

# Principales estudios de intervención (ensayos clínicos) en la diabetes tipo 2: implicaciones en atención primaria

J.J. Mediavilla Bravo<sup>a</sup> y J. Méndola<sup>b</sup>

Unos 135 millones de personas padecen actualmente diabetes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, el año 2025, más de 300 millones de personas en todo el mundo tendrán diabetes, lo que representa un aumento de 5-6 millones de casos nuevos cada año.

Si la diabetes no se trata o se trata de forma inadecuada, la evolución inexorable de la enfermedad conduce a complicaciones que afectan a los ojos, los riñones y el sistema nervioso (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y a complicaciones macrovasculares que afectan los principales vasos sanguíneos y provocan trastornos cardiovasculares potencialmente mortales como infarto de miocardio e ictus.

## El problema mundial de la diabetes tipo 2

La prevalencia de la diabetes tipo 2 está aumentando a un ritmo alarmante debido, principalmente, a un estilo de vida sedentario y al incremento de la obesidad. Unos 135 millones de personas presentan actualmente diabetes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2025 más de 300 millones de personas en todo el mundo tendrán diabetes, lo que representa un aumento de 5-6 millones de casos nuevos cada año<sup>1</sup>. Dado que la diabetes tipo 2 representa aproximadamente el 90% de todos los casos de diabetes<sup>2</sup>, esta afección está alcanzando rápidamente proporciones epidémicas.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica que afecta principalmente, pero no en exclusiva, a la población de edad media y de edad avanzada. Tiene un fuerte componente genético, pero con frecuencia no se reconoce que el proceso fisiopatológico que conduce a la diabetes tipo 2 puede comenzar a una edad temprana y que los signos y síntomas clínicos sólo se manifiestan décadas después. En realidad, con el aumento de la incidencia de obesidad, los casos de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes son cada vez más frecuentes<sup>3,4</sup>. Si la diabetes no se trata, o se hace de forma inadecuada, la evolución inexorable de la enfermedad conduce a complicaciones que afectan a ojos, riñones y sistema nervioso (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y a complicaciones macrovasculares que afectan a los principales vasos sanguíneos y provocan trastornos cardiovasculares potencialmente mortales como infarto de miocardio e ictus. Puesto que la cardiopatía coronaria es la causa de un 70% aproximadamente de la mortalidad por diabetes tipo 2, a menudo se hace referencia a la diabetes tipo 2 como «la enfermedad cardiovascular»<sup>5</sup>. Por otro lado, hay que recordar que el aumento previsto de la incidencia de diabetes tipo 2 comportará una

carga económica notable, debido principalmente al coste del tratamiento prolongado de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

## Principales ensayos clínicos

En diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe una intensa relación entre el grado de regulación de la glucemia, valorada a partir de la concentración de HbA<sub>1c</sub>, y el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, el Wisconsin Epidemiological Study ha hecho el seguimiento de pacientes durante un período de 10 años y ha identificado que el grado y la duración de la hiperglucemia, estimada mediante la HbA<sub>1c</sub>, es un factor de predicción importante de complicaciones microvasculares y macrovasculares<sup>6</sup>. Por lo tanto, es posible que las pautas terapéuticas intensivas que mejoran significativamente la regulación a largo plazo de la glucemia eviten o retarden el desarrollo de complicaciones. Cuatro importantes ensayos clínicos han aportado pruebas que apoyan esta suposición: el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>7,8</sup>, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>9</sup>, el Kumamoto Study<sup>10,11</sup> y el Diabetes Intervention Study (DIS)<sup>12</sup>.

## UKPDS

Seguimiento durante 10 años de 4.209 pacientes recién diagnosticados de diabetes

<sup>a</sup>Médico de familia. Centro Salud Pampliega. Burgos. Correo electrónico: jmediavillab@meditex.es

<sup>b</sup>Asesor médico. Novartis Farmacéutica, SA. Correo electrónico: josep.mendola@pharma.novartis.com

Correspondencia: José Javier Mediavilla Bravo. Médico de familia. Centro Salud Pampliega. C/ Las Eras, s/n, 09220 Pampliega (Burgos).

tipo 2, en el que se compara el efecto sobre el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la reducción intensiva de la concentración plasmática de glucosa en ayunas (< 110 mg/dl) usando sulfonilureas, metformina, acarbose o insulina, con el tratamiento convencional, es decir, dieta más hipoglucemiantes si existen síntomas y/o la concentración plasmática de glucosa en ayunas es > 270 mg/dl.

#### DCCT

Seguimiento durante 6,5 años de 1.441 pacientes con diabetes tipo 1. Se trata de un estudio en principio similar al UKPDS, pero en el grupo con tratamiento intensivo (insulina); el objetivo era conseguir la disminución de la concentración plasmática de glucosa en ayunas (< 120 mg/dl) y de la concentración elevada de glucosa 2 horas después de las comidas (< 180 mg/dl).

#### Kumamoto Study

Seguimiento durante 8 años de 110 pacientes recientemente diagnosticados de diabetes tipo 2. La terapia convencional con inyecciones de insulina se comparó con la terapia intensiva con inyecciones múltiples de insulina; con esta última pauta se pretendía reducir la concentración plasmática de glucosa en ayunas (< 140 mg/dl), la concentración elevada de glucosa 2 horas después de las comidas (< 200 mg/dl) y la amplitud media de las variaciones de glucosa (MAGE = *mean amplitude of glucosa excursions*), un índice de la fluctuación de la glucosa.

#### Diabetes Intervention Study (DIS)

Seguimiento durante 11 años de 994 pacientes recientemente diagnosticados de diabetes tipo 2 distribuidos aleatoriamente en un grupo sin intervención y un grupo en el que se impartió educación sanitaria intensiva (consejos sobre dieta y ejercicio ± clofibrato).

En este artículo se examinan los resultados de estos ensayos clínicos y sus implicaciones sobre el tratamiento en atención primaria de pacientes con diabetes tipo 2, especialmente los efectos a largo plazo de la enfermedad, la influencia de una mejor regulación de la glucemia en la evolución de la enfermedad y las implicaciones en el

tratamiento a largo plazo de la diabetes tipo 2.

### ¿En qué medida es eficaz la intervención?

El UKPDS es el mayor y más prolongado ensayo realizado con pacientes recientemente diagnosticados de diabetes tipo 2. El reclutamiento comenzó en 1977 y prosiguió hasta 1991; sólo un 5% de los más de 4.000 pacientes se perdieron durante un período de seguimiento de 10 años. El estudio demostró que, durante el período de valoración, la concentración de HbA<sub>1c</sub> se redujo desde 7,9% en el grupo de tratamiento convencional a 7,0% en el grupo de tratamiento intensivo. Todas las pautas de tratamiento intensivo produjeron una reducción similar de la HbA<sub>1c</sub>, pero se observó una relación constante entre el riesgo de complicaciones microvasculares y la glucemia, de manera que por cada 1% de reducción de la HbA<sub>1c</sub> el riesgo de cualquier parámetro relacionado con la diabetes se reducía en un 25% y las complicaciones microvasculares en un 35% ( $p < 0,01$ )<sup>7,8</sup>. En el UKPDS, la reducción del 16% del riesgo de complicaciones macrovasculares que se logró con el tratamiento intensivo sólo alcanzó el límite de significación ( $p = 0,052$ ). En cambio, en el DIS, se observó que la terapia intensiva se asociaba con reducción del riesgo de cardiopatía coronaria y muerte prematura<sup>12</sup>. En el UKPDS, también se demostró que la regulación intensiva de la presión arterial reducía significativamente el riesgo de retinopatía, insuficiencia cardíaca, ictus y fallecimiento relacionado con la diabetes (en todos los casos  $p < 0,01$ )<sup>13</sup>, pero el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 resultó relativamente difícil y un 29% de los pacientes necesitaron 3 o más antihipertensivos<sup>13</sup>.

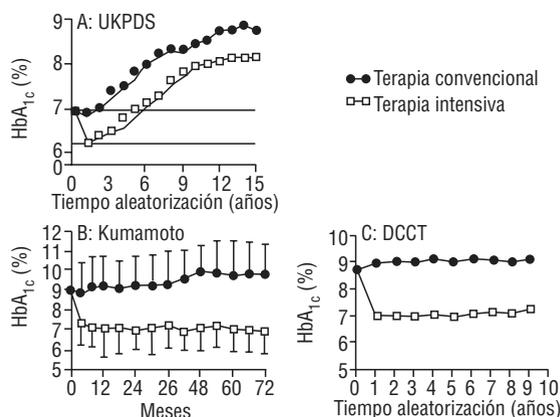
Quizás el aspecto más significativo demostrado por el UKPDS es que, a pesar del tratamiento intensivo, el mantenimiento de una regulación satisfactoria de la glucemia se hace más difícil a medida que pasa el tiempo, lo que indica la naturaleza progresiva de la enfermedad. Durante el período de estudio, la concentración de HbA<sub>1c</sub> (y también de la concentración plasmática de glucosa en ayunas) aumentó tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en

En diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe una intensa relación entre el grado de regulación de la glucemia, valorada a partir de la concentración de HbA<sub>1c</sub>, y el desarrollo de complicaciones. Por lo tanto, es posible que las pautas terapéuticas intensivas que mejoran significativamente la regulación a largo plazo de la glucemia eviten o retarden el desarrollo de complicaciones.

El UKPDS es el mayor y más prolongado ensayo realizado con pacientes recientemente diagnosticados de diabetes tipo 2. El estudio demostró que, durante el período de valoración, la concentración de HbA<sub>1c</sub> se redujo desde 7,9% en el grupo de tratamiento convencional a 7,0% en el grupo de tratamiento intensivo.

**FIGURA 1**

Regulación a largo plazo de la glucemia en los estudios UKPDS, DCCT y Kumamoto<sup>7-11</sup>. Adaptado con autorización.



Por cada 1% de disminución de la HbA<sub>1c</sub> el riesgo de cualquier parámetro relacionado con la diabetes se reducía en un 25% y las complicaciones microvasculares en un 35% (p < 0,01). En el UKPDS, también se demostró que la regulación intensiva de la presión arterial reducía significativamente el riesgo de retinopatía, insuficiencia cardíaca, ictus y fallecimiento relacionado con la diabetes.

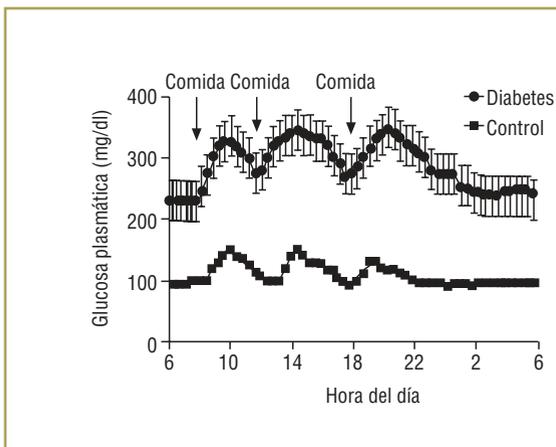
Quizás el aspecto más significativo demostrado por el UKPDS es que, a pesar del tratamiento intensivo, el mantenimiento de una regulación satisfactoria de la glucemia se hace más difícil a medida que pasa el tiempo, lo que indica la naturaleza progresiva de la enfermedad.

el grupo de tratamiento convencional, incluso cuando se aumentó la dosis de sulfonilurea o de insulina (fig. 1, A)<sup>14,15</sup>. Esto demuestra claramente que, incluso con terapia intensiva, se produce una disminución persistente de la regulación de la glucemia, lo que sugiere que la reducción de la concentración plasmática de la glucosa en ayunas sola no es suficiente para mantener una regulación global. Los resultados del DIS apoyan esta cuestión, ya que la regulación inadecuada de la glucosa posprandial, pero no de la glucosa en ayunas, se asoció con una mayor incidencia de infarto de miocardio<sup>12</sup>. En el UKPDS, el fracaso creciente de la monoterapia con sulfonilureas, metformina, acarbosa o insulina para conseguir una buena regulación de la glucemia durante los primeros 6-9 años después del diagnóstico es indicativo de la disminución de la función de las células  $\beta$ <sup>16</sup>. Como consecuencia de esto, se necesitó terapia múltiple en un 50% y 75% de los casos 3 y 9 años después del diagnóstico, respectivamente.

Con el fin de determinar si la combinación precoz de metformina y una sulfonilurea reduce la velocidad del deterioro progresivo de la regulación de la glucemia, pacientes que ya recibían tratamiento con la dosis recomendada de sulfonilurea, pero que presentaban aumento de la concentración plasmática de glucosa en ayunas (110-270 mg/dl), se distribuyeron para recibir monoterapia continuada con sulfonilurea o terapia combinada con metformina. Aunque la adición de metformina aumentó el

porcentaje de pacientes que conseguían concentraciones de HbA<sub>1c</sub> < 7% (desde el 21% con sulfonilurea sola hasta el 33% después de 3 años de terapia combinada), esta pauta también se asoció con un incremento de la incidencia de acontecimientos hipoglucémicos (4,5% frente a 2,5%) y de efectos secundarios gastrointestinales (26% frente a 6%), así como con un aumento del 96% del riesgo de fallecimiento relacionado con la diabetes en un pequeño número de pacientes (p = 0,039)<sup>14</sup>. Sin embargo, el motivo de este incremento del riesgo de fallecimiento no está claro<sup>17</sup>. A pesar de la mejor regulación de la glucemia, se estimó que 9 años después del diagnóstico la mayoría de pacientes todavía necesitarían la adición de otros fármacos (posiblemente insulina) para mantener la concentración de HbA<sub>1c</sub> < 7%.

Es importante destacar que en los estudios Kumamoto y DCCT, en los que el objetivo del grupo con tratamiento intensivo (inyecciones múltiples de insulina) era disminuir la concentración plasmática de glucosa en ayunas y la concentración de glucosa 2 horas después de las comidas, no se observó un deterioro persistente del control de la glucemia (a diferencia del UKPDS). En ambos estudios, se mantuvo una reducción media del 2,5% de la HbA<sub>1c</sub> durante el período de seguimiento (figs. 1, B y C). Aunque el período de seguimiento en los estudios DCCT y Kumamoto fue demasiado corto para determinar cualquier posible efecto sobre el riesgo de complicaciones macrovasculares, la reducción de la



**FIGURA 2**

Contribución relativa de la concentración plasmática de glucosa en ayunas y de los picos posprandiales de glucosa en la regulación de la glucemia durante 24 horas. Adaptado con autorización de Polonsky et al, 1988<sup>19</sup>.

Esto demuestra claramente que, incluso con terapia intensiva, se produce una disminución persistente de la regulación de la glucemia, lo que sugiere que la reducción de la concentración plasmática de la glucosa en ayunas sola no es suficiente para mantener una regulación global.

HbA<sub>1c</sub> sí mostró correlación con una reducción del 50-60% de la incidencia de complicaciones microvasculares<sup>8</sup>. Estas observaciones han servido para aumentar la conciencia de los profesionales de la salud de que la regulación global de la glucemia, y por tanto de la concentración de HbA<sub>1c</sub>, depende no sólo de la regulación de la concentración plasmática de glucosa en ayunas sino también de la concentración posprandial elevada de glucosa<sup>18</sup>.

### Importancia de la concentración posprandial elevada de glucosa («picos de glucosa»)

La pérdida de la fase inicial de secreción de insulina, como consecuencia de la alteración de la secreción de insulina por el páncreas, es un defecto precoz en la patogenia de la diabetes tipo 2 que provoca elevaciones y períodos prolongados de hiperglucemia después de las comidas («picos de glucosa»). Estos picos posprandiales de glucosa producen un aumento de la exposición a la glucosa durante un período de 24 horas, desaparición del estado de ayunas *per se* (fig. 2) y, por consiguiente, intervienen de manera significativa en la regulación global de la glucemia<sup>18</sup>. Por otro lado, el aumento rápido y excesivo de glucosa en sangre se ha asociado a la progresión de la deficiencia de insulina, especialmente a través de una sobreestimulación de las células  $\beta$  del páncreas, lesión tisular y resistencia a la insulina. Esto tiene implicaciones obvias para el paciente y es posible que estos episodios contribuyan significativamente al proceso de la enfermedad y al desarrollo de complicaciones secundarias<sup>20</sup>.

### Implicaciones en atención primaria

Por su fácil accesibilidad, continuidad e integración de cuidados, los equipos de atención primaria tienen un papel esencial en la atención al paciente diabético, tanto en la detección precoz de la enfermedad y de sus complicaciones como en la prevención y tratamiento de éstas.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que las modificaciones agudas de la regulación de la glucosa (por ejemplo, durante los picos posprandiales de glucosa) son factores de riesgo importantes de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad en la diabetes tipo 2. Por ejemplo, el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) con la inclusión de 25.364 participantes y un seguimiento medio de 7,3 años, sugiere que los picos posprandiales de glucosa son el factor de predicción más potente de mortalidad<sup>21</sup>. También se ha sugerido una relación causal entre los picos posprandiales de glucosa y el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Por ello, es posible que los pacientes con diabetes aparentemente bien regulada, respecto a la concentración plasmática de glucosa en ayunas, desarrollen complicaciones diabéticas y presenten un aumento subsiguiente de la mortalidad. Por lo tanto, en esta enfermedad crónica no se puede ignorar la importancia de la monitorización y la regulación precoz de los picos posprandiales de glucosa. Si la enfermedad no se vigila, los picos posprandiales de glucosa intervendrán en gran medida en el progreso de la enfermedad y pueden contribuir a la presentación de muerte prematura<sup>21,22</sup>. Por consiguiente,

En el UKPDS, el fracaso creciente de la monoterapia con sulfonilureas, metformina, acarbosa o insulina para conseguir una buena regulación de la glucemia durante los primeros 6-9 años después del diagnóstico, es indicativo de la disminución de la función de las células  $\beta$ <sup>16</sup>. Como consecuencia de esto, se necesitó terapia múltiple en el 50% y el 75% de los casos 3 y 9 años después del diagnóstico, respectivamente.

En los estudios Kumamoto y DCCT, en los que el objetivo del grupo con tratamiento intensivo (inyecciones múltiples de insulina) era disminuir la concentración plasmática de glucosa en ayunas y la concentración de glucosa 2 horas después de las comidas, no se observó un deterioro persistente del control de la glucemia (a diferencia del UKPDS).

Los picos posprandiales de glucosa producen un aumento de la exposición a la glucosa durante un período de 24 horas, desaparición del estado de ayunas *per se* (fig. 2) y, por consiguiente, intervienen de manera significativa en la regulación global de la glucemia.

El estudio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) con la inclusión de 25.364 participantes y un seguimiento medio de 7,3 años, sugiere que los picos posprandiales de glucosa son el factor de predicción más potente de mortalidad.

te, la regulación de los picos posprandiales de glucosa debe ser un componente precoz y central del tratamiento de la diabetes tipo 2.

La falta de antidiabéticos que cumplan este objetivo se ve agravada por los problemas inherentes a los fármacos existentes en cuanto a eficacia, seguridad y tolerancia<sup>23</sup>. Es evidente, por tanto, la necesidad de nuevos fármacos que puedan regular con eficacia los picos posprandiales de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 y que, en un plano ideal, también presenten un bajo potencial de hipoglucemia, provoquen un mínimo aumento de peso cuando se usan de manera prolongada y posean un perfil de seguridad y tolerancia excelente cuando se utilicen en combinación con un sensibilizador a la insulina como la metformina. Dentro de los nuevos avances terapéuticos dirigidos a disminuir los picos de glucemia posprandial, tendríamos los análogos de las meglitinidas y otros fármacos actualmente en fase de desarrollo, como nateglinida, un secretagogo de insulina, análogo del aminoácido D-fenilalanina que, al restaurar el patrón normal de secreción de insulina, evita los picos posprandiales de glucosa<sup>24,25</sup>.

### Bibliografía

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
- McCarty D, Amos A, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Supl 5): 1-85.
- Fagot-Campagna A, Burrows NR, Williamson DF. The public health epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents: a case study of American Indian adolescents in the Southwestern United States. *Clin Chim Acta* 1999; 286: 81-95.
- Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Romain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998; 41: 904-910.
- Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-942.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-271.
- UK Prospective Diabetes Study 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: 837-853.
- Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983.
- Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
- Shichiri M, Kishikawa H, Okhubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 2): 21-29.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes (UKPDS 28). *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
- Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999; 26: 771-789.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RC. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UKPDS Study Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Non-fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822-1826.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent

- diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 318: 1231-1239.
20. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996; 19: 257-267.
  21. 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: 617-621.
  22. Muggeo M, Verlato G, Bonora E et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. Diabetologia 1995; 38: 672-679.
  23. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years. Diabetes Care 1999; 22: 960-964.
  24. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Malloes S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1660-1665.
  25. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guizard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. Diabetes Care 2000; 23: 202-207.

**Por lo tanto, en esta enfermedad crónica, no se puede ignorar la importancia de la monitorización y la regulación precoz de los picos posprandiales de glucosa. Si la enfermedad no se vigila, los picos posprandiales de glucosa intervendrán en gran medida en el progreso de la enfermedad y pueden contribuir a la presentación de muerte prematura**

#### Fe de errores

En el artículo titulado: «¿Medicamentos del bienestar o de la felicidad?», publicado en el volumen 28, número 2, correspondiente a 30 de junio (pág. 141), se omitió como coautora a R.L. Jerez Basurco.