamiento a nivel ambulatorio.

En términos generales, el criterio mas co- / munmente adoptado podría ser definido como "tratamiento de / tanteo" o ajuste progresivo del tratamiento, en función de / la evolución clinico-biológica del paciente sin que tampoco existan criterios uniformes para realizar dicho ajuste tera- péutico. En este sentido, resulta llamativo que ninguno de / los pacientes remitidos a nuestro centro y de diversas pro- cedencias, practicasen autoanálisis de glucemia y ello está en relación fundamentalmente, con el tipo de asistencia que reciben los enfermos diabéticos a nivel ambulatorio donde / las técnicas de autoanálisis aún no son empleadas con pro- fusión.

El empleo del páncreas artificial como sis- tema para establecer los requerimientos insulínicos en pa- / cientes diabéticos ha sido señalado por diversos autores en los últimos años. Los primeros estudios fueron realizados / por VAGUE y cols. (1.979) (68), KRAEGEN y cols. (1.981)(69) NAJEMNIK y cols. (1.981) (70), SLAMA y cols. (1.981) (71) y WEISBERG y cols. (1.981) (72) y han sido ya comentados en / nuestra Introducción. Cabe señalar no obstante, que estos / trabajos han sido realizados en pacientes diabéticos insu- lin-dependientes sometidos previamente a terapia insulínica

durante largos periodos de tiempo, es decir, no se trata de pacientes de reciente diagnóstico como en nuestro caso. Por otra parte, en nuestro estudio hemos intentado valorar el efecto de un diferente dintel de ajuste de la glucemia sobre los requerimientos insulínicos, aproximación que anteriormente habría sido realizada por RAZMAN y cols. (1.982) (93) al emplear el Biostator en el cálculo de los requerimientos insulínicos en pacientes diabéticos insulín-dependientes inestables. El empleo del páncreas artificial en niños y adolescentes diabéticos mal controlados, había sido también utilizado por GOLDEN y cols. (1.982) (94) para intentar definir cual sería el mejor régimen terapéutico, así como para mejorar el conocimiento y la adhesión del paciente a un determinado protocolo de tratamiento. Las limitaciones de este sistema como técnica para el cálculo de los requerimientos insulínicos eran conocidas desde los estudios de RIZZA y cols. (1.980) (33) que demostraban claramente // que tanto el páncreas artificial como las bombas de infusión de insulina provocan una hiperinsulinización de los pacientes, comparada con el empleo de múltiples dosis de insulina por vía subcutánea, si bien los perfiles glucémicos // que se conseguían eran similares con los tres sistemas.

En nuestro estudio demostramos que el empleo del páncreas artificial permite establecer de forma // precisa los requerimientos insulínicos en pacientes diabéticos de nuevo diagnóstico así como su distribución porcentual en los diferentes momentos del día. Cuando se emplea // un dintel de ajuste de la glucemia en torno a 90 mg/dl // (BI = 90) dichos requerimientos se sitúan en  $0.8 \pm 0.2$  UI/kg de peso, valores concordantes con los descritos por // otros autores anteriormente citados para diabéticos de larga evolución y similares a los detectados por nosotros en // pacientes de mas de 5 años de evolución (RODRIGUEZ, 1.985) // (95). Cuando empleamos un dintel de ajuste de la glucemia // en torno a 130 mg/dl (BI = 130) los requerimientos insulíni

cos son menores si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, situándose en torno a  $0'6 \pm 0'2$  UI/kg de peso, dichos requerimientos son similares a los observados en pacientes de nuevo diagnóstico tratados con insulina humana administrada por vía subcutánea y son prácticamente superponibles a los que nosotros mantenemos empleando asimismo vía subcutánea e insulina porcina monocomponente, en los dos años de seguimiento que comprende nuestro estudio. En nuestra experiencia parece por tanto más adecuado el empleo de un dintel de ajuste de la glucemia en torno a 130 / puesto que los riesgos de hiperinsulinización son menores, pudiendo derivar con mayor facilidad el tratamiento a aplicar por vía subcutánea.

El empleo de uno u otro dintel de ajuste de la glucemia no modifica significativamente la distribución porcentual de los requerimientos insulínicos a lo largo del día y en relación con la ingesta. Nuestros resultados demuestran en pacientes diabéticos de nuevo diagnóstico un comportamiento similar al observado por VAGUE y cols.(1.979) (68), RAZMAN y cols. (1.982) (93) y por nosotros mismos en pacientes diabéticos adultos de larga evolución, en el sentido de que los mayores requerimientos insulínicos se observan en la fase postprandial del desayuno, observación que había sido también realizada por GOLDEN y cols. (1.982)(94) en niños y adolescentes diabéticos de larga evolución. Respecto a la distribución relativa entre insulina de acción rápida y de acción retardada, depende de la sistemática utilizada por nosotros para derivar el tratamiento por vía subcutánea y en particular de que en la fase postprandial del almuerzo los pacientes precisasen menos o más de 10 UI de insulina. En nuestra experiencia los pacientes que fueron conectados a Biostator recibieron aproximadamente un 40% de la dosis total en forma de insulina cristalizada, porcentaje superior al que recibieron los pacientes en los que no se utilizó el Biostator como sistema de cálculo de /

los requerimientos insulínicos (GRUPO I). RAZMAN y cols. // (1.982) (93) llegan a administrar hasta un 70% de la dosis/ total en forma de insulina cristalizada en diabéticos adul- tos de larga evolución. GOLDEN y cols. (1.982) (94) en ni- ños y adolescentes administran un 48% de la dosis total en/ forma de insulina cristalizada. Nuestros resultados con un/ porcentaje de insulina cristalizada próximo al empleado por GOLDEN (1.982) (94) obtienen similares beneficios terapéuti- cos que serán comentados en el último apartado de nuestra / Discusión.

En lo relativo a la fase de remisión o pe- / riodo de luna de miel nuestros resultados son concordantes/ con los señalados por diversos autores. Hasta hace unos / / años el principal problema radicaba en definir con claridad lo que los diferentes grupos de trabajo entendían por fase de remisión, en el momento actual los criterios se han uni- ficado admitiendo fundamentalmente 2 tipos de pacientes en/ remisión: primero pacientes en remisión completa, cuando // los requerimientos insulínicos son inferiores a 250 mUI/kg/ /dia, consiguiendose un excelente control glucémico (valo- / res de MBG < 130 mg/dl). En esta situación los pacientes // continúan manteniendo un tratamiento dietético con un apor- te calórico suficiente evitando la ingesta de hidratos de / carbono de absorción rápida. Algunos autores incluyen den- / tro de esta situación pacientes en los que se interrumpió / el tratamiento insulínico manteniendo, no obstante, un ex- / celente control glucémico. En segundo lugar, se define como remisión parcial la situación en que se encuentran los pa- / cientes cuando sus requerimientos insulínicos son inferio- / res a 500 mUI/kg/dia manteniendo criterios de control glucé- mico idénticos a los referidos anteriormente para la remi- / sión completa. De los trabajos publicados en los últimos // años, el estudio que aporta una mayor casuística es sin du- da el publicado por KNIP y cols. (1.982) (96). Estos auto- / res estudian retrospectivamente las características clíni- /

cas de 113 pacientes en fase de remisión: las conclusiones/ de este estudio les llevan a afirmar que la remisión es mas frecuente en los pacientes varones y su duración es mayor / que en la hembras, observan asimismo que la edad en que se/ establece el diagnóstico es mayor en los pacientes que pre- sentan remisiones respecto a los que no la presentan. Los / sujetos de mayor edad son los que tienen asimismo fases de/ remisión de mayor duración, si bien estos resultados no al- canzan significación estadística. La duración del periodo / sintomático que precede al diagnóstico de la diabetes tampo- co es estadísticamente diferente entre los pacientes que re- miten y los que no remiten. Respecto al grado de deterioro/ metabólico que presentaban los pacientes en el momento del/ diagnóstico y su posible influencia sobre la aparición de / remisiones, observan que los pacientes que no remiten, tie- nen mas hiperglucemia, mayor cetonuria y mayor duración de/ estos signos que los pacientes que remiten; no observan di- ferencias significativas cuando consideran los antecedentes familiares de diabetes o el estatus social de los pacientes. Comparando nuestros resultados con los de KNIP y cols. // (1.982) (96) y salvando la diferencia en cuanto al número / de pacientes estudiados, cabe señalar que, efectivamente, / observamos mayor frecuencia de remisiones parciales en los/ varones que en las hembras, respecto a la duración de la fa- se de remisión en nuestra experiencia no es distinta en fun- ción del sexo. Si bien es cierto que los pacientes que remi- ten tienen una edad en el momento del diagnóstico ligeramen- te superior en los que no remiten, las diferencias tampoco/ son estadísticamente significativas. Tampoco observamos di- ferencias significativas en el tiempo de evolución de los / síntomas que precedieron al diagnóstico, ni en el tiempo // que tardaron ambos tipos de pacientes en ser incluidos en / nuestros protocolos terapéuticos.

Respecto a la importancia del deterioro me- tabólico inicial, si bien nosotros no hemos valorado el //

grado de cetosis y su duración, datos de los que no disponíamos en todos los pacientes, respecto al grado de hiperglucemia podemos afirmar que no había diferencias significativas entre los pacientes que remitieron y los que no lo hicieron. Si admitimos que la determinación de HbA1c refleja fielmente el grado de hiperglucemia a que los pacientes estuvieron sometidos durante un período de 2 meses, previo a la primera determinación, es decir, prácticamente desde que aparecen los primeros síntomas aunque el diagnóstico no estuviese efectuado, no observamos diferencias significativas entre los pacientes que no remiten y los que presentan fase de remisión.

El primer estudio de reserva pancreática // realizado en nuestros pacientes demuestra que los pacientes que remitieron tenían mejor respuesta de péptido C al estímulo aplicado, si bien los valores basales de peptido C // eran prácticamente idénticos. De alguna forma estos datos // permiten plantearse hasta que punto influye el deterioro // inicial de la célula  $\beta$  en la posibilidad de que posteriormente aparezca una remisión parcial. Si bien KNIP y cols. / (1.982) (96) no estudian este parámetro, otros autores han prestado atención al posible valor del peptido C inicial como marcador de aquellos sujetos susceptibles de entrar en // remisión. Así en los estudios prospectivos de diferentes // grupos franceses recopilados por VAGUE y cols. (1.984) (97) no se observan diferencias significativas en los niveles // iniciales de peptido C entre los sujetos que remiten y los // que no remiten. Por lo demás, en cuanto a las características de los sujetos incluidos en el estudio francés, son // prácticamente concordantes con las observaciones de KNIP y // cols. (1.982) (96) y con nuestros propios resultados, si // bien no incluyen niños ni adolescentes (la edad media de // los pacientes es de  $22 \pm 1.5$  años) y en esta serie no se detectan diferencias en cuanto a la frecuencia de remisiones // en función del sexo. En tres estudios recientes se plantea/

de nuevo y con resultados contradictorios, el interés del /  
peptido C inicial de cara a predecir la aparición o no de /  
remisión en sujetos diabéticos insulín-dependientes. ASSAN  
y cols. (1.985) (98) observan que los sujetos que entran en  
situación de remisión completa o parcial, tratados con ci- /  
closporina A, se diferencian de los que no remiten con di- /  
cho tratamiento, en que los niveles de peptido C basales //  
iniciales y tras estimulación son menores en estos últimos.  
Sin embargo, esta observación no habría sido realizada por /  
STILLER y cols. (1.984) (99) que no observan diferencias en  
los niveles iniciales de peptido C entre los pacientes que /  
remiten tratados con ciclosporina A y los que no remiten. /  
En el estudio realizado por KOIVISTO y cols. (1.984) (100) /  
los pacientes que remiten tratados con interferón presentan  
niveles de peptido C iniciales superiores a los que no re- /  
ten, y ello tanto en condiciones basales como tras estimula  
ción. Sin duda, el posible valor predictivo de la secreción  
insulínica residual inicial es un tema controvertido que //  
precisa nuevas aportaciones y el estudio de series amplias /  
de pacientes, estudios que no han sido todavía publicados, /  
puesto que en los ya publicados no se ha tenido en cuenta /  
este parámetro (KNIP y cols. 1.982) (96).

La mayor parte de los autores que han estu-  
diado la fase de remisión están de acuerdo en que suele apa  
recer durante el primer año de tratamiento. Nuestra expe- /  
riencia confirma esta observación puesto que tan solo el //  
30% de los pacientes inician la remisión transcurrido el 6º  
mes de tratamiento y la mayoría la inician más precozmente.

La frecuencia con que se detectan remisio- /  
nes completas o parciales, oscila considerablemente en los /  
diversos estudios publicados. En la serie de la clínica / /  
Joslin (WHITE y cols.) (101) publicada en 1.971 observan //  
una frecuencia de remisiones del 30%, LUDVIGSSON y cols. //  
(102) en 1.976 observa un porcentaje de remisiones del 31%;  
en un estudio posterior LUDVIGSSON observó un 100% de remi-

siones en todos los pacientes que se diagnosticaron y trataron entre 1.978 y 1.979 (103). En el estudio de KNIP y cols. (1.982) (96) 64% de los pacientes remiten. Los autores franceses observan porcentajes de remisión en pacientes tratados con terapia convencional que oscilan entre 11 y 29% // (MIROUZE y cols. 1.978) (104) y (VAGUE y cols. 1.981) (105).

NAJEMNIK y cols. (1.980) (106) detectan un 22% de pacientes en remisión sometidos a un protocolo de // tratamiento insulínico convencional. En nuestro estudio, e/ independientemente del precálculo de los requerimientos insulínicos mediante Biostator, el tratamiento con dos dosis/ de insulina mezcla y autoanálisis de la glucemia, protocolo que puede considerarse como tratamiento intensificado, ob-/ servamos un 35'7% de remisiones parciales sin que tengamos/ pacientes en remisión completa. En este sentido cabe seña-/ lar que la incidencia de remisiones completas es muy peque- ña en todas las series que han empleado exclusivamente tra- tamiento insulínico: por ejemplo DRASH y cols. (1.980)(107) sobre un total de 1.050 niños diabéticos solo observan un / 3% de remisiones completas, KNIP y cols. (1.982) (96) detec- tan un 2% de remisiones completas en su serie de 178 pacien- tes. Con nuevos métodos de tratamiento que mencionaremos a/ continuación, se ha conseguido incrementar de modo muy sig- nificativo el porcentaje de remisiones tanto parciales como completas.

Dentro de lo que podemos considerar como // tratamientos intensificados modificados mediante el empleo/ simultáneo de fármacos inmunosupresores, se han publicado / en los últimos dos años diversos estudios. STILLER y cols./ (1.984) (99), DUPRE y cols. (1.985) (108), en pacientes tra- tados con ciclosporina A consiguen un 50% de remisiones com- pletas que se mantienen al año de haber iniciado este trata- miento. ASSAN y cols. (1.985) (98) empleando asimismo ci- / closporina A, observa un 66'6% de remisiones, de las cuales el 33'3% son remisiones completas. KOIVISTO y cols. (1.984)



(100) emplean interferon en pacientes diabéticos de nuevo / diagnóstico insulinizados y consiguen 50% de remisiones completas durante 6 meses, si bien al año de iniciado este tratamiento solo 15% de los pacientes continúan en remisión // completa. Estos resultados superan los conseguidos inicialmente empleando glucocorticoides asociados al tratamiento / insulínico (ELLIOT y cols. 1.981) (109) y/o azatioprina / / (LESLIE y cols. 1.980) (110). El empleo de plamaféresis en/ diabéticos de nuevo diagnóstico asociada o no con glucocorticoides depara un porcentaje de remisiones parciales del / 70% (LUDVIGSSON y cols. 1.983) (111).

Otros autores han intentado mediante una insulinización intensiva, con un planteamiento similar al realizado por nosotros, inducir remisiones parciales o completas, sin el empleo de otros agentes farmacológicos. Caben / destacar los estudios de MIROUZE y cols. (1.978) (104) empleando páncreas artificial durante varios días para conseguir un excelente control glucémico en diabéticos de nuevo/diagnóstico, llegando a conseguir un 75% de remisiones parciales y las observaciones de VAGUE y cols. (1.981) (105) / mediante terapia insulínica intensificada alcanzando un 62% de remisiones parciales. NAJEMNIK y cols. (1.980) (106) consiguen un estricto control glucémico mediante bomba de infusión continua de insulina, instalada desde el momento del / diagnóstico y mantenida durante 15 días consiguiendo un 75% de remisiones parciales. Este último grupo no observa incremento del porcentaje de remisiones cuando además de la terapia con bomba administra glucocorticoides. Nuestra incidencia de remisiones parciales (35'7%) es por tanto similar a/ la publicada por la Clínica Joslin (WHITE y cols. 1.971) // (101) y por LUDVIGSSON y cols. (1.976) (102). Es sin embargo inferior al descrito por KNIP y cols. (1.982) (96) y al/referido por MIROUZE y cols. (1.978) (104), VAGUE y cols. / (1.981) (105) y NAJEMNIK y cols. (1.980) (106) cuyos planteamientos terapéuticos iniciales difieren notablemente de/

los nuestros. No obstante, el interés de los estudios re-//cientemente publicados se centra no solo en la incidencia / de remisiones parciales o completas sino también en la pro- longación de la duración de dichas remisiones. En este sen- tido cabe señalar que no se han conseguido todavía avances/ espectaculares. La mayor parte de los estudios refieren una duración de la fase de remisión entre 2 y 30 meses siendo,/ no obstante, escaso el porcentaje de pacientes que permane- cen en remisión más de un año. Así en el estudio de KNIP // (1.982) (96) la duración media de las remisiones se cifra / en  $253 \pm 17$  días, es decir prácticamente 8'4 meses. En el / estudio publicado por la Clínica Joslin (WHITE y cols. / // 1.971) (101) el promedio de duración de las remisiones fué/ de 15 meses. En el estudio de LUDVIGSSON (1.979) (103) la / duración media de las remisiones fué de 7'5 meses. Los auto- res franceses que han recopilado una casuística de 47 pa- / cientes en remisión dan un promedio de duración de la misma de  $12 \pm 3$  meses (VAGUE y cols. 1.984) (97). Por último, los estudios realizados empleando interferon (KOIVISTO y cols./ 1.984) (100) consiguen remisiones completas con una dura- / ción en torno a 6 meses, si bien 15% de los pacientes perma- necen en remisión al año. Los estudios realizados con ci- / closporina A (ASSAN y cols. 1.985) (98), (STILLER y cols. / 1.984) (99), (DUPRE y cols. 1.985) (108) observan remisio- / nes completas que permanecen en más del 50% de los pacien- / tes al año de tratamiento. No obstante, cuando se interrump- pe el tratamiento con ciclosporina A se asiste a un rápido/ incremento en los requerimientos insulínicos, sin que se // pueda seguir hablando de remisiones completas o parciales / (ASSAN y cols. 1.985) (98). En los estudios realizados em- / pleando infusión continua subcutánea de insulina (NAJEMNIK y cols. 1.980) (106) en comparación al tratamiento insulíni- co intensificado se observa una duración de las remisiones/ entre 5 y 6 meses para los pacientes con bomba de infusión/ de insulina (sin diferencia entre los que recibieron corti-

sona y los que no la recibieron) frente a  $5'2 \pm 3'9$  meses / en los tratados con terapia insulínica intensificada. Es de cir, el tratamiento con infusión continua de insulina aumen ta la incidencia de remisiones pero no prolonga significati vamente su duración. Nuestros resultados, empleando terapia insulínica intensificada, dan un promedio de duración de // las remisiones parciales de  $10 \pm 5'8$  meses y solo un 30% de los pacientes persisten en remisión mas de un año.

Respecto al valor pronóstico de la fase de/ remisión, nuestros resultados son concordantes con las ob-/ servaciones de KNIP y cols. (1.982) (96), en el sentido de/ que los pacientes que han experimentado remisión parcial, y aún terminada dicha fase, mantienen mejor reserva pancreáti ca y mejor control glucémico que aquellos que no presenta-/ ron remisión parcial. La importancia de la secreción insulí nica residual ha sido bien documentada por diversos autores. MENZEL y cols. insisten en la importancia de la reserva pan creática no solo desde el punto de vista de su influencia / sobre el control glucémico, sino también de la posible re-/ percusión sobre el desarrollo de complicaciones vasculares, en particular retinopatía diabética (1.980) (112).

Respecto al tercer interrogante que nos / / planteabamos al comienzo de nuestra Discusión, los estudios previamente comentados y nuestros propios resultados demues tran claramente que los diabéticos insulín-dependientes en/ el momento del diagnóstico no tienen un comportamiento homo géneo en cuanto a la secreción insulínica residual, valora da en términos de peptido C circulante en condiciones basa les o tras estímulo. Parece evidente que el grado de des- / trucción de las células  $\beta$  no es idéntico en todos los pa- / cientes cuando aparecen los primeros síntomas clínicos del/ síndrome diabético. Cabría esperar un mayor deterioro de la célula  $\beta$  en los pacientes que debutan con cetoacidosis seve ra y/o coma cetoacidótico respecto a los que presentan ex-/ clusivamente síntomas cardinales como forma de debut. Sin /

embargo, ello no es siempre así y nuestra experiencia va en ese sentido. Recientes estudios han demostrado cierto grado de resistencia insulínica en los pacientes diabéticos insulín-dependientes en el momento del diagnóstico. Dicha insulín-resistencia se manifiesta tanto a nivel hepático (menor efecto antigluco genolítico y anticetogénico de la insulina) como a nivel periférico (menor efecto de la insulina sobre/ la utilización periférica de glucosa). Las alteraciones hepáticas son rápidamente reversibles cuando se inicia un tratamiento con insulina exógena, pero los cambios observados/ a nivel periférico solo mejoran parcialmente, posiblemente/ por la existencia de un defecto a nivel postreceptor en el/ mecanismo de acción de la insulina (NANKERVIS y cols.1.984) (113). Nuestro estudio demuestra una ligera reducción en la capacidad de unión de la insulina a sus receptores eritrocitarios que se normaliza al 2º y 6º mes de tratamiento insulínico. No hemos podido valorar la utilización periférica / de glucosa en nuestros pacientes pero sin duda podemos afirmar que la primera etapa en el mecanismo de acción de la insulina, cual es su interacción con el receptor, no está significativamente alterada en estos pacientes.

Profundizando en el comportamiento de la reserva pancreática o secreción insulínica residual a lo largo de los dos primeros años de tratamiento, considerando // globalmente los 28 pacientes estudiados, observamos una evolución de los niveles basales de peptido C con tendencia a/ incrementarse al 2º y 6º mes de terapia insulínica, respecto al momento del diagnóstico, para practicamente hacerse / indetectable a los 24 meses del comienzo del tratamiento, / es decir, aproximadamente a los 26 meses del comienzo de // los síntomas. Respecto a la respuesta de peptido C frente / al estímulo, se observa un incremento al 2º mes de tratamiento para posteriormente ir reduciendose a los 6 y 24 meses postterapia. Este comportamiento es practicamente idéntico al observado por FABER y BINDER (1.977) (114) que estu-/

dian valores integrados de peptido C durante 24 horas en 17 pacientes diabéticos insulín-dependientes de nuevo diagnóstico, valorando su evolución durante 11 meses de tratamiento convencional (una única dosis de insulina retardada previa al desayuno). Estos autores observan un incremento al / 2º mes de tratamiento respecto a la situación inicial, detectando un descenso a los 5, 8 y 11 meses post-terapia.

Si tenemos en cuenta los valores iniciales/ de peptido C y aceptamos este parámetro bioquímico como posible marcador de heterogeneidad en la población de diabéticos tipo I observamos que mas del 50% de los pacientes que inicialmente tienen mala reserva experimentan una clara recuperación al 2º y 6º mes para decaer posteriormente. Sin embargo, en los pacientes con buena respuesta inicial al 2ª y 6º mes de tratamiento se aprecia ya un descenso en sus niveles de peptido C. Esta observación corrobora nuevamente el comportamiento heterogéneo de la secreción insulínica residual de los diabéticos insulín-dependientes.

Dificultades metodológicas nos han impedido valorar la evolución de los anticuerpos antiislole (ICA) en nuestros pacientes. Estos anticuerpos son detectables en mayor o menor intensidad en todos los pacientes diabéticos insulín-dependientes en el momento del diagnóstico, para ir / posteriormente desapareciendo del plasma. Su presencia se / ha puesto en relación con el daño inmunológico que estarían experimentando los islotes de Langerhans y en particular // las células  $\beta$  . Los diversos autores que han estudiado la / relación entre estos ICA y la reserva pancreática, han venido manteniendo en los últimos años que los pacientes con mayor tasa de ICA tendrían menor reserva y que los tratamientos dirigidos a frenar el daño inmunológico provocarían simultáneamente una reducción en los niveles circulantes de / ICA y una simultánea recuperación de la secreción insulínica residual (IRVINE y cols. 1.976) (115), (BOTAZZO y cols./ 1.980) (116), (GORSUCH y cols. 1.981) (117) y (SRIKANTA y /

cols. 1.983) (118). Sin embargo, muy recientemente las anteriores afirmaciones han sido puestas en tela de juicio al observarse los efectos de la ciclosporina A sobre los niveles de ICA y su correlación con la reserva pancreática, en este sentido el estudio de MANDROUP-POULSEN y cols. (1.985)(119) demuestran los siguientes hechos: 1º) no existe relación entre el título de ICA y los niveles de peptido C en el momento del diagnóstico (ni basales, ni tras estímulo); 2º) en / los sujetos que fueron tratados con ciclosporina A la tasa / de ICA desciende mas rapidamente que en los que son insulinizados exclusivamente; 3º) la recuperación de la secreción insulínica no es coincidente con la reducción en la tasa de ICA; 4º) los niveles de ICA no pueden ser utilizados para / predecir que pacientes responderían mejor o peor al tratamiento con inmunosupresores. Lo que en el fondo plantea este estudio no es solo la validez de los ICA como criterio / de selección de los pacientes, sino también hasta que punto el daño inmunológico es o no responsable del deterioro funcional de la célula  $\beta$ . En este mismo sentido pueden ser interpretadas las observaciones de ASSAN y cols. (1.985) (98) valorando otros parámetros como el índice  $OKT4^+ / OKT8^+$ ; la función de los linfocitos T helper mediante proliferación / con fitohemaglutinina y la producción de interleukina 2.

Sin duda, los pacientes diabéticos insulino-dependientes constituyen un grupo heterogéneo al igual que / desde hace años se viene admitiendo en los diabéticos no insulino-dependientes. Dicha heterogeneidad ha sido demostrada en los últimos años a diferentes niveles. Desde el punto de vista clínico podemos mencionar las diversas formas de debut que probablemente son ya traducción de un comportamiento patogénico diverso (ORCHARD y cols. 1.982) (120), así como los estudios que demuestran que la afirmación que se ha venido haciendo durante muchos años sobre la brusca aparición de los síntomas iniciales debe ser cuestionada, puesto que se evidencian múltiples alteraciones antes de que apa-

rezcan síntomas cardinales (GORSUCH y cols. 1.981) (117). / Desde el punto de vista bioquímico destacan como componen- / tes de dicha heterogeneidad el mayor o menor deterioro de / la secreción insulínica residual, así como el grado de hi- / perglucemia y/o cetosis, traducción no solo de la insulín- / deficiencia, sino también de la mayor o menor alteración en / el mecanismo de acción de la insulina, es decir, del mayor / o menor grado de insulín-resistencia. Desde el punto de vis / ta inmunológico, la heterogeneidad viene conferida por el / título de ICA, la presencia de inmunocomplejos y la mayor o / menor alteración en las funciones linfocitarias referidas / anteriormente. La heterogeneidad genotípica viene determina / da por la prevalencia de determinados haplotipos del siste- / ma HLA, cuya variabilidad de unos países a otros y dentro / de un mismo país en función de los grupos étnicos confiere / diferentes señas de identidad que diferencian entre sí a // los diabéticos insulín-dependientes (SERRANO RIOS y cols. / 1.983) (121).

Respecto a la discusión del planteamiento / terapéutico global empleado en nuestro trabajo, algunos as- / pectos del mismo han sido discutidos previamente en el pri- / mer apartado de nuestra Discusión. Haremos a continuación / hincapié en aquellos componentes del tratamiento y/o conse- / cuencias del mismo que no han sido comentadas. La evolución / de los parámetros antropométricos fué claramente favorable / a lo largo de los 2 años de seguimiento. No obstante, es ne- / cesario precisar, que la situación inicial de los pacientes / incluidos en nuestro estudio no presentaban deterioro del / desarrollo pondero-estatural. Merece la pena destacar el he- / cho de la ausencia de complicaciones agudas relacionadas // con la aparición de cetosis severas y/o cetoacidosis. En // efecto, a lo largo de los 2 años de seguimiento ninguno de / los pacientes incluidos en nuestro estudio precisó asisten- / cia hospitalaria por estos motivos, y en los controles rea- / lizados en su casa, tampoco se detectaron episodios de ceto



sis severa. En cuanto a la aparición de hipoglucemias graves, solo 2 de los 28 pacientes (7%) precisaron asistencia/hospitalaria por este motivo, durante los 2 años de seguimiento. Diversos factores han sido incriminados en cuanto a los mecanismos de descompensación, no solo interviene el // protocolo de insulinización empleado, sino que parece tener mayor importancia la existencia de una correcta relación médico-paciente, así como las interacciones entre el paciente y su medio familiar. El mayor o menor grado de educación // diabetológica influye asimismo en la aparición de estas complicaciones agudas. En nuestra experiencia, la realización/ de visitas periódicas (con un intervalo máximo de 2 ó 3 meses) la enseñanza del autoanálisis y la actuación educativa sobre el medio familiar permiten evitar este tipo de complicaciones. Es este sentido, nuestros resultados son concor-/ dantes con observaciones que demuestran que la intervención educativa, tendente a responsabilizar al paciente de su enfermedad (autoanálisis) y a eliminar situaciones de tensión en el medio familiar relacionadas con la vida cotidiana del paciente, desempeña un importante papel en la prevención de cetosis severas y cetoacidosis. En efecto, ORR y cols. // (1.983) (122) demuestran en 15 pacientes adolescentes mal / controlados que fueron remitidos a un centro hospitalario, / el importante papel de la educación diabetológica sobre la / incidencia de episodios de cetoacidosis y de ingresos hospi / talarios condicionados por este problema. No tuvieron nin- / gún ingreso hospitalario por cetoacidosis en un periodo de / 12 a 18 meses después de iniciado el proceso educativo.

Respecto a la utilidad del páncreas arti-/ ficial (Biostator) para el cálculo de requerimientos insulí / nicos y su aplicación al establecer una terapia intensifica / da, son necesarios asimismo algunos comentarios: si bien, / el Biostator no debe considerarse como un instrumento im- / prescindible para el cálculo de los requerimientos insulíni / cos, ya que no se observan diferencias significativas entre

los 3 grupos terapéuticos considerados en nuestros resultados otros aspectos muestran el interés de su empleo. Desde el punto de vista de la relación coste-beneficio, es indudable que la inversión económica que supone el empleo del // Biostator para el cálculo de requerimientos insulínicos, es es tá justificada en aquellos casos en los que el control glucémico no se alcanza fácilmente y siempre que ello pueda su poner una descompensación aguda del paciente. No debemos ol vidar que si bien el coste de la conexión a Biostator es // elevado, 2 días de estancia hospitalaria supera con creces/ dicho coste. Tradicionalmente el ingreso en un centro hospi<sup>ta</sup> lario durante un periodo de tiempo mas o menos breve, ha/ sido en ocasiones el método empleado para intentar un ajus te de la terapia insulínica en pacientes en el debut de su/ enfermedad. Desde el punto de vista del aprendizaje en dia<sup>be</sup> tología clínica el Biostator es un instrumento de induda<sup>ble</sup> utilidad para los miembros del equipo diabetológico, // puesto que permite conocer con precisión las modificaciones de los requerimientos insulínicos en diferentes circunstan<sup>cias</sup> fisiopatológicas, valorando la influencia de la dieta, ejercicio físico y otros factores. Por último, desde el pun to de vista de la educación del paciente diabético y de su/ familia, actúa como un mecanismo de refuerzo terapéutico fa cilitando la colaboración del paciente y de los familiares/ en el mejor conocimiento de la enfermedad y en el seguimien to de las medidas terapéuticas aplicadas.

Respecto al empleo del Biostator para el / estudio del Fenómeno del Alba, nuestros resultados no de- / muestran la aparición de este fenómeno en los 18 pacientes/ que hemos tenido la oportunidad de estudiar. En las condi-/ ciones experimentales empleadas en nuestro trabajo, la infu sión de insulina no es significativamente distinta en el pe ríodo de tiempo comprendido entre la 1 y las 6 de la madru gada, respecto al periodo comprendido entre las 6 y las 9 / horas. Nuestros resultados son concordantes con el estudio/

publicado por VAGUE y cols. (1.983) (123), pero está en clara contradicción con las observaciones perviamente realizadas por MATHIESEN y cols. (1.982) (124) y por BOLLI y / / / GERICH (1.984) (88). Estos autores observan una infusión de insulina en la primera parte del periodo nocturno de 0'15 y 0'17 mUI/kg/min, y la insulina infundida durante el periodo del amanecer se sitúa en torno a 0'23-- 0'28 mUI/kg/min. En nuestro estudio la insulina infundida durante la primera // parte de la noche es de 0'12 mUI/kg/min. en los diabéticos/ del grupo II (BI = 90) y de 0'13 mUI/kg/min. en los diabéticos del grupo III (BI = 130). Sin embargo llama la atención el hecho de que en nuestros pacientes la insulina infundida durante las 6 y las 9 de la mañana (0'15 y 0'11 mUI/kg/min) es claramente inferior a la observada por MATHIESEN y cols. (1.982) (124) y por BOLLI y GERICH (1.984) (88) y similar a la infundida en la primera parte de la noche. La diferencia por tanto se refiere a la insulina infundida en la segunda/ parte de la noche. Si bien los algoritmos empleados durante el estudio de este fenómeno no son totalmente idénticos a / los usados por estos autores, no pensamos que las diferen- / cias existentes puedan explicarse en base a este hecho. Tam- poco parece determinante la mayor o menor reserva pancreática y probablemente tenga una mayor influencia el momento // cronológico de la última toma de alimentos. En efecto, tanto en el estudio de MATHIESEN (1.982) (124) como en el de / BOLLI (1.984) (88), la última toma de alimentos equivalente a nuestra cena se realizó entre las 17 y las 19 horas, mien- tras que en nuestro caso la cena se realizó entre las 21 y / las 23 horas, que es el horario que habitualmente siguen // los pacientes en su domicilio. Si bien esta hipótesis preci- sa una ulterior confirmación, creemos que es importante se- ñalar que en nuestros pacientes y con el horario de comidas que se realiza en nuestro país, el fenómeno del amanecer // tal vez no sea tan frecuente como en los países anglosajo- / nes. Esta observación tiene gran trascendencia terapéutica /

al planificar los requerimientos nocturnos de insulina y la sistemática para su administración en relación con la dieta.

Sin duda el tratamiento de los pacientes / diabeticos insulin-dependientes supone una adecuada combinación de aspectos técnicos relacionados con diversos parámetros bioquímicos, aspectos en los que estamos asistiendo a un progresivo desarrollo en los últimos años. Existen ya referencias que hacen mención al manejo de ordenadores en la planificación del tratamiento en estos pacientes. No obstante, junto a los aspectos técnicos nuestro trabajo demuestra la importancia de lo que podríamos denominar aspectos humanos o personales, lo cual supone una aproximación educativa hacia el paciente, de indudable importancia en la adherencia al tratamiento; esta aproximación educativa debe realizarse de forma sistematizada y debe ir dirigida no solo al paciente sino al entorno familiar y social en que este se desenvuelve. Solo de esta forma los avances derivados del progreso tecnológicos podrán tener una aplicación en la vida cotidiana del paciente diabético.

VI. - RESUMEN

En nuestro trabajo, hemos intentado comparar la eficacia terapéutica de distintas pautas de insulinización basadas en el cálculo de los requerimientos insulínicos con o sin páncreas artificial, en un grupo de pacientes diabéticos insulín-dependientes de reciente diagnóstico.

Al dividir a nuestros pacientes en tres grupos terapéuticos, hemos intentado establecer la validez de la conexión a páncreas artificial para instaurar un tratamiento insulínico correcto y la importancia de éste sobre el grado de control glucémico, reserva pancreática, interacción insulina-receptor eritrocitario y requerimientos insulínicos, durante los 2 primeros años de enfermedad.

Al analizar nuestros resultados, no encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos / estudiados en ninguno de los parámetros referidos anteriormente. Tampoco se observan diferencias respecto al porcentaje de pacientes en fase de remisión parcial. Unicamente se observan diferencias en cuanto a la frecuencia de hipoglucemias leves, que es mayor en los pacientes conectados a páncreas artificial durante el primer año de tratamiento.

Considerando globalmente a todos los pacientes, haciendo abstracción de la pauta terapéutica empleada, observamos un 35% de pacientes en remisión parcial. No encontrando diferencias significativas entre los pacientes // que no remiten y los que presentan fase de remisión en edad, sexo, tiempo de evolución de los síntomas cardinales hasta el diagnóstico, grado de deterioro metabólico inicial (HbA1c) e insulinización inicial. Sí hay diferencias en la respuesta del péptido C frente al estímulo aplicado, siendo mejor en los pacientes que remiten, sin embargo los valores / basales de péptido C son prácticamente idénticos.

En el conjunto de pacientes estudiados se de

tecta una mejoría inicial en los parámetros de control glucémico que se corresponde con una recuperación en la reserva pancreática. A los 24 meses y coincidiendo con el máximo deterioro de la reserva pancreática y sin cambios en los requerimientos insulínicos, se aprecia una tendencia a la elevación de dichos parámetros.

Al estudiar el Fenómeno del Amanecer en los pacientes conectados a páncreas artificial (18) no hemos encontrado diferencias significativas en la infusión de insulina en los dos periodos analizados (1 a 6 de la madrugada/ y 6 a 9 de la mañana). No evidenciándose por tanto la existencia de dicho fenómeno.

No obstante, junto a los aspectos técnicos / nuestro trabajo demuestra la importancia de la actitud educativa no solo al paciente sino a su entorno familiar y social.

VII. - CONCLUSIONES

- 1ª) En nuestro estudio demostramos que el empleo del páncreas artificial permite establecer de forma precisa los / requerimientos insulínicos en pacientes diabéticos de / nuevo diagnóstico, así como su distribución porcentual / en los diferentes momentos del día.
- 2ª) Empleando un dintel de ajuste de la glucemia en torno a 90 mg/dl dichos requerimientos se sitúan en  $0,8 \pm 0,2$  UI / kg de peso. Con un dintel de ajuste de la glucemia en / torno a 130 mg/dl los requerimientos insulínicos alcanzan valores de  $0,6 \pm 0,2$  UI/kg de peso.
- 3ª) Nuestra experiencia demuestra como mas adecuado el empleo de un dintel de ajuste de la glucemia de 130 mg/dl. Con dicho dintel los riesgos de hiperinsulinización son menores pudiendo derivar directamente el tratamiento a / aplicar por vía subcutánea.
- 4ª) Los mayores requerimientos insulínicos se observan en / la fase postprandial del desayuno ( $25 \pm 11\%$ ) . La proporción de insulina cristalizada respecto a la dosis total alcanza valores del 40 %.
- 5ª) Observamos mayor frecuencia de remisiones parciales en / los varones, si bien su duración no es significativamente diferente en función del sexo. No detectamos diferencias significativas en el tiempo de evolución de los // síntomas, ni en el tiempo que tardaron en ser incluidos en nuestro protocolo terapéutico. Tampoco se observan / diferencias significativas en los valores iniciales de / HbA1c, entre los pacientes que presentaron fases de remisión y los que no la tuvieron.
- 6ª) Nuestros resultados demuestran que los pacientes que re

miten tienen mejor respuesta de péptido C al desayuno / de prueba, que aquellos que no remiten.

- 7<sup>a</sup>) La remisión suele aparecer durante el primer año de tratamiento. En nuestra experiencia, solo el 30% de los pa cientes inician la remisión transcurrido el 6<sup>o</sup> mes de tratamiento, la mayoría la inician mas precozmente.
- 8<sup>a</sup>) El porcentaje de remisiones parciales observadas se si túa en el 35'7%. El promedio de duración de dichas remi siones fué de 10  $\pm$  5'8 meses.
- 9<sup>a</sup>) La evolución de la secreción insulínica residual, de- / muestra un progresivo deterioro de la célula que es / practicamente total a los 26 meses de iniciarse los sín tomas del síndrome diabético.
- 10<sup>a</sup>) Los pacientes diabéticos tipo I constituyen un grupo he terogéneo, heterogeneidad no solo genética sino también evidenciable desde el punto de vista bioquímico y quími co.
- 11<sup>a</sup>) Queremos destacar la ausencia de complicaciones agudas/ relacionadas con la aparición de cetoacidosis en los 2/ años de seguimiento. Detectamos un 7% de hipoglucemias/ severas que precisaron asistencia hospitalaria.
- 12<sup>a</sup>) El mayor o menor grado de educación diabetológica influ ye de modo determinante en la aparición de dichas com- / plicaciones.
- 13<sup>a</sup>) El empleo del páncreas artificial si bien no debe ser / considerado como instrumento imprescindible, permite // una mayor rapidez en la instauración de un tratamiento/ ajustado, siendo de extraordinario interés desde el pun to de vista del aprendizaje para el equipo diabetológico- co, para el paciente y para su familia.

14<sup>a</sup>) En nuestras condiciones experimentales no detectamos Fenómeno del Alba en nuestra serie de pacientes diabéticos de reciente diagnóstico.

15<sup>a</sup>) La adecuada combinación de los avances tecnológicos y / de una actitud educativa, permite alcanzar indudables / beneficios terapéuticos en el manejo de los pacientes / diabéticos insulín-dependientes de reciente diagnóstico.

VIII. - BIBLIOGRAFIA

- 1 - FELIG, P., WAHREN, J y HENDLER, R. Influence of mature onset diabetes on splanchnic glucose balance after oral glucose ingestion. Diabetes 27: 121-126, / / 1.978.
- 2 - CHERRINGTON, A., LALY, W. y CHIASSON, J.L. Effecto of glucagon on glucose production during insulin deficiency in the Dog. J. Clin. Invest. 90: 664-677, / / 1.977.
- 3 - RIZZA, R., VENDONK, C., MILES, J., SERVICE, F. J. y / GERICH, J. Effect of intermittent endogenous hyperglucagonemia on glucose homeostasis in normal and diabetic man. J. Clin. Invest. 63: 1119-1123, 1.979.
- 4 - FELIG, P., WAHREN, J. y SHERWIN, R. S. Protein and amino acid metabolism in diabetes mellitus. Arch. Intern. Med. 137: 507-512, 1.977.
- 5 - CHASE, P. H. y GASGOW, A.M. Juvenile diabetes mellitus and serum lipids and lipoprotein levels. Am. J. / Dis. Child. 130: 1113-1119, 1.976.
- 6 - BENNET, G.V. y CUATRECASAS, P. Insulin receptor of fat cells in Insulin resistant metabolic states. / / / Science 176: 805-810, 1.972.
- 7 - DAVIDSON, M.B. y KAPLAN, S.A. Increased insulin binding by hepatic plasma membranes from diabetic rats: / Normalization by insulin therapy. J. Clin. Invest. / / 59: 22-30, 1.977.
- 8 - HEPP, K.D., LANGLEY, J., VON FUNCKE, H.J., RENNER, R. y KEMMER, W. Increased insulin binding capacity of liver membranes from diabetic Chinese hamster. Nature / 258: 154, 1.975.

- 9 - DURAN GARCIA, S., GOMEZ NIETO, J. y MARAÑÓN CABELLO, /  
A. Effect of gestational diabetes on insulin receptors human placenta. Diabetologia 16: 87-91, 1.979.
- 10 - PACOLD, S.T. y BLACKARD, W.G. Central nervous system/  
insulin receptors in normal and diabetics cats. Endocrinology 105: 1452-1457, 1.979.
- 11 - KASUGA. M., ALANUMA, Y., OKA, Y., IWAMOTO, Y., KOSAKA  
K. Insulin receptors and glucose metabolism in rat adipocytes in hypo and hiperinsulinaemic states. American Journal of Physiology 235: 175-184, 1.978.
- 12 - BECK-NIELSEN, H., PEDERSEN, O., LINDSKOV, O.H. y // /  
SORENSEN, N.S.A. Subgroup of juvenile diabetics characterized by an insulin receptor defect. In the 10/  
th. Congress of the International Diabetes Federation. Vienna, Austria, September 9-14, 1.979. Excerpta Medica Ed., Amsterdam. International Congress Series n° /  
481: Abstract n° 41-18, 1.979.
- 13 - HARRISON, L.C., BILLINGTON, T., CLARK, S., NICHOLS, /  
R., EAST, I. y MARTIN, F.I.R. Decreased binding of insulin by receptors on placental membranes from diabetic mothers. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 206-209, 1.976.
- 14 - BAR, R.S., HARRISON, L.L., MUGGEO, M., GORDEN, P., //  
KAHN, C.R. y ROTH, J. Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. Adv. Int. Med. 24: 23-47, 1.979.
- 15 - PEDERSEN, O., HENNING BECK-NIELSEN, M.D., LISE HEDING  
P.H.: Increased insulin receptors after exercise in /  
patients with insulin-dependent diabetes mellitus. //  
New. Engl. J. Med. 302: 886-892, 1.980.
- 16 - PEDERSEN, O., HJOLLUND, E., LINDSKOV, H., BECK-NIELSEN  
H., JENSEN, J.: Circadian profiles of insulin recep--

- tors in insulin-dependent diabetics in usual and poor metabolic control. Am. J. Physiol. 242: 127-136, // / 1.982.
- 17 - TCHOBROUTSKY, G. Relation of diabetic control to development of microvascular complication. Diabetologia / 15: 143-152, 1.978.
- 18 - PIRART, J. Diabete et complications dégénératives: // présentation d'un e'tude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1.947 et 1.973. Diab. Metab. 3: // 97-107, 173-182, 245-256, 1.977.
- 19 - SUTHERLAND, D.E.R. Pancreas and islet transplantation. Diabetologia 20: 161-185, 435-450, 1.981.
- 20 - SLAMA, G., BUU, K.N.P., TCHOBROUTSKY, G., DELAGE, A., DESPLANQUES, S. Plasma insulin and C-peptide levels / during continovos subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 2: 251-255, 1.979.
- 21 - KLINE, N.S., SHIMANN, E., STEARNS, H., McWILLIANS, C., KOHN, H. y BLAIR, J.H. Technique for automatic in vivo regulation of blood sugar. Technicon Quarterly 1:/ 16, .1.969.
- 22 - KADISH, A.H. Automatic control of blood sugar 1 A ser vomechanism for glucose monitoring and control, Am. J. Med. Electronic 3: 82-86, 1.964.
- 23 - CLEMENS, A.H., CHANG, P.H. y MYERS, R.W. The development of Biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS). Horm Metab. Res. 7: 22-23, 1.977.
- 24 - GOUGH, D.A., AISENBERG, S., COLTON, C.K., GINER, J. y SOELDNER, S.S. The status of electrochemical sensors/ for in vivo glucose monitoring. Horm. Metab. Res. 7:/ 10-22, 1.977.
- 25 - KERNER, W., THUM CH., TAMAS, G.Y., BEISCHER, W., // /

- CLEMENS, A.H. y PFEIFFER, E.F. Attempts at perfect // normalization of glucose tolerance test of severe diabetics by artificial beta cell. Horm. Metab. Res. 8:/ 256-261, 1.976.
- 26- ALBISSER, A.M., LEIBEL, B.S., EWART, G., DAVIDOVAC, Z., BOTZ, C.K., ZINGG, W., SCHIPPER, H. y GANDER, R. Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. Diabetes 23: 397-404, 1.974.
- 27 - ZINMAN, B., STOKES, E.F. y ALBISSER, A.M. The metabolic response to glycemic control by the artificial // pancreas in diabetic man. Metabolism. 28: 511-517, // 1.979.
- 28 - SHICHIRI, M., KAWAMORI, R. y ABE, H. Normalization of the paradoxical secretion of glucagon in diabetics who/ were controlled by the artificial beta cell. Diabetes 28: 272-275, 1.979.
- 29 - ALBISSER, A.M., LEIBEL, B.S. y ZING, W. The développement of an endocrine artificial pancreas and its application in research and clinical investigation. / / Horm. Metab. Res. 7: 87-94, 1.977.
- 30 - PFEIFFER, E.F., BEISCHER, W. y KERNER, W. The artificial endocrine pancreas in clinical research. Horm. / Metab. Res. 7: 95-114, 1.977.
- 31 - KUDLOW, J.E., ALBISSER, A.M., ANGEL, A., LANGER, B., / YIP, C.C., ZINMAN, B. y STOKES, E. Insulinoma resection facilitated by the artificial endocrine pancreas. Diabetes 27: 774-777, 1.978.
- 32 - MOROUZE, J., SELAM, J.L., PHAM, T.C., MENDOZA, E. y / ORSETTI, A. Sustained insulin induced remission of juvenile diabetes by means of an external artificial // pancreas. Diabetologia 14: 223-227, 1.978.

- 33 - RIZZA, R.A., GERICH, J.E., HAYMOND, M.W., WESTLAND, / R.E., HALL, L.D., CLEMENS, A.H. y SERVICE, F.J. Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: // comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion and intensified / conventional insulin infusion and intensified conventional insulin therapy. N. Engl. J. Med. 303: 1313- / 1317, 1.980.
- 34 - CARKE, W.L., SANTIAGO, J.V. y KIPNIS, D.M. The effect of hiperglucagonemia on plasma glucose concentrations and on insulin requirements in insulin-requiring diabetes mellitus. Diabetes 27: 649-652, 1.978.
- 35 - SHICHIRI, M., YAMASAKI, Y., KAWAMORI, R., HAKUI, N. y ABE, H. Wearable artificial endocrine pancreas with / needle-type glucose sensor. The Lancet, 20: 1129-31./ 1.982.
- 36 - SHICHIRI, M., KAWAMORI, R., YAMASAKI, Y., HAKUI, N. y ABE, H. Essentiality of closed-loop control system // day-by-day variation in glycemic response. "A Journal of the American Diabetes Association" Las Vegas-Nevada. Vol. 33. Supplement I, 293, 1.984.
- 37 - IRSIGLER, K. y KRITZ, H. Long term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosing regulating apparatus. Diabetes 28: 196-203, 1.979.
- 38 - PICKUP, J.C., KEEN, H., PARSON, J.H. y ALBERTI, G.M./ M. Continuous subcutaneous insulin infusion, an approach to achieving normoglycemia. Br. Med. J. 1: / / 204-207, 1.978.
- 39 - TAMBORLANE, W.V., SHERWIN, R.S., KOIVISTO, V., / / / HENDLER, R., GENEL, M. y FELIG, P. Normalization of / the growth hormone and catecholamine response to exercise in juvenile-onset diabetic subject treated with/

- a portable insulin infusion pump. Diabetes 28: 785- / 788, 1.979.
- 40 - PRESTELE, K., FRANETZKI, M. y KRESSE, H. Development / of programcontrolle portable insulin delivery devices. Diabetes Care 3: 362-368, 1.980.
- 41 - SLAMA, G., HAUTECOUVERTURE, M., ASSAN, R. y / / / / / TCHOBROUTSKY, G. One to five days of continuous intra venous insulin infusion on diabetics patients. Dia-- betes 23: 732-739, 1.974.
- 42 - BAHORIC, A., FILLER, R.M., PERLMAN, K., JACKMAN, W.S. / y ALBISSER, A.M. New devices and methods for long / / term vascular access for blood sampling and insulin / infusion. Diabetes Care 3: 338-344, 1.980.
- 43 - LOUGHEED, W.D., FISHER, V., PERLMAN, K. y ALBISSER, / A.M. A physiological solvent for crystalline insulin. Diabetologia 20: 51-53, 1.981.
- 44 - VIBERTI, G.C., PICKUP, J.C., JARRETT, R.J. y KEEN, H. Effect of control of blood glucose on urinary excre-- tion of albumin and beta é microglobulin in insulin-- dependent diabetes. N. Engl. J. Med. 300: 638-641, // 1.979.
- 45 - CHAMPION, M.C., SHEPHERD, G.A.A., RODGER, N.W. y DRUPE, J. Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. Diabetes 29: 206-212 1.980.
- 46 - KITABCHI, A.E., FISHER, J.N., BURHGER, G.A., GAYLORD, M.S., BLANK, N.M. Evaluation on of a portable insulin infusion pump for out patient management of brittle // diabetes. Diabetes Care 2: 421-424, 1.979.
- 47 - MARLISS, E.B., CARON, D., ALBISSER, A.M. y ZINMAN, B. Present and futur expectation from insulin infusion / systems. Diabetes Care Soupresse, 1.981.

- 48 - TATTERSAL, R y GALE, E. Patient self monitoring of // blood glucose and refinements of conventional insulin treatment. Am. J. Med. 70: 177-182, 1.981.
- 49 - SLAMA, G., GARRET, D, y TCHOBROUTSKY, G. Multiple dai- ly insulin injection through subcutane ously implan- ted needle. Lancet 1: 1078, 1.980.
- 50 - REACH, G., POUSSIER, PH., SAUSSE, A., ASSANN, R., / / ITOH, M. y GERICH, J.E. Functional evaluation of a // bioartificial pancreas using isolated islets perfused with blood ultrafiltrate. Diabetes 30: 296-301, 1.981.
- 51 - BROWLEE, M. y CERAM, A. A glucose controlled insulin/ delivery system: semi-synthetic insulin bound to lec- tin. Science 206: 1190-1191, 1.979.
- 52 - PFEIFFER, E., KERNER, W. The artificial endocrine pan- creas: ist impact on the pathophysiology and treat-// ment of diabetes mellitus. Diabetes Care 4: 11-26, // 1.981.
- 53 - RIZZA, R., WESTLAND, R., HALL, L., PATTON, G., / / / / HAYMOND, M., CLEMENS, A., GERICH, J., y SERVICE, J. / Effect of peripheral versus portal venous administra- tion of insulin on postprandial hyperglycemia and glu- cose turnover in alloxan diabetic dogs. Mayo Clin. 56: 434-438, 1.981.
- 54 - BOTZ, C.K., LEIBEL, B.S., ZINGG, W., GANDER, R.E., // ALBISSER, A.M. Comparison of peripheral and portal // routes of insulin infusion by a computer-controlled / insulin infusion system (artificial endocrine pan- / creas). Diabetes 25: 691-700, 1.976.
- 55 - PFEIFFER, E.F. Feedback controlled and preprogrammed/ insulin infusion in reseach and treatment of diabetes mellitus-general overview, pp. 13-60 ed: Drouin, P. / Mejean, L., Debry, G., en. Artificial Pancreas Clini-

- cal Applications. Doin editeurs, Paris 1.979.
- 56 - DROUIN, P., MEJEAN, L., CLEMENS, A.H., VERNHES, G., /  
ROUSELLE, D. y DEBRY, G. Delayed feedback control and  
glucose excursion in insulin dependent diabetic pa-//  
tients, pp. 113-124 en: DROUIN, P., MEJEAN, L., DEBRY,  
G., ed. Artificial Pancreas Clinical Applications. / /  
Doin editeurs, Paris 1.974.
- 57 - CLEMENS, A.H., CHANG, P.H., KERNER, N., MYERS, R.A. y  
PFEIFFER, E.F. Development of an analyzes and new con-  
trol algorithms for a glucose controlled insulin infu-  
sion systems (artificial B cell) en Diabetes, procee-  
dings of the IV Congress of the International Diabe-  
tes Federation. BAJAJ, J.S. ed. Exerpta Medica Publ./  
Amsterdam - Oxford, pp. 481-488, 1.977.
- 58 - ALBISSER, A.H., LEIBEL, B.S., EWART, T.G., BOTZ, C.K.  
ZINGG, W., SCHIPPER, H. y GANDER, R. Clinical control  
of diabetes by the artificial pancreas. Diabetes 23:/  
397-404, 1.974.
- 59 - MASSI-BENEDETTI, M., NOY, G., JOHNSTON, I.D.A., WORT,  
R., ALBERTI, K. Glucose controlled insulin infusion /  
system (Biostatator) application during sugery for a pre-  
sumed pancreatic microinsulinoma. Diabete and Metabo-  
lisme 7: 41-44, 1.981.
- 60 - SAIBENE, V., ALBERETTO, M., DOSSI, G., ANDREONI, B.,/  
CORDARO, C., VEGETO, G., DABANDI, M. Glucose-clamp by  
artificial pancreas in the study and management of a/  
patient with insulinoma. Diabet. 18: 183-190, 1.981.
- 61 - SLAMA, G., KLEIN, J.C., DELAGE, A., ROTTEMBOURG, J.,/  
MEROUANI, A. y JACOBS, C. The use of the artificial /  
pancreas in uremic diabetic patients. pp. 239-253, //  
ed. Drouin, P., Mejean, L., Debry, G., en. Artificial  
Pancreas Clinical Applications. Doin editeurs. Paris /

1.979.

- 62 - JACOBS, C., ROTTEBOURG, J., FRANTZ, PH., SLAMA, G. y LEGRAIN, M. The tratment of end-stage renal failure / in the indulin-dependent diabetic patient, ed. By M./ Maxwell, en "Advances in Nephrology", Publ. Year Book Med. 8: 1.978.
- 63 - COMTY, C.M., LEONARD, A. y SHAPIRO, F.L. Nutritional/ problems in the dialized patients with diabetes melli tus. Kidney Int. 61: 51-57, 1.974.
- 64 - LAMBROTTE, L., REYNAERT, M., WOJCIK, S., LAFONTAINE, / J.J., BERTRAND, V., BUYSSCHAERT, M. y LAMBERT, A.E. / Use of artificial pancreas during prolonged hiperali- mentation pp. 185-198, ed. Drouin, P., Mejean, L., // Debry, G. en Artificial Pancreas Clinical Aplications Doin editeurs, Paris 1.979.
- 65 - MIROUZE, J., SELAM, J.L. y PHAM, T.C. Remission du-// ring the course of juvenile diabetes mellitus: the ro le of the artificial pancreas. pp. 139-158, ed. Drouin P., Mejean, L., Debry, G., en Artificial Pancreas Cli- nical Aplications. Doin editeurs, Paris 1.979.
- 66 - LEVY, I., PEIG, M., CASAMITJANA, R., ESMATJES, E., // GOMIS, R. Efecto de la normogluemia inducida por el/ Biostator sobre la reserva de la célula beta pancreá- tica. En el 6º Congreso Nacional de Diabetes. Benalmá dena-costa, Abstract pp. 54-55, 1.982.
- 67 - PEIG, M., GOMIS, R., LEVY, Y., CASAMITJANA, R. y // / FIGUEROLA, D. Importancia del páncreas artificial en/ la recuperación funcional de la célula beta en la dia betes mellitus tipo I. En el 6º Congreso Nacional de/ Diabetes. Benalmádena-costa, Abstract pp. 66-67, / / / 1.982.
- 68 - VAGUE, P.H., ALTOMARE, E., MOULIN, J.P., VIALETES, /

- B., LOPEZ, N. y VAGUE, J. Efficacy of an insulin regimen preplanned with the use of artificial pancreas/ in brittle diabetics. pp. 173-183, ed. Drouin, P., // Mejean, L., Debry, G., en Artificial Pancreas Clinical Applications. Doin editeurs, Paris 1.979.
- 69 - KRAEGEN, E.W., CHISHOLM, D.J. y McNAMARA, E. Timing / of insulin delivery with meals. Horm. Metab. Res. 13: 365-367, 1.981.
- 70 - NAJEMNIK, C., KRITZ, H., IRSIGLER, K. y BOLZMANN, L./ Insulin requirement of insulin-dependent diabetics // under high us. Low carbohydrate diet. Diabetologia 21: 308, 1.981.
- 71 - SLAMA, G., KLEIN, J.C., DELAGE, A., ARDILA, E., / / / LEMAIGNEN, H., PAPOZ, L. y TCHOBROUTSKY, G. Correla-// tion between the nature and amount of carbohydrate in meal intake and insulin delivery by the artificial // pancreas in 24 insulin-independent diabetics. Diabetes 30: 101-105, 1.981.
- 72 - WEISBERG, G.W., SIEGELMAN, C.A. y HORWITZ, D.L. Failure of closed loop artificial pancreas to predict optimal dose of subcutaneous insulin. Clin. Reseach 29: / 426, 1.981.
- 73 - TROVATI, M., LORENZATI, R., NAVONE, G.F., BURONZO, G., PAGANO, G. y LENTI, G. Rapid changes of glycosylated/ hemoglobin in diabetic submitted to artificial pan-// creas control. J. Endocrinol. Invest. 4: 103-106, / / 1.981.
- 74 - SERVICE, J., FAIRBANKS, F., RIZZA, R.A. Effect hemo-- globin A<sub>1</sub> of rapid normalization of glycemia with and artificial endocrine pancreas. Mayo Clin. Proc. 56: / 377-380, 1.981.
- 75 - FERNANDEZ, I. Determinación de los niveles de hemoglo

- bina glucosilada: Aspectos metodológicos, correlaciones clínico-biológicas y modificaciones terapéuticas/ en diabéticos tipo I y tipo II. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina de Sevilla, 1.982.
- 76 - WLACHOKOSTA, F., KOENING, R., CAHILL, G.F. y SOELDNER J.S. Evidence of reversibility of hemoglobin (Hb) A1c Diabetes 29: 85, 1.980.
- 77 - WHITE, N., WALTMAN, R., KRUPIN, T. y SANTIAGO, J. Reversal of neuropathic and gastrointestinal complication related to diabetes mellitus in adolescents with improved metabolic control. Journal of Pediatrics 99: 41-45, 1.981.
- 78 - DROUIN, P., ROUSSELLE, D., STOLTZ, J.F., GUIMONT, C.,/ GAILLARD, S., VERNHES, G., y DEBRY, G. Study of blood viscosity and erythrocyte parameters in diabetic patients using an artificial pancreas. Scand J. Clin. / Lab. Invest. 41: 156-169, 1.981.
- 79 - JONES, R.L., JOVANOVIC, L. y PETERSON, C.M. Hipercoagulation and blood glucose control in patients with / diabetes mellitus. Rapid reversibility as monitored / and controlled by the artificial beta cell. Clin. Research 29: 336, 1.981.
- 80 - JUHAN, I., BUONOCORE, M., JOUVE, R., VAGUE, P.H., / / MOULIN, J.P. y VIALETES, B. Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin dependent diabetics corrected by insulin in vivo/ and in vitro. Lancet 6: 535-537, 1.982.
- 81 - NEVILLE, D.N. In method in membrane biology. ed. Korn E. Plenum. Press, New York: 57-85, 1.975.
- 82 - DURAN, S., GOMEZ, J. y MARAÑÓN, A. Regulation of hypothalamic and liver insulin-receptors in experimental / diabetes. Diabetologia 15: 229, 1.979.

- 83 - FLUCKIGER, R. y WINTERHALTER, K.H. In vitro synthesis of hemoglobin Alc. Febs. Lett. 71: 356-60, 1.976.
- 84 - SHLICHTKRULL, MUNCK, O. y ERSILD, M. The M value, an index of the blood sugar control in diabetics. Act. Med. Scand. 177: 95, 1.965.
- 85 - SERVICE, F.J. Parameters for the assessment of glycaemic control. In: New Approaches to insulin Therapy. / Ed. by Irsigles, K., Kunz, K.N., Ovens, D.R. and // Regal, H. Proc. Symposium Diabetes. 239, 1.965.
- 86 - YALLOW, R.S. y BERSON, S.A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39: 1157-75, / 1.960.
- 87 - GAMBHIR, K.K., ARCHER, J.A. y BRADLEY, C.J. Characteristics of human erythrocyte insulin-receptors. Diabetes 127: 701-8, 1.978.
- 88 - BOLLI, G.B. y GERICH, J.E. The dawn phenomenon: a common occurrence in both non insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. "The New England / Journal of Medicine" 310: 746-50, 1.984.
- 89 - SCHMIDT, M.I., LIN, Q.X., GWYNNE, J.T. y JACOBS, S. / Fasting early morning rise in peripheral insulin: Evidence of the Dawn phenomenon in nondiabetes. "Diabetes Core" 7: 32-5, 1.984.
- 90 - LEVY, I., BERGUA, M., CAPILLAS, R., ESMATJES, E., / / CASAMITJANA, R., SARTO, A. y FIGUEROLA, D. Utilidad / del Biostator para el estudio del fenómeno del Alba. / "Libro de comunicaciones". VI Congreso Nacional de // Diabetes, 1.982. Benalmádena costa, 1.982.
- 91 - Alberti, K.G.M.M. Low-dose insulin in the treatment / of diabetic ketoacidosis. Arch. Inter. Med. 137: 1367-1376, 1.977.
- 92 - KITABCHI, A.E., AYYAGARI, V., and GUERRA S.M.O. Medi-

- cal House Staff. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. Ann. Intern. Med. 84: 633 - 638, // 1.976.
- 93 - RATZMAN, K.P., BRUNS, W., SCHULZ, B., and ZANDER, E./ Use of the Artificial B-Cell (Biostator) in improving insulin therapy in unstable insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 5: 11 - 17, 1.982.
- 94 - GOLDEN, M., MYERS, G.L., TANNER, S.M., MARRERO, D.G., and CHARLES, M.A. Use of a glucose-controlled insulin infusion system un children and adolescents with insulin-dependent diabetes. Pediatrics 70: 36-42, 1.982.
- 95 - RODRIGUEZ, M.A. Requerimientos insulínicos, control / glucémico e interacción insulina-receptor en pacientes diabéticos. Tesis Doctoral Facultad de Medicina, Sevilla. 1.985.
- 96 - KNIP, M., SAKKINEN, A., HUTTUNEN, N.P., KAAR, M.L., / LANKELA, S., MUSTONEN, A., and AKERBLON, H.K. Postinitial remission in diabetic children and analysis of 178 cases. Acta Paediatr. Scand. 71: 901-908, 1.982.
- 97 - VAGUE, P.H., VIALETES, B., LASSMAN, V., et MOULIN, / J.P. La phase de rémission initiale du diabète insulino-dependant. Effet de l'insulinothérapie optimalisée. "Journées Annu elles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu". Ed Flammarison et Cie: 73-84, 1.984.
- 98 - ASSAN, R., DEBRAY SACHS, M., LABORIE, C., CHATENOND, / L., FEUTREU, G., QUINION-DEBRIE, M.C., THOMAS, G., // BACH. J.F. Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed tipe I diabetes mellitus. "The Lancet", 12: 67-71, 1.985.
- 99 - STILLER, C.R., DUPRE, J., GENT, M., SENNER, M.R., / / KEOWN, P.A., LANPARIS, A., MARTELL, R., RODGER, N.W.,

- GRAFFENRIED, B.V., WOLFE, B.M.I. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes/mellitus of recent onset. Science 223: 1362-1367, // 1.984.
- 100 - KOIVISTO, V.A., ARO, A., CANTELL, K., HAATAJA, M., // HUTTUNEN, J., KARONEN, S-L., MUSTAJOKI, P., PELKONEN, R., SEPPALA, P. Remissions in newly diagnosed type I/ (insulin-dependent) diabetes: Influence of interferon as an adjunct to insulin therapy. Diabetologia 27: // 193-197, 1.984.
- 101 - WHITE, P., GRAHAM, C.A., The child with diabetes. In: MARBLE, A., WHITE, P., BRADLEY, R.F., KRAL, L.P. Eds. Joslin's diabetes mellitus. 11th ed. Philadelphia: // Lea and Febiger: 339-360, 1.971.
- 102 - LUDVIGSSON, J. Metabolic control in juvenile diabetes mellitus Linkoping: Linkoping University, Academic Dissertation n° 42, 1.976.
- 103 - LUDVIGSSON, J., HAGGLOF, B., HOLMGREN, G. Early remission in juvenile diabetes. Excerpta Medica International Congress Series, 481: 145, 1.979.
- 104 - MIROUZE, J., SELAM, J.L. PHAM, T.C., MENDOZA, E. et / ORSETTI, A. Sustained insulin induced remissions of / juvenile diabetes by mean of an external artificial / pancreas. Diabetologia 14: 223-227, 1.978.
- 105 - VAGUE, P., VIALETES, B., ALTOMARE, E., LASSMANN; V./ et MOULIN, J.P. Diabetes insulino-dépendants recents. Remissions par insulinothérapie adequate. Nonv. Presse méd. 10: 3724, 1.981.
- 106 - NAJEMNIK, C., KRITZ, H., KASPAR, L. and IRSIGLER, K./ Prospective study of remission in newly manifest insulin-dependent diabetics with dosed-and-open-loop // treatment. In New approaches to insulin therapy. Ed./

- by IRSIGLER, K., KUNZ, K.N., OWENS, D.R. and REGAL, /  
H. Proc. Symposium Diabetes: 151-158. 1.980.
- 107 - DRASH, A.L., LAPORTE, R., BECKER, D.J., SINGH, B., //  
FISHBEM, H., GOLDSTEIN, D. The natural history of dia-  
betes mellitus in children: insulin requirement during  
the inicial two years. International Study group on /  
diabetes in children and adolescents Bulletin 4: 4-7,  
1.980.
- 108 - DUPRE, J., STILLER, C.R., GENT, M., JENNER, M., / / /  
RODGER, N.W., WOLFE, B.M., VON GRAFFENRIED, B., / / /  
HEINRICHS, D., PURDON, C. and MARTELL, R. Effects of/  
cyclosporin on insulin secretion in recent onset tipe  
I diabetes mellitus. 1st International Symposium. / /  
Bade: 120-127, 1.985.
- 109 - ELLIOT, R.B., CROSSBY, J.R., BERRYMAN, C.C., JAMES, /  
A.G. Partial preservation of pancreatic -cell func-/  
tion in children with diabetes. Lancet: 1-4, 1.981.
- 110 - LESLIE, R.D.G., PYKE, D.A. Inmuno suppresion of acute  
insulin-dependent diabetic. In: IRVINE, W.J., ed. In-  
munology of diabetes. Edimburg: Teviot Scientific Pu-  
publication. Ltd: 345-347, 1.980.
- 111 - LUDVIGSSON, J., HEDING, L., LIEDEN, G., MARNER, B., /  
LERNMARK, A., Plasmapheresis in the initial treatment  
of insulin-dependent diabetes mellitus in children. /  
Br. Med. J. 286: 176-178, 1.983.
- 112 - MENZEL, R., BESCH, W., BRUS, W., JAHR, D., KEILACKER,  
N. and SEIDLINI, I. Residual insulin secretion in in-  
sulin-dependent diabetics: its behaviour during the /  
course of diabetes and clinical importance. In New //  
Approaches to insulin therapy. Ed. by IRSIGLER, K., /  
KUNZ, K.N., OWWENS; D.R. and REGAL. H. Proc. Sympo- /  
sium Diabetes: 151-158, 1.980.

- 113 - NANKERVIS, A., PROIETTIS, J., AIKKEN, P. and ALFORD, /  
F. Impaired insulin action in newly diagnosed tipOI /  
(insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia /  
27/5: 497-503, 1.984.
- 114 - FABER, O.K., and BUIDER, C. Plasma C-peptido during /  
the firts year of insulin-dependent diabetes mellitus.  
In Diabetes. Ed. by BAJAJ, J.S., Proc of the IX Con- /  
gress of the International Diabetes Federation: 149- /  
154, 1.977.
- 115 - IRVINE, W.J., GRAY, R.S., McCALLUM, C.J. Pancreatic /  
islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and /  
latent diabetes and prediabetes. Lancet: 1097-1102, /  
1.976.
- 116 - BOTAZZO, G.F., DEAN, B.N., GORSUCH, A.N., CUDWORTH, /  
A.G., DONIACH, D. Complement fixnig islet cell antibo  
dies in type I diabetes, possible monitors of active /  
beta-cell damage. Lancet: 668-672, 1.980.
- 117 - GORSUCH, A., SPENCER, K.M., LISTER, J. et al. Eviden-  
ce for a long prediabetic period in tipe I (insulin- /  
dependent) diabetes mellitus. Lancet: 1363-1365, 1.981.
- 118 - SRIKANTA, S., GANDA, O.P., EISENBARTH, G.S., SOELDNER  
J.S. Islet-cell antibodies and beta-cell function in /  
monozygotic triplets and twins initially discordant /  
for type I diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 308: /  
322-325, 1.983.
- 119 - MANDRUP- POULSEN, T., STILLER, C.R., BILLE, G. et al.  
Disappearance and reappearance of islet cell cyto - /  
plamic antibodies in cyclosporin-treated insulin-de- /  
pendent diabetics. Lancet: 599-602, 1.985.
- 120 - ORCHARD, T.J., BECKER, D.J., ATCHISON, R.W. et al. //  
The development of type I (insulin-dependent) diabe- /  
tes mellitus: Two constrasting presentations. Diabeto

logia, 25: 89-92, 1.982.

- 121 - SERRANO-RIOS, M., REGUEIRO, J.R., SEVERINO, R., LOPEZ LARREA, C. et ARMAIZ VILLENA, A. HLA antigens in insulin-dependent and non insulin-dependent spanish diabetic patients. Diabete Metab. 9: 116-120, 1.983.
- 122 - ORR, D.P., GOLDEN. M.P., MYERS, G. et MARRERO, D.G. / Characteristics of adolescents with poorly controlled diabetes referred to a tertiary care center. Diabetes Care 6: 170-175, 1.983.
- 123 - VAGUE, P.H., MOULIN, J.P. et SOUID, J. Overnight basal insulin requeriments in insulin dependent diabetics. Diabetes Metabol. 9: 288-291, 1.983.
- 124 - MATHIESEN, E.R., RUBIN, P., CHRISTIANSEN, J.S., / / / SUENDSEN, A., LAURITSEN, T. et DECKERT. Diurnal pattern of insulin requeriments in insulin-dependent diabetes. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 42: 63-68, 1.982.