



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA”**

Requisito para optar por el Título de Médico.

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth

Tutor: Dr. Esp. Torres Torres, Johny Mauricio

Ambato – Ecuador

Junio, 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutor del Trabajo de Titulación sobre el tema: **INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA** de Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio 2023

EL TUTOR

Dr. Esp. Torres Torres, Johny Mauricio

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de titulación: **INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**, como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Junio 2023

LA AUTORA

Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Torres Torres Johny Mauricio con CC: 1710630987 en calidad de tutor del titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA” Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

EL TUTOR

Dr. Esp. Torres Torres, Johny Mauricio

CC: 1710630987

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Naranjo Aldas Viviana Lizbeth con CC: 1805174859 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA” Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

LA AUTORA

Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth

C.C 1805174859

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Trabajo de Titulación, sobre el tema: **INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. REVISIÓN DE LA LITERATURA**, de Naranjo Aldas Viviana Lizbeth, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Junio 2023

Para su constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2 do Vocal



07-10-2022

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea)

Asociación Latinoamérica para el Avance de las Ciencias, ALAC

Editorial

Ciudad de México, México

Código postal 06000

CERTIFICADO DE APROBACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Por la presente se certifica que el artículo titulado:

**INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y**

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA de la autora: Naranjo Aldás, Viviana Lizbeth y
Johny Mauricio Torres Torres cumple con los cánones requeridos para su publicación, por
la que se aprueba a propuesta y previa evaluación del Comité Científico.

El artículo será publicado en la edición Septiembre-Octubre, 2022, Volumen 6,
Número 5. Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>

Dr. Francisco Hernández García,
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista editor@ciencialatina.org
o al correo: postulaciones@ciencialatina.org



DEDICATORIA

Todo el esfuerzo realizado por mi familia es hoy el fruto de mis estudios, es por eso que este trabajo va dirigido para ellos, especialmente a Juan y Corina mis padres, que con su trabajo y dedicación constante me han permitido llegar hasta aquí.

A mis hermanos Karen y Mauricio quienes han logrado soportar mi carácter, además de entender y apoyarme en mis días buenos y malos que me ha dado mi carrera universitaria.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios por regalarme la vida y por ende la oportunidad de estudiar esta maravillosa carrera que ayudara a la sociedad, además de darme una maravillosa familia que con su amor y valores han logrado fomentar en mi sabiduría para poder tomar cada decisión.

A mi compañero de vida y aventuras Dr. Sánchez Lindo, Javier, quien con su paciencia y amor me ha acompañado en todos los momentos de mi arduo caminar.

Por último, un eterno agradecimiento a mis maestros que con su ciencia me han concedido la oportunidad de aprender constantemente.

ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

“INSULINOTERAPIA COMO ÚLTIMO RECURSO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

Autora: Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth

Tutor: Dr. Esp. Torres Torres, Johny Mauricio

Fecha: Junio, 2023

RESUMEN

La existencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una realidad que cada vez se presenta como un problema mayor, por lo que la aplicación de la insulino terapia como solución viable se ha vuelto más común en días actuales. Es por ello por lo que el **objetivo** de la presente revisión es estudiar la literatura acerca de los tratamientos sobre la DMT2 y la ERC con énfasis en la insulino terapia como último recurso de aplicación. Para ello la **metodología** se ejecuta a través de una investigación bibliográfica en varias fuentes con rigurosidad científica en libros, artículos indexados, memorias de congresos y tesis doctorales. Las fuentes corresponden a buscadores académicos tales como Dialnet, Scielo, Latindex, Directory of Open Access, Proquest, Scopus, SciFinder, entre otros. La selección de la muestra de estudio se efectúa con base en un tamizaje de los artículos con alto nivel de evidencia científica. Los **resultados** revelan varias formas de funcionamiento de la insulino terapia aplicable a distintos pacientes, principalmente ligado al estudio y tratamiento de las células beta. Además, se encontraron conexiones entre el tratamiento y cuestiones culturales y psicosociales en pacientes. Además, la DMT2 se encuentra ligada a la ERC debido a las similitudes en las causas que provocan ambos padecimientos, específicamente la deficiencia de producción de insulina en el organismo debido al aumento o mal funcionamiento de las células beta. La implementación de insulino terapia es, actualmente, la opción más factible para el tratamiento de la ERC y la diabetes mellitus tipo 2, debido a sus efectos en las células beta, disminución del glucagón, conexiones con reguladores genéticos como el

miRNA y a los procesos de fosforilación inducida por Akt y una reducción significativa en los niveles de HbA1C.

PALABRAS CLAVES: DIABETES MELLITUS TIPO 2, ERC, INSULINOTERAPIA, CÉLULAS BETA.

**" INSULIN THERAPY AS A LAST RESORT TREATMENT IN PATIENT
WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY
DISEASE"**

Autora: Naranjo Aldas, Viviana Lizbeth

Tutor: Dr. Esp. Torres Torres, Johny Mauricio

Fecha: Junio, 2023

SUMMARY

The existence of Type 2 diabetes mellitus and CKD is a reality that is becoming an increasing problem, so the application of insulin therapy as a viable solution has become more common nowadays. That is why the **objective** of the present review is to study the literature on treatments for type 2 diabetes mellitus and CKD with emphasis on insulin therapy as a last resort. For this purpose, the **methodology** is carried out through a bibliographic research in several sources with scientific rigor in books, indexed articles, congress proceedings and doctoral theses. The sources correspond to academic search engines such as Dialnet, Scielo, Latindex, Directory of Open Access, Proquest, Scopus, SciFinder, among others. The selection of the study sample is made based on a screening of articles with a high level of scientific evidence. The **results** reveal several ways of functioning of insulin therapy applicable to different patients, mainly linked to the study and treatment of beta cells. In addition, connections were found between treatment and cultural and psychosocial issues in patients. In addition, type 2 diabetes mellitus is linked to chronic kidney disease due to the similarities in the causes that provoke both conditions, specifically the deficiency of insulin production in the body due to the increase or malfunction of beta cells. The implementation of insulin therapy is currently the most feasible option for the treatment of chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus, due to its effects on beta cells, decrease in glucagon, connections with genetic regulators such as miRNA and Akt-induced phosphorylation processes and a significant reduction in HbA1C levels.

KEYWORDS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS, CHRONIC KIDNEY DISEASE, INSULIN THERAPY, BETA CELLS

1.1.Introducción

El 7% de la población latinoamericana es diabética y la tendencia para años posteriores es creciente, se estima que para el 2030 la cifra aumentará en un 34,8% con relación al 2019, llegando a un 7,7% de pacientes absolutos con dicha enfermedad. (1) Una diabetes que no posee un control adecuado puede llegar a ocasionar complicaciones en los grupos de vasos sanguíneos microvasculares de los riñones, lo que, con el tiempo, da lugar a la Enfermedad Renal Diabética (ERD), misma que es la causa más común de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en todo el mundo. La prevalencia de la ERC entre los pacientes con diabetes actualmente se encuentra en torno al 35%. (2) Se ha determinado que existe una prevalencia media global de casos de ERC del 7,2% en personas mayores a 30 años, y puede incrementar al 40% en pacientes con diabetes mellitus.

En un principio, la diabetes puede ser tratada a través de agentes orales en monoterapia, éstos como una alternativa medicinal para evitar los síntomas causados por el incumplimiento de las indicaciones dispuestas al paciente, como la falta de una dieta balanceada y el escaso ejercicio físico. (3) La insulina, por su parte, es empleada de forma segura tanto en la diabetes como en el fallo renal. (4) Cabe mencionar que, la resistencia a la insulina es un componente central de la desregulación metabólica observada en la obesidad, misma que se presenta como una de las enfermedades más comunes a nivel global, y que pone a la persona en riesgo de desarrollar diabetes y complicaciones relacionadas con la misma.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria ponen en riesgo otros factores de riesgo como, por ejemplo, el desarrollo de enfermedades renales. (5) La mencionada resistencia a la insulina requiere un aumento de la secreción de insulina para compensarla, por lo que los niveles de insulina plasmática en ayunas aumentan. El circuito de retroalimentación en tiempo real que vincula la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina complica el problema de identificar el defecto primario. Al mismo tiempo, crea un círculo vicioso de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina que culmina en un eventual fallo de las células β , probablemente debido a la toxicidad de la glucosa y los lípidos y a otros factores que conducen a la DMT2 manifiesta. (6)

La ERC es un término general que designa trastornos heterogéneos que afectan a la estructura y la función del riñón. Su expresión varía en relación a las causas de la patología, la gravedad y el ritmo de progresión. Esta patología se caracteriza por la albuminuria, o exceso de albúmina en la orina, y la reducción de la Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe), misma que se encarga de medir la cantidad de sangre por minuto que pasa a través de los filtros o glomérulos renales. (2)

Desde la introducción del modelo conceptual, la definición y la estadificación de la ERC hace 10 años, las directrices han recomendado que se pase de reconocer la enfermedad renal como un trastorno potencialmente mortal que afecta a pocas personas que necesitan atención por parte del nefrólogo, a un trastorno común de gravedad variable que no sólo merece la atención de los internistas generales, sino que también necesita un enfoque de salud pública concertado para la prevención, la detección precoz y su tratamiento. (7) En los países desarrollados, la ERC se asocia generalmente a la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, siendo la glomeruloesclerosis diabética y la nefroesclerosis hipertensiva las presuntas entidades patológicas; sin embargo, el diagnóstico exacto suele ser difícil, pues se suele dar en conjunto con enfermedades similares como la dislipidemia, la hipertensión y la proteinuria. (8)

La glomeruloesclerosis o nefropatía diabética se caracteriza por el empeoramiento lento de la albuminuria, la hipertensión y la disminución progresiva de la TFG (tasa de filtración glomerular), a veces con síndrome nefrótico. La nefroesclerosis hipertensiva no tiene marcadores distintivos de daño renal, pero pueden aparecer concentraciones de albuminuria de normales a elevadas tras el inicio de la disminución de la TFG. (9) Muchos pacientes con diabetes y ERC no presentan las características típicas de la glomeruloesclerosis diabética, y los hallazgos patológicos de la nefroesclerosis hipertensiva suelen ser más graves de lo esperado debido al nivel de presión arterial. En los países en vías de desarrollo, las causas comunes de la ERC también incluyen enfermedades glomerulares y tubulointersticiales derivadas de infecciones y de la exposición a fármacos y toxinas. (7)

Por otro lado, la insulino terapia o terapia con insulina, es uno de los tratamientos más comunes y efectivos para tratar tanto la diabetes como las enfermedades derivadas a esta. Aunque el tratamiento con insulina se introdujo hace ya cien años, las fórmulas

de insulina siguen perfeccionándose para reducir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos secundarios de la insulina. (10) Como ya se ha mencionado en la literatura, diabetes mellitus (DM) provoca una resistencia a la insulina, lo cual es una de las principales causas de la ERC. En estos pacientes el requerimiento global de insulina disminuye, lo que hace necesaria la reevaluación para la individualización, el ajuste y la titulación de las dosis de insulina en función de la gravedad de la enfermedad renal. (11)

La insulina es el elemento clave en la enfermedad de la diabetes y, por consiguiente, la ERC, su función en el organismo permite la descomposición del glucógeno e implica mejorar el control metabólico del organismo, cuando éste no puede ser secretado de manera natural; es necesaria la administración de insulina exógena basal a través de una inyección diaria. El médico por su parte debe considerar aspectos como: la alimentación, hábitos de ejercicio, tipo de alimentación, otras enfermedades presentes y niveles de estrés para poder ajustar apropiadamente la dosis. (12) Existen múltiples beneficios de la insulinoterapia sobre la DMT2 y ERC, se conoce que la aplicación de la terapia puede iniciarse hasta 15 años posteriores a la detección de la enfermedad, sin perder sus efectos positivos. (13) La insulinoterapia debe considerarse inmediatamente en el caso de hiperglucemia severa o presencia de clínica cardial; sin embargo, puede retirarse cuando paulatinamente se resuelva la toxicidad. (14)

Para poder tener en consideración al tratamiento de insulinoterapia en pacientes que presentan DMT2 y ERD, deben considerarse primero algunos otros tratamientos con distintos medicamentos. Por ejemplo, se conoce que el ya mencionado tratamiento con monoterapia puede realizarse cuando el paciente aún se encuentra estable, es decir, cuando no presenta hiperglucemia extrema o haya perdido gran parte de su peso corporal. Entre los posibles medicamentos a aplicar están: la metformina, la cual se presenta como un medicamento que colabora en la disminución de la absorción de glucosa en los alimentos, por lo que permite regular los niveles de azúcar en la sangre; y el inhibidor de dipeptidil peptidasa 4, que, en conjunto con dieta y ejercicio, permite un control adecuado de glucemia. (15)

Además de los mencionados, se toma en cuenta también a los agonistas de GLP-1 (Glucagon-like peptide type 1), para mediar el riesgo de hipertensión arterial, reactividad plaquetaria, dislipidemia, y otros relacionados al sistema cardiovascular;

los inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT-2 (Sodium-glucose transport proteins type 2), que ayudan a la pérdida de peso mediante el aumento de glucosuria; tiazolidinedionas, como apoyo para el funcionamiento de la insulina; sulfonilureas, como receptores de las células beta en el páncreas; y la acarbosa, que desacelera la descomposición de alimentos que liberan glucosa en la sangre. (16)

Por su parte, para la ERC los tratamientos más utilizados son el trasplante, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. A pesar de poner al paciente como candidato para terapia de reemplazo renal, en la actualidad el control de la hiperglucemia en torno a la mencionada enfermedad renal sigue siendo un gran reto en cuanto a la búsqueda del tratamiento más adecuado para cada caso. (17) Por lo cual, el motivo del desarrollo de la investigación es mostrar las diferentes formas de aplicación de los tratamientos de la DM2 y la ERC con énfasis en la insulinoterapia como medida más efectiva para tratar enfermedades como la ERD. Es necesario actualizar información relacionada con el tema debido a los nuevos avances respecto de los métodos utilizados para mejorar la calidad de vida de las personas a partir de la medicina.

De este modo, la ejecución del estudio contribuye al conocimiento tanto de los profesionales médicos, como de los estudiantes e individuos interesados por el tema. Dando también lugar a que las personas que presentan los padecimientos mencionados conozcan más acerca de los mismos, su origen y sus tratamientos.

1.2.Objetivos

1.2.1. Objetivo General

Estudiar la literatura acerca de los tratamientos sobre la Diabetes Mellitus tipo II y la Enfermedad Renal Crónica con énfasis en la insulinoterapia como último recurso de aplicación.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Conocer la relación existente entre la Diabetes Mellitus tipo II y la Enfermedad Renal Crónica.
- Determinar las razones por las cuales es necesario optar por la aplicación de la insulinoterapia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II y Enfermedad Renal Crónica.

- Detallar los tratamientos más relevantes con mejores resultados ante pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II y Enfermedad Renal Crónica.

1.3. Metodología

La investigación posee un enfoque cualitativo de tipo bibliográfico documental, es por ello por lo que la obtención y recopilación de la información se realiza a través de fuentes de datos con rigurosidad científica, entre ellos se encuentran: libros, artículos indexados, memorias de congresos y tesis doctorales. Las fuentes corresponden a buscadores académicos tales como Dialnet, Scielo, Latindex, Directory of Open Access, Proquest, Scopus, SciFinder, entre otros.

La selección de la muestra de estudio se efectúa con base en el tamizaje de 36 artículos científicos recolectados con el objetivo de establecer criterios de inclusión y exclusión con el fin de depurar la base inicial obtenida de la búsqueda de investigaciones con temas relacionados. Para dicho fin, es necesario considerar un período de tiempo de 5 años contados a partir de la publicación del presente estudio con el propósito de presentar 11 estudios actuales de gran nivel de evidencia científica.

1.4. Resultados

A continuación, en la Tabla 1 se presenta los artículos con mayor relevancia científica recolectados para el desarrollo de nuestro estudio.

Tabla 1. Desarrollo de artículos de evidencia acerca del uso de la Insulinoterapia

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Predicción y comprensión de la respuesta al tratamiento intensivo de insulina a corto plazo en personas con diabetes Tipo 2 temprana	2019	Núñez Lopez, Yury O. Núñez Lopez, Yury O. Zinman, Bernard Pratley, Richard E. Seyhan, Attila A. (18)	Estados Unidos	24 pacientes con diabetes Tipo 2 temprana al inicio y 4 semanas después de la IIT con preparación de asparagina.	La función de las células beta se evaluó mediante varios métodos, incluido el índice de sensibilidad a la secreción de insulina 2. Se realizó un perfil de microARN en muestras de plasma antes y después de la IIT (miARN). La respuesta a la IIT se modeló mediante algoritmos de aprendizaje automático y se utilizó el análisis de expresión diferencial, correlación y red funcional para evaluar los posibles mecanismos reguladores mediados por miARN.	Los niveles basales de miR-145-5p, miR-29c-3p y HbA1c circulantes predijeron con precisión (91,7%) la respuesta a la IIT (OR = 121 [IC 95%: 6,7, 2188,3]). Desde el punto de vista mecánico, el bucle regulador descrito anteriormente entre miR-145-5p y miR-483-3p/5p, que controla la apoptosis mediada por TP53, también parece darse en la población humana de pacientes con diabetes de Tipo 2 temprana que hemos estudiado. Además, los cambios longitudinales significativos en los niveles circulantes de miR-138-5p, miR-192-5p, miR-195-5p, miR-320b y let-7a-5p debidos a la IIT (cambio de pliegues >2, P<0,05) caracterizaron aún más al grupo respondedor y se correlacionaron significativamente con los cambios medidos en la función de las células β y la sensibilidad a la insulina ($ r > 0,4$, P<0,05). El FNA identificó una red de genes regulada de forma coordinada/cooperativa por los miRNAs que puede impulsar la respuesta al IIT a través de la regulación negativa del proceso apoptótico subyacente a la disfunción de las células β y la regulación positiva concomitante de la proliferación.	La respuesta a la IIT en pacientes diabéticos de Tipo 2 en fase inicial está asociada a una firma de miRNA. Este estudio es un primer paso en la identificación de las posibles respuestas del IIT (que actualmente son limitadas en este campo) y proporciona importantes conocimientos sobre los determinantes fisiopatológicos de la disfunción reversible de las células beta.	IA

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
El tratamiento con insulina en la diabetes de Tipo 2 se asocia con barreras a la actividad y un peor estado de salud: Un estudio transversal en atención primaria	2021	Boels, Anne Meike Rutten, Guy Cleveringa, Frits van Avendonk, Mariëlle Vos, Rimke. (19)	Turquía	55 consultas generales holandesas en 2005. Se incluyeron en el análisis 2.794 participantes, cuya edad media era de 65,8 años y el 50,8% eran mujeres.	Estudio transversal. Se utilizaron los datos de referencia de un ensayo controlado aleatorio por grupos. El estado de salud se midió con el Short Form (SF)-36 (escala 0-100) y el funcionamiento psicosocial con el Diabetes Health Profile (DHP, escala 0-100). Para tratar los datos perdidos, se realizó una imputación múltiple. Se utilizaron modelos lineales mixtos con interceptos aleatorios por consultorio general para corregir la agrupación a nivel de consultorio y para controlar los factores de confusión	Los usuarios de insulina (n = 212) tenían una mayor duración de la DMT2 (11,0 frente a 5,6 años) y más complicaciones. Tras corregir los factores de confusión y las comparaciones múltiples, los usuarios de insulina informaron de resultados significativamente peores en cuanto a vitalidad (SF36, diferencia ajustada -5,7, p=0,033), salud general (SF-36, diferencia ajustada -4,8, p=0,043), barreras a la actividad (DHP, diferencia ajustada -7,2, p<0,001) y malestar psicológico (DHP, diferencia ajustada -3,7, p=0,004), todos ellos en una escala de 0 a 100.	Inmediatamente después de iniciar la insulina, es posible que el estado de salud no cambie o se vea afectado de forma positiva, pero en la práctica, encontramos que cuando se combinaron los que acababan de iniciar la insulina y los que llevaban mucho tiempo con ella, la vitalidad, la salud general y las barreras a la actividad eran peores en los que tenían insulina. Aunque no se ha establecido una relación causal, estos resultados enfatizan la necesidad de equilibrar los efectos positivos del tratamiento con insulina con los posibles efectos negativos sobre importantes resultados de los pacientes en la práctica rutinaria.	IA
Actitud y cumplimiento del inicio del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes Tipo 2	2020	Davoudi, Zahra Chouhdari, Arezoo Mir, Mahshid Akbarian, Fatemeh. (20)	Irán	100 pacientes diabéticos de Tipo 2 en la Clínica de Endocrinología del Hospital Loghman Hakim, Teherán, Irán.	Se realizó un estudio transversal donde se preparó un cuestionario para evaluar las actitudes hacia el inicio de la terapia de insulina. Se compararon las actitudes positivas y negativas hacia la inyección de insulina entre los dos grupos de aceptación y rechazo de la terapia de insulina.	En este estudio, el 62% de los pacientes con diabetes Tipo 2 tendían a iniciar la terapia de insulina. Hubo una diferencia estadística entre el total de ítems de actitud positiva y negativa hacia la terapia de insulina (acuerdo/desacuerdo) y la aceptación de la terapia de insulina (P < 0,05). La mayoría de los acuerdos relacionados con una actitud positiva en los dos grupos de aceptación y rechazo de la terapia de insulina pertenecían a las afirmaciones "La inyección de insulina previene las complicaciones de la diabetes (micro y macrovasculares)" como 100% (P < 0,001) y "La inyección de insulina ayuda a mejorar mi diabetes" como 96,8% (P < 0,001). La mayoría de los acuerdos relacionados con las actitudes negativas en los dos grupos de aceptación y rechazo de la terapia de insulina pertenecían a las afirmaciones "La inyección de insulina provoca mi dependencia" como 72,6% (P = 0,001) y "Puedo controlar mi diabetes con medicación oral y dieta sin la inyección de insulina" como 97,4% (P < 0,001).	Dado que el 38% de los pacientes con diabetes Tipo 2 se negaron a iniciar la terapia de insulina, parece que una comunicación eficaz entre los médicos y los pacientes y un seguimiento continuo por parte de los proveedores de atención médica pueden aumentar las actitudes positivas hacia la inyección de insulina.	IIB

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Barreras para el inicio de la terapia de insulina en la diabetes Tipo 2 mal controlada según la teoría de la autodeterminación	2020	Rajab, Armin Khaloo, Pegah Rabizadeh, Soghra Alemi, Hamid Salehi, Salome Majdzadeh, Reza Mirmiranpour, Hossein Rajab, Assadollah Esteghamati, Alireza Nakhjavani, Manouchehr. (21)	Irán	151 pacientes con diabetes Tipo 2 que tenían indicación de tratamiento con insulina	Se incluyeron 30 médicos de cabecera como proveedores de atención. Se estudió a los pacientes mediante cuestionarios que evaluaban componentes de la teoría de la autodeterminación, como la competencia, la relación y la autonomía. También se evaluaron las actitudes de los pacientes hacia la terapia de insulina mediante el cuestionario Insulin Treatment Appraisal Scale. Las actitudes de los médicos de cabecera hacia la terapia de insulina se evaluaron con un cuestionario diferente.	La competencia de los pacientes fue puntuada como aceptable (14,44/20). La puntuación de relación fue baja, alrededor de 15,63/30. Los resultados sugieren que la motivación intrínseca de los pacientes era menor que la extrínseca (8,41/15 frente a 15,03/20). La principal barrera al tratamiento con insulina por parte de los pacientes era el rechazo a la gravedad de la enfermedad (67,5%). Según los médicos de cabecera, el bajo cumplimiento (96,7%) fue la principal causa de retraso en la prescripción de insulina.	Observamos que los pacientes no tienen un conocimiento adecuado de su enfermedad. Debido a la baja puntuación de la relación como representante de la relación entre pacientes y cuidadores, destacamos la importancia de educar a ambos sobre la terapia de insulina y cómo pueden tener una relación más efectiva en este proceso.	IA

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Efecto del tratamiento intensivo de insulina a corto plazo sobre la función de las células α en pacientes con diabetes Tipo 2 recién diagnosticada	2020	Zheng HL, Xing Y, Li F, Ding W, Ye SD. (22)	Estados Unidos	108 pacientes con DMT2 recién diagnosticada	Enfoque experimental. desde enero de 2015 hasta diciembre de 2015. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente para recibir, durante 12 semanas, un tratamiento intensivo con insulina o con hipoglucemiantes orales OHA (Oral hypoglycaemic agents). Se realizaron pruebas de tolerancia a las comidas en la línea de base antes del tratamiento (semana 0), a las 12 semanas (final del tratamiento) y a los 12 meses después del inicio del tratamiento. Los niveles de glucagón, proinsulina, péptido C (CP) y glucosa en sangre se midieron en los puntos temporales 0, 30 y 120 minutos durante la prueba de tolerancia a las comidas.	El tratamiento intensivo con insulina se asoció a una disminución de los niveles de glucagón (a los 0, 30 y 120 minutos) y de proinsulina/CP, y a un aumento del índice de secreción de insulina Δ CP30/ Δ G30 y Δ CP120/ Δ G120, a las 12 semanas y a los 12 meses de seguimiento, en comparación con los efectos correspondientes de los OHA. El tratamiento intensivo con insulina fue capaz de reducir los niveles de glucagón a las 12 semanas, pero no los normalizó.	El tratamiento intensivo de insulina a corto plazo facilita la mejora de la función de las células β y de las células α en la DMT2 mellitus recién diagnosticada. La disminución de la secreción de células β y la disfunción concomitante de las células α pueden estar implicadas en la patogénesis de la DMT2.	IA
Efectos de la liraglutida y la empagliflozina añadidas al tratamiento con insulina en pacientes con diabetes de Tipo 2: Un estudio controlado aleatorio	2020	Hirotatsu Nakaguchi, Yoshinobu Kondo, MayuKyohara, Hiromi Konishi, Koji Oiwa, Yasuo Terauchi (23)	Japón	61 pacientes (30 con liraglutida y 31 con empagliflozina)	Enfoque experimental. Se inscribieron en el estudio pacientes adultos con diabetes de Tipo 2 que recibían un tratamiento estable con insulina y tenían niveles de hemoglobina glucosilada entre el 7,0% y el 9,5%. Los participantes recibieron liraglutida 0,9 mg/día o empagliflozina 10 mg/día durante 24 semanas. SE analizaron los cambios en los niveles de glucohemoglobina desde la semana 0 hasta la semana 24. La composición corporal se evaluó mediante absorciometría de rayos X de doble energía.	Un total de 64 pacientes tratados con insulina fueron aleatorizados al tratamiento con liraglutida o empagliflozina. La liraglutida provocó mayores cambios en la hemoglobina y la albúmina glicosiladas que la empagliflozina, existieron cambios en el peso y la incidencia de hipoglucemia no difirió significativamente entre los grupos a las 24 semanas. No se produjeron interrupciones debido a acontecimientos adversos.	La adición de liraglutida al tratamiento de insulina en curso redujo más eficazmente los niveles de hemoglobina glicosilada y albúmina glicosilada que empagliflozina en pacientes con diabetes de Tipo 2 insuficientemente controlada.	IA

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Las barreras percibidas para el tratamiento con insulina entre los pacientes diabéticos de Tipo 2	2020	Amin Hussein Arafá Mostafa Alnomi Areej Al-muteb Mona Alduaiji Shima Al-Gazlan Najd Alnemari Futoo. (24)	Turquía	402 pacientes diabéticos de Tipo 2, de los cuales 152 (37,8%) eran varones. Sus edades oscilaban entre 30 y más de 70 años.	Estudio transversal en el que participaron diabéticos de Tipo 2 durante un periodo comprendido entre febrero y marzo de 2017. Se les entrevistó personalmente mediante un cuestionario que incluía tres secciones: sociodemografía, historia clínica y un modelo de creencias de salud, que incluía las barreras para el uso de la insulina. Se utilizó una escala de Likert de cinco puntos para medir la percepción de los pacientes y las barreras hacia la terapia con insulina.	Una cuarta parte (24,4%) de los diabéticos se negó a tomar insulina. En el grupo de control, el 34,4% rechazó la insulina, mientras que el 21% del grupo sin control la rechazó. El estudio descubrió que hay una serie de barreras para el tratamiento con insulina, como el miedo a inyectarse, el dolor, la necesidad de ayuda de otras personas para inyectarse la insulina, el miedo a la hipoglucemia y la vergüenza.	Los pacientes diabéticos tenían respuestas negativas hacia el tratamiento con insulina debido a factores sociales y psicológicos. Los resultados sugieren que se necesitan estrategias para abordar la reticencia a empezar a inyectarse insulina y estrategias para implementar la educación y una mejor colaboración con la comunidad diabética para superar el estigma asociado a la insulínofobia.	II B
Directrices del EADSG: Terapia de insulina en la diabetes	2018	Bahendeka Silver Kaushik Ramaiya Swai Babu Andrew Otieno Fredrick Sarita Bajaj Sanjay Kalra Bavuma M. Charlotte Karigire Claudine Anthony Makhoba (25)	Rwanda	167 artículos	Se realizó una revisión sistemática de las directrices existentes y de la literatura seleccionada de las bases de datos médicas (MEDLINE) y African Journals Online (AJOL) para buscar resúmenes relevantes sobre la insulino terapia. Se revisaron de forma independiente los resúmenes de todos los artículos elegibles en inglés y se incluyeron los que cumplían los siguientes criterios: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorios, informes de casos y series de casos, y opiniones de expertos sobre el tratamiento de la diabetes. Los criterios de exclusión fueron (1) los estudios que no estaban publicados en inglés y (2) los estudios que no tenían artículos completos.	La directriz logra definir los conceptos básicos del control glucémico óptimo en la DMT2, incluida la selección de la terapia de insulina adecuada y un enfoque gradual de la administración, titulación e intensificación de la insulina. El punto fuerte de la directriz es que las recomendaciones se basan en directrices establecidas y pruebas publicadas. En África Oriental, no hay suficientes pruebas de ECA o incluso datos de ensayos pequeños que apoyen el uso de la insulina para grupos específicos como la diabetes gestacional, la diabetes y la lactancia, la diabetes y la insuficiencia renal, cardíaca y hepática, la diabetes monogénica, y el tratamiento en entornos específicos como el Ramadán y otros períodos de ayuno religioso, y las infecciones agudas y crónicas.	Para el manejo del tratamiento en la DMT2, los objetivos glucémicos individualizados se deben basar en los niveles de FPG, PPG y HbA1c. Además, es necesario iniciar el tratamiento con insulina basal una vez al día, insulina premezclada/coformulada una vez al día o insulina premezclada dos veces al día, una vez al día, o insulina premezclada dos veces al día, ya sea sola o en combinación con GLP-1 RA o en combinación con otros AOD para alcanzar los objetivos glucémicos y prevenir las complicaciones a largo plazo.	IA

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Individualización del tratamiento de la DMT2	2021	Llavero Valero, M. B. Ugalde I. Huguet V. Triviño. (14)	España	27 artículos	Revisión de datos procedentes del estudio diabet.es, en Metaanálisis, Ensayos clínico-controlados, Estudios de epidemiología, Artículos de Revisión y Guías prácticas.	En la población española, siendo la incidencia de diabetes conocida 3,7 casos/1000 personas-año (IC del 95% = 2,8-4,6), y la incidencia de diabetes no conocida e identificada en el estudio de 7,9 casos/1000 personas-año (IC del 95% = 5,3-8,1)1, lo cual supone un resultado alarmante, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad en la que la actuación y el tratamiento precoz durante el período asintomático supone una mejora en el pronóstico a largo plazo.	La incidencia actual creciente de la DMT2 (DM2) constituye un verdadero problema de salud pública, y surge la necesidad de mejorar el pronóstico de esta enfermedad. En los últimos años, se ha abandonado progresivamente el enfoque glucocéntrico del tratamiento, para dar paso a un enfoque integral del paciente que permita la individualización del tratamiento, dada la alta heterogeneidad del paciente diabético.	IV
Insulinoterapia descendente en la diabetes Tipo 2	2019	Banu Mesci Murat Tekin Aytekin Oğuz Damla Çoksert Kılıç Gonca Tamer Burcu Doğan Arzu Akalın. (26)	Turquía	Sesenta pacientes diabéticos de Tipo 2 con mal control glucémico en tratamiento con insulina	El estudio se completó con 56 pacientes (11 hombres y 45 mujeres). Cuatro pacientes fueron retirados del estudio por haber perdido el seguimiento. La duración media del tratamiento con insulina fue de 4,7 años en ambos grupos. En el grupo A, 13 pacientes fueron tratados con terapia intensiva de insulina, 13 pacientes con premezcla y 2 pacientes con insulinas basales.	Ambos grupos tuvieron una reducción significativa de los niveles de HbA1C (de 9,64 a 9,12, y de 10,05 a 8,86; p=0,024, p=0,003; respectivamente). Los cambios en los niveles de HbA1C fueron similares en los grupos (p=0,12). Sin embargo, hubo un aumento clínicamente importante pero estadísticamente no significativo en el Grupo B (p=0,055). Otros parámetros bioquímicos no fueron diferentes en ninguno de los grupos. No se registró ningún acontecimiento hipoglucémico importante en ningún grupo a lo largo del estudio.	La diabetes de Tipo 2 es una consecuencia inevitable de la obesidad. En la diabetes de Tipo 2, el principal problema es la resistencia a la insulina. Además, varios problemas asociados a la resistencia a la insulina están relacionados con la hiperinsulinemia. El tratamiento con insulina no es la única solución para aumentar la dosis de insulina en los pacientes con diabetes de Tipo 2 que tienen un mal control glucémico. En el estudio de pacientes diabéticos de Tipo 2 que fueron detectados con obesidad mal controlada, fueron tratados con insulina, el ajuste de la dosis a la baja combinado con una importante modificación del estilo de vida dio lugar a un control glucémico tan eficaz como el ajuste de la dosis convencional, así como a reducciones del peso corporal y del perímetro de la cintura. Además de los beneficios económicos que supone la reducción del consumo de insulina, se pueden evitar así las altas dosis de insulina causadas por las vías metabólicas y no metabólicas que promueven la resistencia a la insulina.	IIB

Título	Año	Autor	País	Muestra de estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de Recomendación
Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease	2018	Clement LoTadashi ToyamaYin g WangJin LinYoichiro HirakawaM in JunAlan CassCarmel M HawleyHele n PilmoreSunil V BadveVlado PerkovicSophia Zoungas. (27)	Estados Unidos	Se incluyeron 44 estudios (128 registros, 13.036 participantes). Nueve estudios compararon los inhibidores del cotransportador de glucosa de sodio 2 (SGLT2) con placebo; 13 estudios compararon los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) con placebo; 2 estudios compararon los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) con placebo	Se realizaron búsquedas en el Registro de Estudios Cochrane de Riñón y Trasplante hasta el 12 de febrero de 2018 a través del contacto con el especialista en información, utilizando términos de búsqueda relevantes para esta revisión. Los estudios del Registro se identifican mediante búsquedas en CENTRAL, MEDLINE y EMBASE, actas de congresos, el portal de búsqueda del Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP) y ClinicalTrials.gov.	En comparación con la glipizida, la sitagliptina probablemente reduce la hipoglucemia (2 estudios, 551 participantes: RR 0,40, 0,23 a 0,69; I2 = 0%; evidencia de certeza moderada). En comparación con la glipizida, la sitagliptina puede haber tenido poco o ningún efecto sobre la HbA1c, la GFB, el peso y el FGe (evidencia de baja certeza). En comparación con la glipizida, es incierto si la sitagliptina tiene algún efecto sobre la muerte o la interrupción debida a efectos adversos (certeza muy baja). En cuanto a los tipos, dosis o modos de administración de la insulina y otras comparaciones directas, sólo se disponía de estudios individuales, por lo que no se pudieron extraer conclusiones	Las pruebas relativas a la eficacia y seguridad de los agentes reductores de la glucosa en la diabetes y la ERC son limitadas. Los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de GLP-1 son probablemente eficaces para la reducción de la glucosa y los inhibidores de DPP-4 pueden ser eficaces para la reducción de la glucosa. Además, los inhibidores de SGLT2 probablemente reducen la PA, la insuficiencia cardíaca y la hiperpotasemia, pero aumentan las infecciones genitales y aumentan ligeramente la creatinina. El perfil de seguridad de los agonistas del GLP-1 es incierto. No se han podido extraer más conclusiones para las otras clases de agentes reductores de la glucosa, incluida la insulina. Se necesitan más estudios de alta calidad para ayudar a guiar la elección terapéutica para la reducción de la glucosa en la diabetes y la ERC.	IV

Elaborado por: Naranjo Aldás VE.

1.5.Discusión

De manera general, la diabetes mellitus se ha posicionado como uno de los principales y más complejos puntos de interés para los profesionales de la salud, en especial en la última década a causa de la creciente prevalencia tanto de dichas enfermedades como de los padecimientos arraigados a ella. Es por ello por lo que la cantidad de estudios e investigaciones al respecto son extensas, y cada vez se sugieren innovadores tratamientos para mitigar los efectos colaterales del mortal padecimiento, siendo los tratamientos con insulino terapia los más comúnmente aplicados. (28) Por otra parte, la DMT2 está muy ligada a la ERC, su principal causa es la resistencia del organismo hacia la insulina. En el presente estudio se consideró al tratamiento de la insulino terapia como elemento central tanto para la diabetes mellitus de Tipo 2 como para la ERC (26), dado que se ha establecido que la insulina se posiciona como un fármaco que salva vidas, y en los últimos años, el conocimiento progresivo de su fisiología ayudará a prolongar la esperanza de vida de los pacientes diabéticos. (29)

El inicio de un tratamiento con insulina se puede aplicar al comienzo del diagnóstico de la diabetes, cuando los signos aparecen en primera instancia (pérdida de peso, cetonuria intensa, entre otros), en este punto, la aplicación de insulina puede ser provisional o permanente. las opciones para empezar el tratamiento de insulina son: con insulina basal, 1-2 dosis de insulina NPH o una de análogo basal, insulina de tipo glargina e insulina detemir, las cuales son una versión sintética de acción prolongada de la insulina humana; con insulina prandial, tres dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápida antes de ingerir alimentos; y si se aplica una mezcla de insulinas, puede ser de dos dosis en adelante, la combinación consiste en la mezcla de insulina rápida, ultrarrápida e intermedia. (30)

Por otro lado, se indica que el comienzo del tratamiento debe partir desde que en el paciente se haya conseguido un control del metabolismo y establecido una terapia, ya que se trata de una enfermedad gradual, así mismo, menciona consideraciones para empezar con la aplicación de insulina; por ejemplo, cuando la medicación del paciente no logre controlar el factor glucémico individual, si se trata de pacientes en los que el diagnóstico entre diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 no se ha establecido con precisión, si se aplica como tratamiento intensivo de 2 a 4 semanas en pacientes con DMT2. (3) La dosis de insulina requerida diariamente varía mucho entre los individuos y es

principalmente una consecuencia de la sensibilidad diferencial a la insulina. Las personas con mayor obesidad central suelen ser más resistentes a la insulina y necesitan más insulina que los individuos delgados. Incluso a nivel individual, existen factores que pueden modificar los niveles de insulina administrados como el consumo de hidratos de carbono, el ejercicio, la ingesta de alcohol y las enfermedades intercurrentes, el lugar y la profundidad de la inyección y la resuspensión de las insulinas isofánicas, y dosis más grandes de insulina pueden alcanzar un pico más tarde y durar más tiempo que las dosis más pequeñas. (31)

Dando un enfoque al tratamiento en cuestión, la insulino terapia, se le da especial atención al estudio de las células causales tanto en los estudios realizados por Zheng et al. (22) en 2022 como por Núñez et al. (18) en 2021, en el primer caso se monitoreó el proceso mediante insulina o con hipoglucemiantes orales en 108 pacientes desde el inicio de su diagnóstico, allí, tras 12 semanas de observación, se realizaron exámenes en cuestiones de tolerancia alimenticia, medición de los niveles de glucagón e insulina y pruebas de péptido C (CP) y glucosa en la sangre. Se llegó a la conclusión de que dicho tratamiento muestra un mejoramiento en la función de las células beta en la diabetes mellitus, incluso con un diagnóstico reciente. La disminución de la secreción de dichas células se asoció a la disminución del glucagón y una regulación en la insulina, la cual, a pesar de no volver a su estado normal, presentó mejoras notables.

Lo anterior se respalda en el estudio realizado por Núñez et al. (18) con varios pacientes en una etapa temprana de la enfermedad, todo esto mediante un análisis de la función de las células beta, dado que estas tienden a no producir insulina, por lo que su reproducción puede derivar en una hiperglucemia peligrosa, así como en afecciones renales como lo es la insuficiencia renal crónica. Aquí se demostró que la reacción positiva de la aplicación de una IIT, o insulino terapia intensiva, se encuentra asociada a una firma de miRNA (micro ARN), lo cual podría actuar como un regulador genético, dado que dichas moléculas de RNA participan en ciertos procesos biológicos esenciales, por lo que da paso a entender de mejor manera cómo se origina el proceso fisiopatológico y así revertir las disfuncionalidades ocasionadas por dichas células.

Conforme a los resultados de Núñez et al. (18), un estudio de enfoque cualitativo de Batista et al. (32) que recolecta datos actuales y en evolución acerca de la señalización de la insulina y cómo estos son afectados por factores extrínsecos e intrínsecos, el

mismo que señala ciertas acciones metabólicas arraigadas al uso de la hormona insulina y los efectos subyacentes de su acción en el cuerpo humano. Explicando proceso de funcionamiento de la insulina, Batista et al. en su estudio de revisión, se enfocan en la fosforilación inducida por Akt, un grupo de enzimas vinculadas a los procesos de crecimiento y desarrollo de algunos tejidos celulares, la cual inactiva a la enzima GSK-3 o glucógeno sintasa quinasa-3 que actúa en la adición de moléculas fosfato, esta desfosforilación desemboca en la activación de la enzima de glucógeno sintasa, por lo que regulará la síntesis del glucógeno, derivando en la descomposición de la glucosa. De igual manera, Mesci et al. (26) demostró el funcionamiento de insulina tanto en terapia intensiva, premezcla e insulinas basales, en donde obtuvo resultados favorables en pacientes con obesidad e hiperinsulinemia, quienes mostraron una reducción significativa en los niveles de HbA1C, lo que combinado con cambios positivos en el estilo de vida pueden dar lugar a un control glucémico eficaz.

Sin embargo, a pesar de los beneficios de la insulino terapia con respecto a la mitigación progresiva de la DMT2 y la ERC, no puede posicionarse como un tratamiento poco invasivo o libre de consecuencias para la salud. En el estudio transversal realizado en el año 2018 en Turquía por Boels et al. (19) se lograron determinar varias barreras de actividad y un visible empeoramiento en el estado salubre del paciente. Los resultados incluyeron decaídas en vitalidad del paciente y daños su estado mental y capacidades físicas, incluso se presentaron casos en donde la DMT2 se prolongó más de lo estimado. Por esta razón se pone en consideración la investigación bibliográfica de Daly et al. (33) donde explica otras alternativas que ayuden a mejorar el proceso, tales como una monitorización continua de la glucosa en el sistema que, a pesar de ser más un tratamiento preventivo, puede evitar el uso de insulina a futuro. De igual manera se puede optar por soluciones más arraigadas a la tecnología para así evitar una mala implementación, como asesores de dosificación, bombas de insulina, y otros sistemas automatizados de control que puedan ser beneficiosos para salud sin llegar a presentar los efectos colaterales.

En apoyo a los postulados del estudio de Boels et al. (19), el estudio de Lo et al. (27) señala también algunos de los efectos alternos al uso de la insulino terapia en la diabetes mellitus y la ERC. Tras un estudio sistemático que incluyó a 44 estudios, 128 registros y 13.036 participantes, demostró que las pruebas relativas a la eficacia y seguridad de

los agentes reductores de la glucosa en la diabetes y la ERC son limitadas. I inhibidores de SGLT2, cuyo efecto se basa en una acción glucosúrica, y los agonis de GLP-1, que imitan la acción de la hormona péptido, similar al glucagón, son probablemente eficaces para la reducción de la glucosa y los inhibidores de DPP-4 pueden ser eficaces para la reducción de la glucosa. Además, los inhibidores de SGLT2 probablemente reducen la PA, la insuficiencia cardíaca y la hiperpotasemia, pero aumentan las infecciones genitales y aumentan ligeramente la creatinina. Referente al perfil de seguridad de los agonistas del GLP-1 es de carácter incierto.

Aún con estas facilidades brindadas a los pacientes, se presentan otras problemáticas que concuerdan con las investigaciones de Boels et al. (19), dado que, además de ser una terapia de elevados costos, existen contras que se deben tomar en cuenta. Además, en Alemania los investigadores Forst et al. (34) realizaron un estudio descriptivo de corte cualitativo, tomando en cuenta varios estudios bibliográficos para determinar algunos de los retos clínicos que presenta la terapia de insulina basal en pacientes con DMT2. De esta manera, se centraron en la combinación del tratamiento insulínico con el uso de antihiper glucémicos no insulínicos, determinando efectos complementarios relacionados a los cambios bruscos en el peso y reacciones hipoglucémicas que podrían derivar en afecciones psicológicas como confusión y ansiedad, además de reacciones corporales debido a la baja cantidad de azúcar en la sangre como fatiga constante y problemas cardíacos, esto último puede determinarse mediante una prueba de HbA1c en la sangre. Por lo que, se puede determinar que el tratamiento combinado no es benéfico para la salud del diabético, y sigue propagándose que el uso de insulina sola como alternativa eficiente, a pesar de sus desventajas en dependencia del estatus social del paciente.

Por sobre todo cabe recalcar que, Batista et al. (32), señala algo similar a lo mencionado por Boels et al. (19) y Forst et al. (34), con respecto a los efectos negativos del tratamiento, haciendo énfasis en la intervención de los factores de transcripción, (proteínas activadoras que promueven la transcripción genética de la caja de horquilla), lo que desemboca en su exclusión nuclear. Al obstaculizar de esta manera la expresión de genes gluconeogénicos en el hígado se obstruye la autofagia muscular, lo que será traducido en problemas metabólicos como la obesidad y trastornos relacionados al crecimiento debido a las afecciones en la hormona IGF-1.

Incluso si se excluyesen los efectos secundarios físicos estudiados por Boels et al. (1) Forst et al. (34) y Batista et al. (32), se conocen otras complicaciones, pero esta vez tipo psicológico e incluso social, y esto es demostrado por Vines-Zambrano et al. (13), quienes mediante una investigación de revisión bibliográfica concluyeron tendencias de abandono del tratamiento, conexión con adicciones a otros fármacos, incumplimiento o mala implementación de insulina y además se halló que más de la cuarta parte de los pacientes que inician la terapia, tienden a dejarla por varios motivos referentes al cambio en el estilo de vida.

En relación a la anterior afirmación, Davoudi et al. (20) realizó su estudio en el Hospital de Loghman Hakim, en Irán; los 100 pacientes que fueron entrevistados aseguraban una tendencia adictiva y dependiente a la insulina en su sistema, todos ellos afirmando que la terapia estaba en correcto funcionamiento y que ayudaba a mermar los síntomas, especialmente macro y microvasculares. A pesar de la veracidad de estos datos, muchos pacientes se negaron a iniciar la terapia debido a estos testimonios. Se concluyó que los médicos profesionales se encontraban bajo la responsabilidad de aumentar las actitudes positivas de aceptación con respecto al uso de la hormona. Vines-Zambrano et al. (13) además añade que, debe explicarse al paciente la necesidad de la insulina y el control de glucosa conforme evoluciona la enfermedad.

A pesar de lo mencionado por Davoudi et al. (20) y Vines-Zambrano et al. (13), es importante rescatar que la responsabilidad del tratamiento irá más allá de los médicos de turno, puesto que los pacientes deben encontrarse en plena conciencia de su padecimiento, así como de los detalles generales y específicos del proceso al que será expuesto. No obstante, este no es siempre el caso, y queda explícito en las observaciones efectuadas por Rajab et al. (21) a 151 pacientes en Irán, en donde también se incluyeron 30 médicos en la investigación. Mediante entrevistas, se determinaron ciertas actitudes de los pacientes con respecto a la gestión del suministro de insulina y el grado de conocimiento que estos tenían al respecto. Los resultados fueron alarmantes, puesto que en un 67,5% de los casos las personas no estaban consientes de la gravedad de su deterioro de salud, y debido a ello se registraban retrasos en los horarios de suministro de insulina, siendo así que el bajo cumplimiento representó un 96,7%, siendo la principal causa del fallo en el tratamiento, empeoramiento de síntomas y mayor tiempo de recuperación.

Los resultados de las investigaciones efectuadas en Irán (21), coinciden con realizadas en Turquía por Hussein et al. (24), esta vez 402 pacientes diabéticos fueron entrevistados para un análisis psicosocial y demográfico que explican las actitudes de las personas en cuanto a la terapia. Entre los principales motivos que provocaron una respuesta negativa se encontraban el temor a las inyecciones constantes y al dolor consecuente del medicamento, la incapacidad de suministrar la insulina sin la ayuda de terceros, el riesgo a padecer hipoglucemia e incluso la vergüenza debido a la estigmatización de la enfermedad. Esto clarifica que los mitos y desinformación provocan un daño mayor al estimado. Cuando se consideran estos aspectos, es menester el mantener a las personas adecuadamente informadas con respecto a la temática, ya sean o no parte del porcentaje poblacional afectado, para así implementar una mejor colaboración con la comunidad diabética.

Una manera de mejorar el nivel de conocimiento y facilitar la información es a través de directrices o guías que pongan a disposición datos de utilidad. Tal es el caso de la investigación bibliográfica del equipo de Silver et al. (25), en Rwanda, quienes logran definir ciertos conceptos básicos para el control glucémico en los pacientes. Recomiendan iniciar la terapia con la aplicación de insulina basal con una sola dosis diaria, la misma que deberá ser premezclada en combinación con GLP-1 RA o a su vez con otros AOD, lo que permitirá una óptima regulación glucémica. A esto se pueden añadir recomendaciones provenientes del análisis experimental por parte de Nakaguchi et al. (23) en Japón, quienes comprobaron que agregar dosis de liraglutida y empagliflozina al tratamiento común de insulina puede ayudar a reducir la glucosa en la sangre al reducir la hemoglobina glucosilada. En los 64 pacientes observados durante 24 semanas se avistaron cambios de peso y no se detectaron efectos hipoglucémicos.

Las directrices y recomendaciones de los investigadores en Rwanda (25) y Japón (23) son útiles en cuanto a la información brindada; sin embargo, siguen siendo limitadas a pesar de sus altos niveles de evidencia. En la revisión de datos procedentes del estudio de diabetes efectuado por Llaveró Valero et al. (14) en España se evalúa la información disponible acerca de la diabetes, y a su vez se insiste en la necesidad de individualizar los tratamientos debido a la evidente heterogeneidad en los pacientes que padecen DMT2, fijándolo como un problema de salud pública, puesto que en dicho país se

evidenció que un 0,7% de los casos pertenecían a diabetes no identificada, resulta preocupante, debido a que un tratamiento adecuado y pronto supone una mejora n eficaz, y al no contar con una medicación específica el paciente se encontrará bajo grave riesgo.

En relación a los anteriores estudios, se halló en el estudio bibliográfico de Moreira et al. (35) realizado en Brasil, donde buscaban determinar las limitantes en cuanto a las variables de raza y etnia relacionadas al tratamiento por medio de insulino terapia; esto en vista de que dichos elementos incluyen composición corporal, tamaño, IMC, distribución de lípidos, dieta alimenticia, nivel de almacenamiento y gasto energético, y demás aspectos físicos y socioculturales. Se estableció así una problemática en cuanto a la falta de directrices que tomaran en cuenta el factor diferencial étnico y racial, determinándolo como una propuesta para próximas investigaciones. Otro estudio similar se dio en Argentina, en donde Litwak et al. (17) reconocen la falta de directrices específicas en el caso de personas en estado pregestacional, embarazo y enfermedades renales crónicas, enfatizando en la necesidad de crear terapias menos subjetivas. Igualmente, en Alemania (36), en donde Hanefeld et al. notaron problemas similares en el caso de pacientes con sarcopenia, infecciones crónicas, caquexia, personas de la tercera edad y multimórbidos. Por ello, se recalca la urgencia de actualización de directrices para evitar el repercutir negativamente en el tratamiento y lograr una terapia más individual y adaptable en dependencia del estado del paciente y enfermedades coexistentes.

Las revisiones bibliográficas de Moreira et al. (35) y Litwak et al. (17) encuentran limitantes en cuando a la disponibilidad del tratamiento; sin embargo, esto podría tener una solución más global. Con el estudio de Heise (10), en Alemania, se encuentran nuevas formas posibles de crear un tratamiento más adaptable a todo tipo de organismo humano, los artículos seleccionados por el investigador dan una mirada hacia el futuro de la insulino terapia, a diferencia de las investigaciones en Brasil (35) y Argentina (17). En este se analiza más al medicamento que al paciente, encontrando propuestas como las insulinas hepatoprotectoras y orales, así como insulinas inteligentes que sean sensibles a la glucosa; afirma que las insulinas quincenales podrían ser un método esperanzador en cuanto al control glucémico, evitando tanto hipoglucemia como hiperglucemia. No obstante, aún existen problemáticas respecto a su implementación

debido principalmente a la baja biodisponibilidad de los insumos para la elaboración de dichas mejoras, además de que los efectos secundarios aún no han sido debidamente probados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.6. Conclusiones

El presente trabajo de titulación concluye que:

- La DMT2 se encuentra ligada a la ERC debido a las similitudes en las causas que provocan ambos padecimientos. Específicamente la deficiencia de producción de insulina en el organismo debido al aumento o mal funcionamiento de las células beta, por lo que se elevan los niveles de glucosa en el organismo; por ello, aquellos que presenten estas complicaciones se deben implementar tratamientos que permitan controlar el glucógeno en el organismo.
- La implementación de insulino terapia es, una de las opciones más factibles para el tratamiento las enfermedades derivadas de la DMT2, como lo son las enfermedades renales, entre ellas la ERC, debido a sus beneficios en torno a la prevención y tratamiento de la hiperglucemia. Además de ello, es una de las terapias que se encuentran en mayor y constante estudio y desarrollo; por lo que, en un futuro será más accesible, menos invasiva y más sencilla en cuanto a su uso con el respaldo de nuevas investigaciones. Existen estudios investigativos de gran nivel de evidencia que enfatiza los problemas concernientes a la utilización de terapias combinadas con insulina y otros antihiperglucemiantes, por lo que se requiere una investigación a profundo del estado del paciente y enfermedades coexistentes para un tratamiento efectivo e individualizado.
- Se puede determinar que la aplicación de IIT es una opción viable y efectiva para el tratamiento de pacientes con DMT2 y ERC, por medio de la investigación bibliográfica se han determinado varias formas de funcionamiento de la insulino terapia, principalmente ligado al estudio y tratamiento de las células beta, disminución del glucagón, conexiones con reguladores genéticos como el miRNA y a los procesos de fosforilación inducida por Akt y una reducción significativa en los niveles de HbA1C. Sin embargo, se recalca la individualización del paciente en referencia a su terapéutica teniendo en cuenta los años de progresión de la enfermedad,

complicaciones y otros aspectos sociodemográficos que puedan determinar una falla en la instauración del tratamiento.

1.7. Recomendaciones

- A pesar de que la insulinoterapia se halla como un tratamiento común en pacientes con Diabetes Mellitus y ERC, es importante destacar que la recuperación y mejoramiento adecuado de los síntomas presentes en las mismas deberán ser constantemente monitoreados por profesionales de la salud para su correcto desempeño. Además, tanto pacientes como médicos deberán estar adecuadamente informados del funcionamiento y proceso de cada uno de los rasgos, tanto de la patología como de dicha la terapia mencionada en el estudio, para así evitar que se abandone el tratamiento o que se realice de forma irregular o incorrecta, retrasando así la mitigación de los padecimientos y creando mayores complicaciones a futuro.
- Es responsabilidad de los investigadores el buscar nuevas formas de individualizar el tratamiento, debido a que se debe visibilizar la heterogeneidad de casos existentes alrededor del mundo, buscando analizar cada una de las variables posibles que influyen en el desarrollo de las enfermedades tratadas; por ello la experimentación, observación y análisis constante es recomendable para así permitir un avance hacia un futuro más esperanzador para la comunidad de diabetes y enfermedad renal. Además, se recomienda la realización de nuevos estudios tomando en cuenta la aplicación de insulinoterapia y factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en su fracaso, como condición del paciente, factores sociodemográficos y psicosociales, y de enfermedades concomitantes al momento de optar por el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Venegas Godinez A, Quintana López LA, Padron Moreira T, Reina Rodríguez CR, Lorenzo Reyes A. Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García". 2019; 7(3): p. aprox. 13 p.
2. Triozzi JL, Parker Gregg L, Virani SS, Navaneethan SD. Management of type 2 diabetes in chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021; 9: p. e002300.
3. Blanco Naranjo EG, Chavarría Campos GF, Garita Fallas YM. Insulinización práctica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*. 2021 Enero; 6(1): p. e628.
4. Sellarés VL, Rodríguez DL. Nefrología al día. [Online]. [cited 2022 10 15]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-chronica-136>.
5. Whaley-Connell A, Sowers JR. Insulin Resistance in Kidney Disease: Is There a Distinct Role Separate from That of Diabetes or Obesity? *Cardiorenal Med*. 2017 Diciembre; 8(1): p. 41-49.
6. Zechner R. FAT FLUX: enzymes, regulators, and pathophysiology of intracellular lipolysis. *EMBO Mol Med*. 2015 Abril; 7(4): p. 359–362.
7. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Agosto; 398(10302): p. 786-802.
8. Cherney DZ, Dekkers CC, Babour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Julio; 8(7): p. 582-593.

9. Dussol B. Nefropatías glomerulares: orientación diagnóstica y evolución. EM(Tratado de Medicina. 2015 Diciembre; 19(4): p. 1-11.
10. Heise T. The future of insulin therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Mayo; 175: p. 108820.
11. Rajput R, Sinha B, Majumdar S, Shunmugavelu M, Bajaj S. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Mayo; 127: p. 10-20.
12. Illescas Ochoa KH, Castro Sánchez CM, Carrera Saltos MK, García Arteaga MF. Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. RECIAMUC. 2019; 3(2): p. 875-894.
13. Vinces-Zambrano MI, Espinel-Zambrano PM, Pico-Tagle AN, Del Castillo Pavón SE, Chávez de la Torre GE. Tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes. Dominio de las Ciencias. 2019; 5(1).
14. LLavero Valero M, Ugalde B, Huguet I, Triviño V. Individualización del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021 Diciembre; 13(46): p. 2688-2697.
15. Domínguez Gallardo LA, Ortega Filártiga E. Factors associated with lack of adherence to treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2019 Marzo; 6(1): p. 63-74.
16. Asociación Latinoamericana de la Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. [Online].; 2019 [cited 2022 09 15. Available from: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf.
17. Litwak LE, Elbert A, Faingold C, Grosembacher LA, Proietti A, Puchulu F. Insulinoterapia en situaciones especiales. Medicina (B. Aires). 2017 Octubre; 77(5): p. 410-421.

18. Nunez Lopez YO, Retnakaran R, Zinman B, Pratley RE, Seyhan AA. Predicti and understanding the response to short-term intensive insulin therapy in people with early type 2 diabetes. *Mol Metab.* 2019 Febrero; 20: p. 63-78.
19. Boels AM, Rutten G, Cleveringa F, Van Avendonk M, Vos R. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Is Associated With Barriers to Activity and Worse Health Status: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Marzo; 10(12): p. 573235.
20. Davoudi Z, Chaouhdari A, Mir M, Akbarian F. Attitude and compliance with the onset of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Shiraz E-Med J.* 2020; 21(6): p. e95408.
21. Rajab A, Khaloo P, Rabizadeh S, Alemi H, Salehi S. Barriers to initiation of insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetes based on self-determination theory. *East Mediterr Health J.* 2020; 11(26): p. 1331-1338.
22. Zheng HL, Xing Y, Li F, Ye SD. Effect of short-term intensive insulin therapy on α -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2020 Abril; 99(14): p. e19685.
23. Nakguchi H, Kondo Y, Kyohara M, Konishi H, Oiwa K, Terauchi Y. Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *JDI.* 2020 Abril; 11(6): p. 1542–50.
24. Hussei A, Mostafa A, Areej A, Mona AM, Shimaa A. The perceived barriers to insulin therapy among type 2 diabetic patients. *Afr Health Sci.* 2019 Marzo; 19(1): p. 1638-1646.
25. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018 Abril; 9(2): p. 449-492.
26. Mesci B, Tekin M, Oguz A, Kilic DC, Tamer G. Downward Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Medeniyet Medical Journal.* 2019; 34(1): p. 15-19.

27. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Septiembre; 9(9): p. CD011798.
28. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018 Octubre; 98(4): p. 2133-2223.
29. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021 Mayo; 175: p. 108839.
30. Burghardt KJ, Seyoum B, Mallisho A, Burghardt PR, Kowluru RA. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Abril; 83: p. 55-63.
31. Strachan MWJ, Frier BM. Insulin Therapy. [Online].; 2013 [cited 2022 09 17]. Available from: <https://rudiapt.files.wordpress.com/2017/11/insulin-therapy-a-pocket-guide.pdf>.
32. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Mayo; 64(5): p. 994–1006.
33. Daly A, Hovorka R. Technology in the management of type 2 diabetes: Present status and future prospects. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Agosto; 23(8): p. 1722-1732.
34. Forst T, Choudhary P, Schneider D, Linetzky B, Pozzilli P. A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Septiembre; 37(6): p. e3418.
35. Do Vale Moreira NC, Ceriello A, Basit A, Balde N, Mohan V. Race/ethnicity and challenges for optimal insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Mayo; 175: p. 108823.

36. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Time Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020 Agosto; 11(8): p. 1645-1666.