

INSULINOTERAPIA EN SITUACIONES ESPECIALES

LEÓN E. LITWAK¹, ALICIA ELBERT², CRISTINA FAINGOLD³, LUIS A. GROSEMBACHER¹,
ADRIÁN PROIETTI¹, FÉLIX PUCHULU⁴

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CERHEA), ³Servicio de Endocrinología y Diabetología, Hospital César Milstein, ⁴División Diabetología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Resumen La hiperglucemia durante la internación es una condición frecuente que se asocia al aumento de complicaciones y resulta en un mal pronóstico para quienes la padecen. La estrategia para su tratamiento es la insulino terapia. Un adecuado control glucémico se asocia a mejor evolución y pronóstico. Sin embargo, el nivel adecuado de glucemia se encuentra aún en debate, ya que aquellos ensayos en los cuales se fijaron metas estrictas demostraron incrementar las tasas de hipoglucemia y eventos clínicos adversos. La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal crónica en nuestro país. El tratamiento en ese contexto merece un análisis especial, ya que la vida media de la insulina puede resultar prolongada. Las opciones de insulinización en pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia asociada provienen de recomendaciones de expertos en las cuales se jerarquizan esquemas que utilizan insulina de acción intermedia o prolongada asociadas a insulina regular o análogos de acción rápida. Durante el embarazo, las insulinas NPH y regular han demostrado seguridad y eficacia. Sin embargo, el desarrollo de nuevas moléculas de acción lenta y rápida permitió reducir la variabilidad glucémica, mejorar el control de la glucemia postprandial y reducir la tasa de hipoglucemias. El objetivo del presente trabajo es proporcionar una revisión sobre el adecuado uso de insulina en estas tres situaciones especiales.

Palabras clave: diabetes, insulina, hiperglucemia, internación, enfermedad renal crónica, embarazo

Abstract *Insulinotherapy in special conditions.* Hyperglycemia during hospitalization is a common condition and associates with poor prognosis. To date, insulin is the best strategy to treat hyperglycemia in these patients. An adequate glycemic control is associated with better clinical results. Nevertheless, glycemic goals are still controversial due to the increase of hypoglycemia and other adverse events. Diabetes mellitus is still the main cause of chronic renal failure in our country and its treatment deserves a special analysis considering that insulin pharmacokinetics is altered. Recommendations in this setting are based in expert panel opinions, focusing mainly in intermediate or long acting insulins combined with regular insulin and/or rapid acting analogues. During pregnancy, NPH and regular insulin are safe and effective. It is worth mentioning that the development of new long and rapid acting molecules yielded lower glycemic variability, better post-prandial control and less hypoglycemia. The aim of this study is to provide a review of the proper use of insulin in these special conditions.

Key words: diabetes, insulin, hyperglycemia, hospitalization, chronic renal failure, pregnancy

Insulinoterapia en el paciente internado

Los diabéticos tienen tres veces más chance de ser hospitalizados comparados con aquellos que no lo son^{1, 2}. Se estima que el 20% de los que egresan de un hospital tienen diabetes mellitus (DM) y que el 30% requiere dos o más internaciones por año. La presencia de hiperglucemia en internados es muy frecuente (38-80%), varía según la gravedad del caso y se asocia con peor pronóstico³⁻⁶.

Un adecuado control glucémico mediante diferentes regímenes de insulinización reduce la morbimortalidad,

tanto en unidad de cuidados intensivos, como en internación general⁷. No obstante, estudios recientes han demostrado que el tratamiento intensivo con insulina incrementa el riesgo de hipoglucemias, lo que se asoció de manera independiente con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados⁸⁻¹⁰.

Debido a estos hallazgos y a pesar de que la insulina es la terapéutica más recomendada, desde diferentes ámbitos se plantea cuáles deberían ser los objetivos glucémicos adecuados sin generar mayor morbimortalidad¹¹⁻¹³.

Fisiopatología y diagnóstico de la hiperglucemia durante la internación

En condiciones normales, durante el ayuno la glucemia se mantiene entre 70 y 100 mg/dl como consecuencia

Recibido: 20-XII-2016

Aceptado: 22-IX-2017

Dirección postal: León E. Litwak, Lafinur 3050 8º "2", 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: leon.litwak@hospitalitaliano.org.ar

de un balance entre producción endógena y utilización periférica. En situaciones especiales, como enfermedades agudas o procesos quirúrgicos, se produce un aumento de la gluconeogénesis (hepática y en menor grado renal), incremento en la glucogenólisis y resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, generando hiperglucemia sostenida.

Cuantitativamente la producción hepática de glucosa representa el mayor defecto fisiopatológico y está incrementada debido a la elevada disponibilidad de precursores para la gluconeogénesis (alanina y glutamina como resultado del exceso de proteólisis y disminución de síntesis proteica); exceso de lactato debido al aumento de glucogenólisis muscular y elevadas concentraciones de glicerol como consecuencia del incremento en la lipólisis¹⁴.

En situaciones de estrés se observa un incremento de la concentración de las hormonas contrarregulatorias (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas) generando insulino-resistencia, incremento en la producción hepática de glucosa e inhibición de la secreción de insulina. La hiperglucemia resultante genera un estado proinflamatorio caracterizado por una elevación de citoquinas y estrés oxidativo. Niveles elevados circulantes de factor de necrosis tumoral, interleuquina (IL) 6, IL 1- β , IL-8, proteína C reactiva generan en conjunto insulino-resistencia y compromiso en la secreción de insulina. La hiperglucemia resulta en diuresis osmótica con hipovolemia y produce alteraciones tisulares generando injuria mitocondrial, stress oxidativo y disfunción endotelial por compromiso en la síntesis de óxido nítrico. Estos cambios serían los responsables de incrementar el riesgo de infección, compromiso en la cicatrización de heridas, falla orgánica múltiple, prolongación de la internación y muerte¹⁵.

En pacientes internados, se considera hiperglucemia un valor > 140 mg/dl. Puede presentarse en pacientes con antecedentes de DM, en aquellos sin diagnóstico conocido pero que tienen DM –hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ – o bien como hiperglucemia transitoria intrahospitalaria (de stress), caracterizada por presentar glucemia > 140 mg/dl y HbA1c $< 6.5\%$. Sin embargo es importante destacar que alrededor del 60% de estos últimos suelen presentar DM dentro del año posterior al alta^{12, 16, 17}.

Importancia clínica

Numerosos estudios han demostrado una asociación positiva entre hiperglucemia y complicaciones tales como mortalidad intrahospitalaria, mayor duración de la internación, mayor frecuencia de admisión en unidad de cuidados intensivos, necesidad de internaciones en instituciones de complejidad intermedia, riesgo de infección, compromiso en la cicatrización de heridas y falla orgánica múltiple. Esto ocurre tanto en pacientes que presentan estado crítico como en los que no lo presentan³.

Pacientes en estado crítico internados en unidad de cuidados intensivos con glucemias promedio de 214 mg/dl, presentaron mayor prevalencia de infecciones comparados con los que presentaron glucemias de 177 mg/dl¹⁸. Por otra parte, aquellos con niveles > 200 mg/dl tuvieron una tasa mayor de mortalidad que los que se mantuvieron debajo de ese nivel¹⁹.

Insulinoterapia en pacientes en estado crítico

Diferentes estudios demostraron que el tratamiento intensivo (objetivo glucémico entre 80 y 110 mg/dl) redujo complicaciones agudas, días de internación y mortalidad en pacientes internados en unidad de cuidados intensivos²⁰. En contraposición, el tratamiento intensivo genera hipoglucemias graves con mayor riesgo de mortalidad²¹ y además, cuando se comparan tratamiento intensivo con tratamientos más conservadores no hay diferencia en cuanto a objetivos clínicos finales (puntos duros)²².

El estudio NICE-SUGAR publicado en 2009 comparó de manera aleatoria pacientes tratados intensivamente con insulina intravenosa vs. aquellos tratados no intensivamente (objetivos glucémicos 81-108 mg/dl vs. < 180 mg/dl). La mortalidad a 90 días fue mayor en el grupo tratado intensivamente (27.5% vs. 24.9%; OR 1.14; IC 95% 1.02-1.28; $p = 0.02$). Además, se observó incremento del riesgo de hipoglucemias graves (6.8% vs. 0.5%; OR 14, IC 95% 9-25.9; $p < 0.001$)²³.

Los principales factores de riesgo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados son antecedentes de hipoglucemia previa, mayor edad, enfermedad renal crónica, falla cardíaca congestiva, malnutrición, irregularidad en el ingreso de nutrientes, uso concomitante de ciertos fármacos y tiempo de duración de la enfermedad. Se recomienda comenzar el tratamiento con insulina en unidad de cuidados intensivos cuando los niveles glucémicos superan 180 mg/dl. El objetivo terapéutico es mantener niveles entre 140 y 180 mg/dl. En pacientes en estado no crítico (con alimentación enteral) se recomienda mantener glucemias preprandiales < 140 mg/dl al azar < 180 mg/dl^{12, 13} (Fig. 1). El tratamiento con insulina por vía endovenosa es la mejor opción terapéutica en pacientes en estado crítico. La insulina regular administrada en forma continua mediante bomba de infusión tiene la ventaja de brindar, dada su corta vida media, gran flexibilidad, ya sea para intensificar o para suspender el tratamiento. Una variedad de protocolos de infusión intravenosa de insulina regular han sido descriptos, incluso existen protocolos computarizados y automatizados, aunque no demostraron superioridad terapéutica²⁴.

No existe un algoritmo ideal. Cada centro debería implementar el esquema que más se ajuste a la disponibilidad de recursos humanos y materiales. A modo de sugerencia, cuando la glucemia supera los 140 mg/dl se debe comenzar monitoreo glucémico capilar cada 4-6

horas y si supera 180 mg/dl se debe iniciar insulino terapia intravenosa continua con controles horarios de monitoreo glucémico capilar (Fig. 2)²⁵.

En todos los casos es necesario administrar en forma continua, parenteral o enteral, un mínimo de 120 gramos de glucosa diarios (idealmente 140-180 g). La mayoría de los pacientes requerirá 5-10 gramos de glucosa/hora por lo cual sería adecuado infundir solución dextrosada al 5% a razón de 100-200 ml/h. En ciertos pacientes en

estado crítico que llegan a la unidad de cuidados intensivos por motivos quirúrgicos se puede plantear un control glucémico más estricto (Fig. 3)²⁵.

Antes de comenzar la infusión, en pacientes previamente insulinizados o con glucemias > 200 mg/dl, puede administrarse un bolo inicial de insulina. El mismo podría calcularse dividiendo la glucemia inicial por 100. A modo de ejemplo, si la glucemia ingreso es 400 mg/dl, se administra un bolo de 4 UI. El ajuste de la infusión también se puede efectuar siguiendo un esquema modificado que requiere mayor complejidad en su seguimiento y el manejo por parte de especialistas (Tabla 1).

Tratamiento de la hipoglucemia

Ante la presencia de hipoglucemia, se sugiere discontinuar la infusión de insulina y administrar solución glucosada hipertónica (dextrosa 50%) endovenosa según los siguientes niveles glucémicos: 40 a 60 mg/dl: 12.5 g (1/2 ampolla) y < 40 mg/dl: 25 g (1 ampolla). Se deberá reevaluar la glucemia plasmática cada 15-30 minutos y repetir la infusión de dextrosa 50% si fuera necesario. Reiniciar la infusión de insulina cuando la glucemia supera los 80 mg/dl en dos determinaciones con 30 minutos de diferencia, utilizando el 50% de la dosis anterior.

OBJETIVOS GLUCÉMICOS EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO (ADA/AACE)

Iniciar insulina EV con glucemias \geq 180 mg/dl
 Mantener glucemias entre 140 y 180 mg/dl
 En pacientes seleccionados (DM1, POP de CRM) podrían ser adecuados niveles glucémicos entre 110 y 140 mg/dl
 No se recomiendan glucemias < 110 mg/dl ni > 180 mg/dl

ADA: American Diabetes Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinology; DM1 diabetes tipo 1; POP posoperatorios; CRM cirugía de revascularización coronaria

Fig. 1.- Objetivos de control glucémico en pacientes en estado crítico¹²

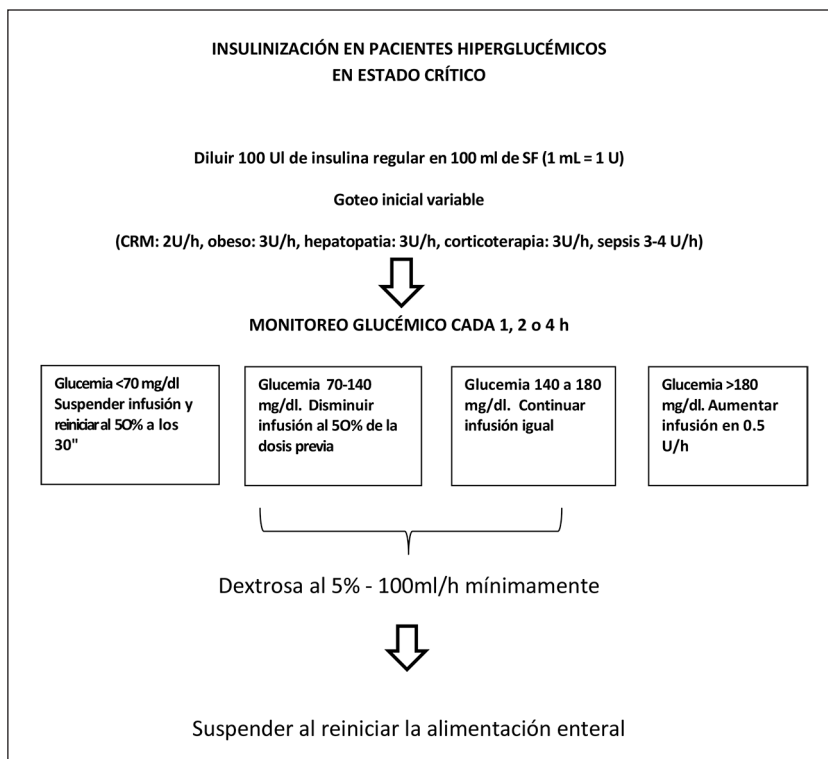


Fig. 2.- Insulinización en pacientes hiperglucémicos en estado crítico²⁵

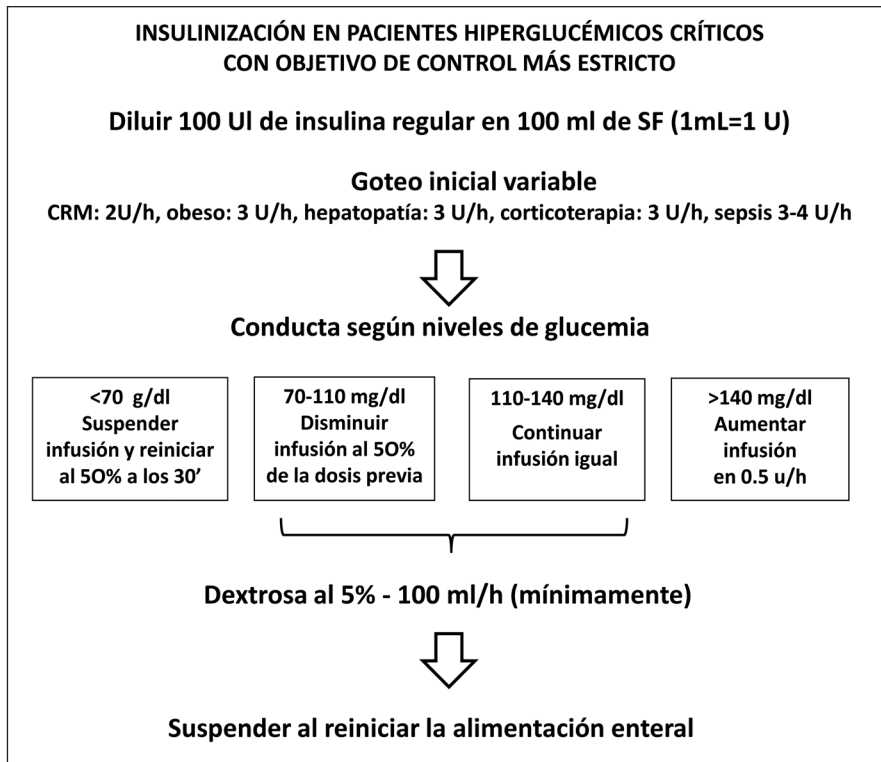


Fig. 3.— Insulinización en pacientes hiperglucémicos en estado crítico con objetivo de control más estricto²⁵

TABLA 1.— Algoritmo de ajuste de la infusión en tratamiento intravenoso con insulina²⁴

Algoritmo 1		Algoritmo 2		Algoritmo 3		Algoritmo 4	
Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h
< 110	Suspender	< 110	Suspender	< 110	Suspender	< 110	Suspender
110-119	0.5	110-119	1	110-119	2	110-119	3
120-149	1	120-149	1.5	120-149	3	120-149	5
150-179	1.5	150-179	2	150-179	4	150-179	7
180-209	2	180-209	3	180-209	5	180-209	9
210-239	2	210-239	4	210-239	6	210-239	12
240-269	3	240-269	5	240-269	8	240-269	16
270-299	3	270-299	6	270-299	10	270-299	20
300-329	4	300-329	7	300-329	12	300-329	24
330-359	4	330-359	8	330-359	14	330-359	28
> 360	6	> 360	12	> 360	16	> 360	32

Transición a insulina subcutánea e insulinoterapia en áreas no críticas

El monitoreo glucémico capilar en sala general varía según los pacientes se alimenten oralmente o estén en ayuno (o con alimentación enteral o parenteral). Se aconseja realizarlo precomidas y antes de dormir en el primer caso, y cada 4-6 horas en el segundo.

La insulinoterapia subcutánea es el tratamiento indicado independientemente de la etiología de la hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes con DM2 internados por una patología aguda, se deberán discontinuar los agentes orales. Se recomienda utilizar una dosis de insulina de acción prolongada para cubrir los requerimientos basales, y varias dosis de insulina de acción corta para contemplar los requerimientos debidos a

“escapes glucémicos” (corrección) y/o el aporte alimentario (aporte prandial). Esquemas utilizando insulina tales como NPH/detemir en dos dosis o glargina una vez al día solas o combinadas con insulina regular o análogos rápidos (lispro, aspártica o glulisina) han demostrado su efectividad (Tabla 2)²⁶⁻²⁸.

No se recomienda el esquema de “correcciones escalonadas” (*sliding-scale* en la literatura inglesa) de las hiperglucemias con insulina rápida sin aplicar insulina basal más allá de las primeras 24 horas en pacientes con glucemias > 180 mg/dl sin diagnóstico previo de DM²⁹.

Por otra parte, en individuos insulinizados, se deberá ajustar la dosis para evitar episodios de hiper o hipoglucemia durante la internación. En los que se iniciará el tratamiento con insulina, se propone una dosis total diaria basada en el peso real: 0.2-0.4 UI/kg.

A modo de ejemplo, para una persona de 80 kg la dosis total diaria inicial mínima sería de 20 UI. Esta dosis se dividirá como basal y prandial, en proporciones de 50/50 o 60/40, utilizándose 12 UI de insulina basal (NPH, glargina o detemir), y 8 UI como bolos preprandiales con insulina regular o análogos de acción rápida. Al comenzar la alimentación oral se debe discontinuar la infusión de insulina dos horas después de aplicar la primera dosis de insulina basal y se ajustará diariamente en base a las glucemias de ayuno y preprandiales. Se deberá calcular la dosis de corrección con insulina regular o con análogos rápidos en base a los monitoreos glucémico capilar preprandiales y de acuerdo con el grado de sensibilidad

a la insulina de cada paciente. Ésta se puede establecer en base al fenotipo, al antecedente de uso previo de insulina o al uso de fármacos como los corticoides que determinen insulino-resistencia (Tabla 3)⁸. En pacientes previamente insulinizados se recomienda reducir la dosis en un 20-25%. La Tabla 2 describe las distintas insulinas para utilizar durante la internación.

Indicaciones para el alta

La internación es una oportunidad única para profundizar conceptos relacionados al manejo de la diabetes junto con el paciente³⁰. Se pueden repasar pautas alimentarias, de monitoreo glucémico y reforzar entrenamiento en el uso apropiado de la insulina. La interconsulta debe ser temprana, para permitir a la educadora o al equipo médico realizar el ajuste terapéutico adecuado.

Las indicaciones terapéuticas al alta dependerán de la evolución durante la internación y de la HbA1c de ingreso que se utiliza para hacer diagnóstico de diabetes en quienes desconocían padecer esta enfermedad y para programar el tratamiento al momento del alta (Tabla 4)³¹.

Insulinoterapia en pacientes con DM y enfermedad renal crónica

En nuestro medio se ha comunicado que la DM fue una de las principales causas de enfermedad renal crónica en

TABLA 2.– Farmacocinética de distintas insulinas²⁸

Insulinas	Inicio	Pico (horas)	Duración efectiva (horas)
Lispro / aspart / glulisina	5-10 min	1-2	3-5
Cristalina, neutra o corriente	30-60 min	2-3	3-6
NPH	2-4 h	4-10	10-18
Detemir	1-2 h	Lineal	16-24
Glargina	1-2 h	Lineal	20-24

TABLA 3.– Tratamiento con insulina según fenotipo⁸

Glucemia	Insulino-sensible	Usual	Insulino-resistente
> 141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
> 400	14	16	18

2004-2013, según señala el Registro Argentino de Diálisis Crónica. Cuatro de cada diez personas que ingresan a diálisis en Argentina tienen DM (proporción similar a las cifras reportadas en países como Estados Unidos³²), siendo la nefropatía diabética la primera causa de ingreso a la misma³³. El manejo de la hiperglucemia en la enfermedad renal crónica constituye aún hoy un gran desafío.

Clasificación de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal ha sido reclasificada en 2012 por la *National Kidney Foundation* en 5 estadios considerando el filtrado glomerular y los niveles de albuminuria, lo que permite evaluar el riesgo de de progresión y morbimortalidad cardiovascular. Esta nueva clasificación jerarquiza de alguna manera el hecho que la albuminuria y la función renal son factores independientes de riesgo³⁴.

Insulinoterapia en pacientes con DM y enfermedad renal crónica

Se cuenta con escasa información, la mayoría proveniente de estudios no aleatorizados, en cuanto al control

glucémico y su implicancia sobre función renal, morbilidad y mortalidad en pacientes con DM y enfermedad renal crónica (estadio 3-4-5) o en terapia de diálisis³⁵.

En un estudio retrospectivo, Chun-ChenYu y col. compararon durante seis meses dos grupos de pacientes con DM en una unidad de diálisis, clasificados según su control glucémico, (nivel de glucosa en sangre y valor de HbA1c). Los pacientes con buen control glucémico tuvieron mayor supervivencia que aquellos con mal control ($p < 0.01$). En análisis multivariado sólo la edad y el control glucémico tuvieron impacto en la supervivencia³⁶. En base a lo descrito se han propuesto diferentes objetivos de control glucémico según el estadio de la nefropatía (Tabla 5)³⁵.

Los parámetros de control glucémico incluyen HbA1c, glucemia en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa, y la prevención de los episodios de hipoglucemia que describimos a continuación:

a) Hemoglobina glicosilada: La HbA1c es el parámetro bioquímico para monitorear el grado de control glucémico en pacientes con DM sin insuficiencia renal y se correlaciona con el riesgo de complicaciones microvasculares. Sin embargo, cabe señalar que los principales ensayos (DCCT³⁷ y UKPDS³⁸) que demostraron esta relación ex-

TABLA 4.— Indicaciones terapéuticas al alta

HbA1c	Indicación
6.5%-7.5%	Opciones: <ul style="list-style-type: none"> – Aumentar dosis de agentes no insulínicos – Agregar un tercer agente – Agregar insulina basal antes de acostarse.
7.6%-9.0%	Si el paciente se encuentra con dos agentes no insulínicos, agregar insulina basal antes de acostarse
≥ 9%	Dar de alta con un régimen basal-bolos <ul style="list-style-type: none"> – Igual dosis de insulina intrahospitalaria (glargina o detemir una vez al día o NPH dos veces al día) – Bolos de insulina preprandiales (regular, lispro, aspártica o glulisina) – Dos veces al día de premezclas de insulina principalmente en adultos mayores

TABLA 5.— Parámetros de control glucémico en pacientes diabéticos con enfermedad renal³⁵

	HAb1c %	Glucemia en ayunas mg/dl	mmol/l	Glucemia postprandial (2h) mg/dl	mmol/l
Nefropatía Diabética	< 6.5	80-120	4.4-6.7	< 140	< 7.8
Pre-diálisis	< 7.5	100-120	5.6-6.7	< 140-160	< 7.8-8.9
Diálisis	< 7.5-8.0	100-140	5.6-7.8	< 200	< 11.1
Trasplante renal	< 6.5	80-120	4.4-6.7	< 140	< 7.8

cluyeron a pacientes con función renal significativamente alterada.

En los pacientes con enfermedad renal crónica la vida útil de los eritrocitos puede reducirse 30-70%, acortando el tiempo de exposición de los mismos a la glucosa con disminución de los niveles de HbA1c. A su vez, el uso de estimulantes de la eritropoyesis mejora la anemia, en parte por aumentar el número de glóbulos rojos inmaduros en la circulación, cada uno de ellos con menor susceptibilidad a la glicosilación, por lo que actúa como una variable más que disminuye los valores de HbA1c³⁹. Diferentes factores modifican los valores de HbA1c (Tabla 6). Todo lo mencionado anteriormente resulta en una gran variabilidad de la HbA1c, lo cual dificulta su interpretación, especialmente en los estadios de insuficiencia renal.

b) Glucemia en ayunas: Un estudio realizado en una comunidad india en Arizona (EE.UU.) con un seguimiento de 5 años sugiere que la medición de la glucemia en ayunas predice el desarrollo de retinopatía y nefropatía por diabetes⁴⁰. Las glucemias de ayuno siguen siendo útiles para establecer criterios diagnósticos y determinar objetivos en los pacientes con DM⁴¹.

c) Prueba de tolerancia oral: Se estima que la hiperglucemia postprandial antecede en años a la hiperglucemia en ayunas⁴². El estudio Honolulu Heart⁴³ realizó un seguimiento durante 12 años de 8006 hombres japoneses entre 45-70 años al inicio del estudio y reveló una correlación lineal entre la prueba de tolerancia oral y el riesgo de enfermedad coronaria. El estudio DECODE⁴⁴, un análisis retrospectivo de 25 000 pacientes con DM2

- Glucemia en ayunas: 70 a 90 mg/dl
- Glucemia 2 horas postprandial: 90 a 120 mg/dl medida a partir del inicio a la comida
- Cetonuria: negativa en la primera orina de la mañana y ante glucemia elevada
- Fructosamina < 280 umol/l y/o HbA1c < 6.5%
- Ganancia de peso adecuada

Fig. 4.– Objetivos glucémicos y metabólicos en mujeres embarazadas⁵⁷

en 13 estudios de cohorte europeos, con un seguimiento medio de 7.3 años, demostró asociación entre la glucemia postprandial obtenida por la prueba de tolerancia oral y mortalidad cardiovascular, sin relación con la glucemia de ayuno. De cualquier manera el subgrupo de pacientes con DM y enfermedad renal crónica, está pobremente representado en los mismos, por lo que las principales conductas terapéuticas en este subgrupo se basan en recomendaciones de expertos.

d) Hipoglucemia: En tres ensayos clínicos, (ACCORD⁴⁵, ADVANCE⁴⁶ y VADT⁴⁷) la hipoglucemia fue más frecuente en las ramas de tratamiento intensivo. En el estudio ADVANCE, la hipoglucemia grave fue casi dos veces más frecuente en el grupo de control intensivo al igual que en el estudio VADT, sin haberse demostrado un beneficio cardiovascular con la estrategia de terapia intensiva, aunque sí una reducción en los eventos microvasculares (retinopatía y nefropatía). Con respecto al riesgo adicional por padecer enfermedad renal crónica, en el análisis del estudio ADVANCE, los altos niveles de creatinina fueron un factor de riesgo independiente para la hipoglucemia grave.

En un metaanálisis que incluyó 5 estudios con 33 040 pacientes y en los que se compararon distintos objetivos de control glucémico, se demostró que no existía beneficio en cuanto a eventos macrovasculares, logrando reducciones significativas en la incidencia de retinopatía y nefropatía con aumento de los episodios de hipoglucemia grave (OR: 3.3 IC 95% 2.69 a 4.06)⁴⁸.

Las normas de la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan metas menos estrictas de HbA1c para aquellos pacientes con complicaciones avanzadas, múltiples comorbilidades o episodios de hipoglucemias graves⁴⁹. Dado que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan mayor riesgo de hipoglucemias, se los debe considerar como un grupo vulnerable y ser más permisivos en cuanto a los objetivos metabólicos (ver Tabla 5). Con la evidencia actual no es posible recomendar un control intensivo de la glucemia como medida de prevención de eventos cardiovasculares y menos aún en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica con insuficiencia renal⁵⁰.

TABLA 6.– Factores que alteran los valores de HbA1c en pacientes con insuficiencia renal crónica³⁹

Disminuye los valores	Aumenta los valores
Alteración de vida media del eritrocito por ER	Carbamilación de la hemoglobina
Transfusiones	Salicilatos - opiáceos
Ferropenia	Uremia - acidosis
Uso de eritropoyetina	Hipertrigliceridemia

Estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia renal

La enfermedad renal crónica asociada a la insuficiencia renal así como los tratamientos sustitutivos (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante) actúan sobre la secreción de insulina, su acción y metabolismo, generando valores de glucemia impredecibles. La concentración de dextrosa en los preparados para la diálisis puede también afectar el control de la glucemia. En conjunto, contribuyen a una mayor variabilidad glucémica, aumentando el riesgo de episodios hipoglucémicos.

La terapia con insulina en pacientes con insuficiencia renal difiere con respecto a otro grupo de pacientes debido a que las necesidades de insulina pueden ser menores y su acción puede verse prolongada. Cuando la tasa de filtrado glomerular está entre 10 y 50 ml/min, la dosis total de insulina se debería reducir un 25%; con valores de filtrado menores de 10 ml/min, la dosis debiera disminuirse un 50%, pero estas recomendaciones deberían ajustarse a cada paciente de forma individual³⁵.

La mayoría de los esquemas de insulinización provienen de recomendaciones de expertos en guías de práctica clínica, indicando la utilización de insulina de acción intermedia (NPH) o análogos de acción prolongada (glargina, detemir) junto a un análogo de acción rápida en relación a las comidas⁴⁰. Durante el tratamiento sustitutivo renal se deben agregar más controles glucémicos para ajustar el tratamiento, considerando que en los días del procedimiento, los requerimientos pueden variar.

No hay ensayos clínicos que evalúen diferentes regímenes de insulinización en el paciente renal, ni se han establecido algoritmos de cómo se debe aplicar la insulina en la población en diálisis. Es muy importante consensuar con el paciente y/o su familia el mejor esquema terapéutico que permita una mejor adherencia con reducción del riesgo de hipoglucemia.

La frecuencia del auto monitoreo no está establecida, se sugiere realizarlo según valores y variabilidad de la glucemia, recurrencia y severidad de las hipoglucemias, grado de educación y capacidad de tomar decisiones para modificar el esquema terapéutico. Durante el tratamiento sustitutivo renal, es necesario realizar controles según día y horario del tratamiento para ajustar la dosis de insulina. El baño de hemodiálisis debe ser preparado con una concentración de glucosa de ~1 gr/litro.

No se han establecido algoritmos de cómo se debe aplicar la insulina en la población en diálisis. En la Tabla 7 mostramos algunos esquemas que pueden ser utilizados.

Insulinoterapia en el embarazo

La prevalencia de diabetes en el embarazo se ha incrementado notablemente en los últimos años. La mayoría de los casos corresponden a diabetes gestacional y el resto a diabetes pregestacional, la que confiere un riesgo significativamente mayor para el embarazo que la diabetes gestacional⁵¹.

Se considera diabetes gestacional a cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio en el embarazo; complica 2-10% de los mismos y se caracteriza por aumento de resistencia a la insulina e incapacidad de las células β para compensarlo. Se diagnostica al final del segundo trimestre (24-28 semanas de gestación) y aumenta el riesgo de complicaciones en la madre, el feto y el recién nacido. Luego del parto, el 35-60% de las mujeres con diabetes gestacional podrían desarrollar DM2 en los 10 a 20 años posteriores al embarazo^{52, 53}.

Fisiopatología

Durante el embarazo la transferencia de glucosa al feto se realiza por difusión facilitada, determinada por el gradiente materno fetal de la misma, siendo la glucemia fetal 10 a

TABLA 7.– Ejemplo. Insulinización en insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis (según horario de hemodiálisis)

Desayuno	Almuerzo	Merienda	Cena	Antes de dormir
Turno mañana (7-11 h)	NPH			NPH NPH
	Detemir			Detemir Glargina
	NPH Detemir Glargina	Turno tarde (12-16 h)	Detemir	NPH Glargina Glargina
NPH			Turno noche (16-21 h)	NPH Detemir
Glargina	Detemir			Glargina

20 miligramos menor que la materna. La transferencia excesiva de glucosa altera la embriogénesis^{54, 55}.

Durante el primer y segundo trimestre hay un incremento marcado de los niveles de leptina e insulina séricas, se produce aumento de peso, del depósito de grasa y del índice de masa magra en la madre. Además, la sensibilidad a la insulina en los tejidos es normal o se encuentra ligeramente aumentada y, debido al consumo de glucosa por la placenta y al crecimiento fetal, la madre se encuentra predispuesta a episodios de hipoglucemia en ayunas.

A partir de la mitad del segundo trimestre del embarazo, la sensibilidad de los tejidos maternos a la insulina disminuye (insulino-resistencia fisiológica), la utilización periférica de glucosa es menor, lo que estimula la producción y secreción de insulina. Esto aumenta el requerimiento insulínico para lograr el objetivo glucémico en esta etapa del embarazo⁵⁵. Cuando no se logra, se desarrolla la diabetes gestacional.

Luego del parto y el alumbramiento, los requerimientos de insulina caen abruptamente, situación que debe tenerse en cuenta, a fin de evitar el desarrollo de hipoglucemias⁵⁵.

Consecuencias de la hiperglucemia en el embarazo

Estudios observacionales muestran una relación directa entre la HbA1c elevada en el período embriogénico y el riesgo incrementado de embriopatía diabética (especialmente de déficit de cierre de tubo neural y cardiopatías congénitas). También se ha demostrado la importancia de un medio intrauterino adecuado para evitar el riesgo del *imprinting* negativo en el niño que favorecerá enfermedades cardio-metabólicas en la edad adulta. La hiperglucemia materna se asocia con hipoglucemia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, macrosomía, hiperbilirrubinemia, infecciones del tracto urinario y trastornos hipertensivos del embarazo⁵⁶.

La insulina es el agente terapéutico elegido para el manejo de la diabetes en el embarazo, ya que no existe evidencia suficiente sobre la utilización de otros fármacos a largo plazo.

Diagnóstico y objetivos terapéuticos

A todas las embarazadas se le solicitará una glucemia en ayunas en la primera consulta. Se diagnostica diabetes gestacional cuando se constata:⁵⁷

- Dos o más glucemias en ayunas iguales o superiores a 100 mg/dl (5.5 mmol/l) asegurando un ayuno de 8 horas
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada en las semanas 24-28 con un valor a las 2 horas \geq 140 mg/dl (7.8 mmol/l)

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional son los siguientes⁵⁷:

- Edad mayor o igual a 30 años.
- Índice de masa corporal \geq 27 al comienzo del embarazo.
- Glucemia en ayunas $>$ 85 mg/dl.
- Síndrome de poliquistosis ovárica.
- Preeclampsia.
- Multiparidad.
- Utilización de drogas hiperglucemiantes (corticoides, antiretrovirales, betamiméticos, etc.).
- Antecedente de diabetes gestacional en embarazo anterior, diabetes en familiares de primer grado, macrosomía fetal (peso al nacer de un hijo \geq 4 000 g), mortalidad perinatal inexplicada y alto o bajo peso al nacer en la madre.

Insulinoterapia en diabetes pregestacional

El tratamiento con insulina durante el embarazo conlleva el riesgo de generar estimulación mitogénica, teratogenicidad y embriotoxicidad por atravesar la barrera hemato-placentaria. Se dispone de evidencia proveniente de estudios observacionales y aleatorizados que permiten establecer diferentes recomendaciones para la insulinización de mujeres con DM previa⁵⁷.

Las insulinas humanas de acción intermedia (NPH) y de acción rápida (insulina regular) han demostrado su eficacia, seguridad y costo-efectividad durante el embarazo incluyendo su administración con infusores de insulina⁵⁸. No siempre se logra el control de las variaciones glucémicas post-prandiales, y si se alcanza, aún pueden ocurrir episodios de hipoglucemia de gravedad variable. En los últimos años se ha incorporado el uso de análogos de insulina que han demostrado ciertas ventajas con respecto a las insulinas humanas⁵⁹.

El desarrollo de análogos de acción rápida ha permitido lograr objetivos muy importantes tales como mejorar el control de la glucemia postprandial comparados con insulina regular humana, disminuir la tasa de hipoglucemias tardías y reducir la variabilidad glucémica cuando se asocian a una insulina basal^{60, 61}.

En cuanto a la evaluación de las insulinas según las categorías farmacológicas según la *Food and Drug Administration* de los EE. UU, la mayoría se encuentran en categoría B, es decir, sin evidencia de riesgo en la especie humana, pero con escasos estudios controlados en mujeres embarazadas.

En cuanto a la utilización del análogo de acción prolongada glargina durante el embarazo, se han comunicado hasta la fecha estudios observacionales retrospectivos. En un estudio multicéntrico, Lepercq y col. no observaron mayor tasa de malformaciones congénitas ni mayor mortalidad perinatal en 102 mujeres embarazadas tratadas con insulina glargina⁶². Otro estudio realizado en 20 centros obstétricos del Reino Unido analizó a 115 mujeres que recibieron insulina glargina durante el embarazo, evi-

denciando que su uso no se asoció con complicaciones maternas, abortos, anomalías congénitas, mortalidad ni morbilidad perinatal⁶³. Es considerada categoría C por la *Food and Drug Administration*.

En una comparación aleatoria y controlada en 310 mujeres con DM1, Mathiesen y col. demostraron que el análogo lento detemir no es inferior a la insulina NPH en el descenso de HbA1c a las 36 semanas de gestación. La glucemia en ayunas fue menor en el grupo detemir sin aumento de los episodios de hipoglucemia⁶⁴. Detemir se encuentra en la categoría B en las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* para su uso en el embarazo.

Dada la gran variedad de regímenes de insulización existentes y las distintas formas de presentación de la enfermedad, se aconseja la individualización del tratamiento y el control por un equipo especializado. Esto minimizaría la ocurrencia de episodios de hipoglucemia, los que constituyen la mayor barrera para el adecuado control metabólico, principalmente en pacientes con DM1⁵⁷.

Insulinoterapia en diabetes gestacional

La mayoría de las recomendaciones provienen de estudios que evaluaron la utilización de insulina en embarazadas con DM1 y se apoyan en recomendaciones de expertos. Se sugiere indicar insulinoterapia en pacientes con diabetes gestacional cuando, luego de 7 días con plan de alimentación, no alcancen los objetivos glucémicos en el 80% de los controles solicitados (Fig. 4). Si los valores de glucemia son muy elevados, se podrá acortar dicho plazo o insulinar desde el comienzo⁵⁷. Se sugiere comenzar con 0.1-0.2 UI/kg peso actual/día de insulina NPH con el objetivo de lograr glucemias de ayuno adecuadas. Si con ello no se logran controlar los perfiles durante el resto del día es necesario comenzar con insulina preprandial (regular o análogos ultrarrápidos), buscando personalizar los esquemas en base a los automonitoreos glucémicos.

La insulinoterapia deberá ser personalizada, y lo ideal es combinar una insulina de acción rápida con una de acción intermedia o prolongada, basándose en los esquemas de insulización para pacientes con DM1⁵⁷.

Estrategias de insulización en diabetes pregestacional

Sigue los mismos lineamientos que en las mujeres no embarazadas con DM1. Se recomienda un régimen basal-prandial, recordando que los objetivos glucémicos son más bajos que en la población no embarazada. Para alcanzar los mismos se deberán realizar un promedio de 4-6 autocontroles de glucosa diarios entre pre y postprandiales.

En conclusión, en la actualidad, y a pesar de los numerosos trabajos publicados, existen diversas situaciones especiales en las cuales la insulización de pacientes

con DM aún mantiene muchas características artesanales y subjetivas. Hemos intentado transmitir con la mayor objetividad y claridad posible la información disponible con diferentes niveles de evidencia, unida a nuestra experiencia clínica en las áreas descritas para su posible aplicación en la práctica diaria. Es muy importante seguir investigando diferentes esquemas de insulización en estas situaciones para establecer guías prácticas basadas en los más altos grados de evidencia para lograr adecuados resultados en nuestros pacientes.

Agradecimientos: Esta publicación recibió un *grant* irrestricto de Sanofi.

Conflicto de intereses: Félix Puchulu es miembro del *Advisory Board* y disertante para Astra Zeneca, Novo Nordisk y Sanofi; Adrián Proietti declara haber recibido becas de Sanofi Aventis para asistir a congresos médicos, es miembro del *Advisory Board* de Sanofi, Abbott, Jansen Cilag, Aegerion Pharmaceuticals y ha recibido honorarios como orador de los mismos laboratorios; Cristina Faingold declara haber recibido becas de Sanofi S.A para asistir a congresos médicos, es miembro del *Advisory Board* de Sanofi, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Merck Sharp y Dohme y Servier, ha recibido honorarios como oradora de los mismos laboratorios; Alicia Elbert declara haber recibido becas para asistir a congresos médicos de Sanofi y Astra Zeneca, es miembro del *Advisory Board* de Sanofi, Astra Zeneca y Servier, oradora de Sanofi, Astra Zeneca y Novonordisk; León Litwak es miembro del *board* latinoamericano de los Laboratorios Eli Lilly, Astrazeneca y BMS, del *board* nacional de los laboratorios Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Astrazeneca y Janssen, investigador principal de protocolos pertenecientes a los laboratorios Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Glaxo Smithkline, Takeda, Pfizer, MSD, Amgen, Roche y Minimed, conferencista de los laboratorios mencionados; Luis Grosembacher es miembro del *Advisory Board* del laboratorio Sanofi.

Bibliografía

1. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1421-6.
2. Donnan PT, Leese GP, Morris AD, et al. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes Care* 2000; 23: 1774-9.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
4. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
5. Kosiborod M, Inzucchi S, Spertus J, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009; 119: 1899-907.
6. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence,

- mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010; 8: 29.
7. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 8. Umpierrez G, Hellman R, Korytkowski M, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.
 9. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117: 868-70.
 10. Mc Donnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2012; 41: 175-201.
 11. Qaseem A, Humphrey L, Chou R, et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154: 260-7.
 12. Moghissi ES, Korytkowski M, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31.
 12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-53.
 14. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med* 2004; 52: 375-8.
 15. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2017; 40: 509-17.
 16. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA_{1c} levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 1064-8.
 17. Mazurek JA, Hailpern SM, Goring T, Nordin C. Prevalence of hemoglobin A1c greater than 6.5% and 7% among hospitalized patients without known diagnosis of diabetes at an urban inner city hospital. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1344-8.
 18. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21.
 19. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-60.
 20. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
 21. Brunkhorst FM, Bloos EC, Meier-Hellmann A, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis; *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
 22. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48.
 23. The NICE Sugar Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
 24. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomanager: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple and effective in 120,618 hours of operation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2418-23.
 25. Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz J, Fernández Ballasteros A, et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Intern (Madrid)* 2005; 22: 339-48.
 26. Hor TK, Smiley D, Munoz C, et al. Comparison of inpatient insulin regimens: detemir plus aspart vs. NPH plus regular in medical patients with type 2 diabetes (DEAN Trial). *Diabetes* 2008 57: A137.
 27. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal-plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2169-74.
 28. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83.
 29. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007; 30: 2181-6.
 30. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-11.
 31. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 2: 1-53.
 32. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes* 2014; 7: 415.
 33. Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2013 Informe 2014. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) Base de datos, 2014, vol. 18. En: http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Materiales/informes-estadisticos/17-REGISTRO_ARGENTINO_DE_DIALISIS_2013_VERSION_COMPLETA.pdf; consultado el 18/04/2017.
 34. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013; 3: 5-14.
 35. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 811-23.
 36. Wu MS, Yu CC, Wu CH, Haung JY, Leu ML, Huang CC. Predialysis glycemic control is an independent predictor of clinical outcome in type II diabetics on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 Suppl 2: S179-83.
 37. DCCT Research Group, et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
 38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 39. Garg R, Williams ME. Diabetes management in the kidney patient. *Med Clin N Am* 2013; 97: 135-56.
 40. McCance DR, Hanson RL, Charles MA. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323-8.
 41. Mandal AK, Hiebert L. Diagnosis and management of diabetes and the relationship of dglucose to kidney function. *Curr Diabetes Rev* 2015; 11: 116-21.
 42. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11- year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.

43. Rodríguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22: 1262-5.
44. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
45. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
46. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
47. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
48. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
49. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes --2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl: S4.
50. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1564-71.
51. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014; 38: 508-15.
52. Mpondo BC, Ernest A, Dee HE. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 12: 14-42.
53. Imhof M, Bergmeister H, Lipovac M, Rudas M, Hofstetter G, Huber J. Orthotopic microvascular reanastomosis of whole cryopreserved ovine ovaries resulting in pregnancy and live birth. *Fertil Steril* 2006; 85 Suppl 1: 1208-15.
54. Webber J, Charlton M, Johns N, et al. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3). *Br J Diab Vascular Dis* 2015; 15: 107-11.
55. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 631-7.
56. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 252-7.
57. Faingold M, Lamela C, Gheggi MS, et al. Recomendaciones para gestantes con diabetes. Conclusiones del consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD. *Rev Soc Argent Diabetes* 2008; 43: 73-81.
58. Litwak L, Mileo Vaglio R, Fried T, et al. Insulinoterapia intensificada en el manejo de la diabetes pregestacional. *Medicina (B Aires)* 1992; 52: 523-33.
59. Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 2010; 16: 1020-7.
60. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 115-21.
61. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 771-6.
62. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, Timsit J, Grimaldi A. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36: 209-12.
63. Gallen I, Jaap A, Roland J, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165-9.
64. Mathiesen E, Damm P, Jovanovic L, et al. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 543-51.