

Guía de práctica clínica de  
**diabetes mellitus tipo 2**  
para la atención en el ámbito  
ambulatorio



# Guía de práctica clínica de **diabetes mellitus tipo 2** para la atención en el ámbito ambulatorio

## **Ministerio de Salud Pública**

Dirección General de la Salud  
REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY 2017

### **Ministro**

Dr. Jorge Basso

### **Subsecretaria**

Dra. Cristina Lustemberg

### **Director General de la Salud**

Dr. Jorge Quian

### **Sub Directora General de la Salud**

Dra. Raquel Rosa

### **Área Programática de Enfermedades No Transmisibles**

Dra. María José Rodríguez



## **Autores:**

### **Dra. Andrea Arbelo**

Médica Internista. Diabetóloga. Fondo Nacional de Recursos.

### **Dra. Rosana Gambogi**

Médica Internista. Diabetóloga. Especialista en gestión de servicios de salud. Fondo Nacional de Recursos.

### **Dr. Enzo Pereyra**

Médico Internista. Diabetólogo. Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay.

### **Dra. Laura Sola**

Médica Nefróloga. Epidemióloga. Cátedra de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. UDELAR.

### **Lic. Estela Skapino**

Magister en nutrición. Especialista en nutrición en enfermedades crónicas no transmisibles. Escuela de Nutrición

### **Dra. Silvia Texeira**

Médica especialista en medicina familiar y comunitaria. Cátedra de medicina familiar y comunitaria. Facultad de Medicina. UDELAR.

### **Dra. Anabel Vignoli**

Médica internista. Diabetóloga. Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay, representante del interior.

### **Lic. Virginia Vodanovich**

Magister en nutrición. Programa de Nutrición, Ministerio de Salud Pública.

## **Coordinación:**

### **Dra. Catherine Ausqui**

Especialista en administración de servicios de salud. Máster en políticas y gestión en salud. Ministerio de Salud Pública.

## **Colaboradores:**

Dra. Alicia Alemán. Médica ginecóloga. Epidemióloga. Ministerio de Salud Pública.

Dr. Marcelo Álvez. Médico infectólogo. Programa Paso a Paso International Word Group Diabetes Foot (IWGDF).

Dr. Ernesto Andrade Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología. UDELAR.

Dra. Natalia Asquino, Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología. UDELAR.  
Dr. Gustavo Bruno. Clínica Médica 3, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UDELAR.  
Dr. Luis Bueno, Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología. UDELAR.  
Dra. Cecilia del Campo. Médica deportóloga. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.  
Dr. Marcelo Gallareta. Médico oftalmólogo. Cátedra de Oftalmología, Facultad de Medicina. UDELAR.  
Dr. Mateo Gamarra. Médico deportólogo. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.  
Dr. Alvaro Huarte. Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.  
Dr. Bernardo Layerle. Médico internista. Cardiólogo. Sociedad Uruguaya de Cardiología.  
Dra. Silvia Lissman. Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.  
Dra. Lilia Martin. Médica endocrinóloga. Red de Atención Primaria. Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE).  
Dra. Magdalena Mayol. Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología. UDELAR.  
Dra. Natalia Miranda. Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.  
Dra. Vanesa Pereira. Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología. UDELAR.  
Dr. Franco Peverelli. Clínica Médica 3, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UDELAR.  
Q.F. Stella Raymondo. Comité de Estandarización y Control de Calidad. Facultad de Química. UDELAR.  
Dra. María José Rodríguez. Médica epidemióloga. Encargada del Programa de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud Pública.  
Dra. Nury Schinca. Médica traumatóloga. Programa Paso a Paso (IWGDF).  
Dra. Andrea Vaucher. Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.

### **Participantes de reunión de consenso:**

Dra. Laura Coppes  
Dra. Marcela Cuadrado  
Dra. Patricia Derio  
Dra. Liliana Díaz  
Dr. Roberto Di Lorenzo  
Dra. Cristina Ferrand  
Dra. Silvia García  
Dra. Laura Garre  
Dra. Andrea Peloche  
Dra. Judith Uturbey

### **Revisor externo extranjero:**

Dr. Juan José Gagliardino  
Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA) Argentina

## Índice

<b>Epidemiología de la diabetes mellitus, aspectos clínicos de la diabetes mellitus.....</b>	<b>15</b>
<b>Alcance y objetivo de la GPC .....</b>	<b>18</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>19</b>
<b>1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar DM2?.....</b>	<b>22</b>
1.1 Edad y sexo.....	22
1.2 Etnia.....	22
1.3 Susceptibilidad genética.....	22
1.4 Obesidad .....	22
1.5 Diabetes gestacional .....	23
1.6 Fármacos .....	23
1.7 Sedentarismo.....	24
1.8 Tabaquismo .....	24
1.9 Otros factores de riesgo .....	25
<b>2. ¿Cómo se diagnóstica la diabetes? .....</b>	<b>28</b>
2.1 Criterios diagnósticos .....	28
2.2 Métodos diagnósticos .....	28
<b>3. ¿En qué población está indicado el tamizaje, cuál es la prueba más fiable y con qué frecuencia debe realizarse? .....</b>	<b>32</b>
No existe evidencia que apoye el tamizaje universal de la DM2. ....	32
<b>4. ¿Cuál debe ser la meta de control glucémico en pacientes con DM2?.....</b>	<b>34</b>
La técnica recomendada para el control glucémico en pacientes con DM2 es la HbA1c.....	34
<b>5. ¿Cuál es el beneficio del automonitoreo glucémico en personas con DM2?.....</b>	<b>37</b>
<b>6. ¿Cuál es el plan nutricional en la DM2?.....</b>	<b>39</b>
Aporte energético .....	40
Hidratos de carbono .....	40
Fibra vegetal .....	41
Proteínas .....	41
Grasas.....	41
Micronutrientes.....	41
Alcohol .....	42

Estrategias prácticas para implementar las metas nutricionales basadas en la evidencia .....	42
Sodio .....	44
Suplementación de micronutrientes .....	44
Alcohol .....	44
<b>7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en los pacientes con DM2? .....</b>	<b>47</b>
Metformina .....	47
Glitazonas .....	48
Sulfonilureas y meglitinidas.....	48
Potenciadores de la vía de las incretinas .....	49
Uso de ADO en pacientes con ERC .....	50
<b>8. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado en caso de no alcanzar las metas de control glucémico con monoterapia? .....</b>	<b>55</b>
<b>9. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con DM2 que no logran la meta glucémica tras la utilización de doble terapia oral? .....</b>	<b>58</b>
<b>10. ¿Cuándo y cómo iniciar tratamiento con insulina en el paciente con DM2? .....</b>	<b>60</b>
<b>11. ¿Cuál debe ser la meta de peso corporal para una persona con DM2?.....</b>	<b>63</b>
<b>12. ¿Cuál debe ser la meta de perímetro de cintura para una persona con DM2? .....</b>	<b>64</b>
<b>13. ¿Cuáles deben ser los objetivos terapéuticos para el control de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con DM2? .....</b>	<b>65</b>
13.1 ¿Cuándo y cómo se debe evaluar el riesgo cardiovascular global en una persona con DM2?.....	65
13.2 ¿Cómo se previene la enfermedad coronaria en pacientes con DM2? .....	66
13.3 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM2? .....	66
13.4. ¿Cuáles son las metas de perfil lipídico en el paciente con DM2? .....	68
13.5 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con estatinas en el paciente con DM2? .....	69
13.6 Cuando y cómo se debe combinar una estatina con ezetimibe en el paciente con DM2? .....	71
13.7 ¿Cuándo y cómo asociar fibratos? .....	72



13.8 ¿Cuándo y cómo se debe controlar y tratar la HTA en los pacientes con DM2? .....	73
<b>14. ¿Cuándo y cómo se debe realizar evaluación oftalmológica en una persona con DM2? .....</b>	<b>76</b>
<b>15. ¿Cuándo y cómo se debe evaluar la presencia de nefropatía diabética en una persona con DM2? .....</b>	<b>79</b>
<b>16. ¿Cuándo y cómo realizar nefroprevención? .....</b>	<b>82</b>
<b>17. ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con DM 2? .....</b>	<b>83</b>
<b>18. ¿Qué importancia tiene la actividad física en DM2? .....</b>	<b>85</b>
<b>19. ¿Cuál debe ser la frecuencia de consulta en los pacientes con DM2?.....</b>	<b>89</b>
<b>20. ¿Cómo realizar el control periódico en el paciente con DM2? .....</b>	<b>90</b>
<b>21. ¿Cuáles son las pautas de diagnóstico y tratamiento del pie diabético en el paciente con DM2? .....</b>	<b>92</b>
Epidemiología.....	92
Etiopatogenia .....	92
Pie de riesgo.....	93
Artropatía neuropática o pie de Charcot.....	95
Mal perforante plantar .....	97
Infecciones en pie diabético .....	97
<b>22. ¿Cuáles son los criterios de derivación a consulta especializada en los pacientes con DM2?.....</b>	<b>102</b>
<b>23. ¿Cómo se asocia la diabetes mellitus con la enfermedad periodontal?.....</b>	<b>104</b>
23.1 ¿La enfermedad periodontal puede condicionar el control metabólico de la glucemia medido a través de la hemoglobina glucosilada? .....	105
23.2 ¿En qué consiste el tratamiento periodontal? .....	105
<b>Bibliografía.....</b>	<b>107</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>123</b>
Anexo 1: Algoritmo diagnóstico.....	125

Anexo 2: Algoritmo de tratamiento en el paciente clínicamente estable.....	126
Anexo 3: Algoritmo de insulinización .....	127
Anexo 4: Tablas de niveles de evidencia y grados de recomendación .....	128
Glosario .....	133
Abreviaturas .....	135







## Introducción

El desarrollo de la epidemiología clínica, la medicina basada en la evidencia y la investigación en salud, le otorga nuevas dimensiones a los procesos asistenciales, principalmente con relación a su estandarización.

Se ha documentado y demostrado que personas con el mismo problema de salud a menudo reciben diferentes evaluaciones o tratamiento, lo que se traduce en una variabilidad en la práctica clínica. Estas diferencias en el proceso de atención pueden conducir a diferencias en los resultados clínicos y variaciones en los costos. La estandarización de procesos asistenciales supone la necesidad de un cambio cultural, organizativo y profesional que permita homogeneizar los conocimientos de los profesionales y la comprensión de los beneficios aportados por el uso de estos estándares.

Uno de los objetivos principales de la atención en salud es conseguir buenos resultados en los pacientes, tan cercanos a lo óptimo como sea posible. La estandarización de procesos asistenciales, por ejemplo las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un primer paso.

La implementación de GPC basadas en la evidencia pretende facilitar la toma de decisiones de los profesionales, mejorar los procesos de atención clínica y sanitaria, disminuir la variabilidad, optimizar el proceso de referencia y contrarreferencia, procurando generar así mejores resultados medidos en términos de morbi-mortalidad de la población objetivo y disminuir los costos debidos a una atención inapropiada.

A su vez, la GPC permite una mayor participación de los pacientes y su grupo familiar en la toma de decisiones concerniente al cuidado de su salud, así como su satisfacción con la experiencia asistencial.

A lo hora de seleccionar cuáles serán las guías que se necesita elaborar, se utilizan varios criterios que permiten priorizar y seleccionar el problema de salud que se beneficiaría de la estandarización en el proceso de atención. De acuerdo al conocimiento actual de la epidemiología de la diabetes mellitus en nuestro país se decidió realizar esta GPC.



## Epidemiología de la diabetes mellitus, aspectos clínicos de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible, frecuente y de gran impacto sanitario por su severidad y diversidad de complicaciones crónicas que determina.

A nivel mundial, en el año 2015, 425 millones de personas tenían DM, estimándose para el año 2040, 642 millones de personas con DM. Más del 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios.

Fisiopatológicamente se caracteriza por hiperglucemia crónica, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, y proteínas, como consecuencia de los defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o de ambas.

La DM tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes, por lo general ocurre en adultos, pero va en aumento su frecuencia en niños y adolescentes.

La glucemia de ayuno alterada (GAA) y/o la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los tienen, presentan mayor riesgo de progresar hacia la DM2.

La prevalencia de la obesidad ha aumentado en niños, adolescentes y en especial en adultos jóvenes. Factores ambientales como los cambios en los patrones de alimentación, el incremento en el acceso y consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, la disminución del tiempo dedicado a la actividad física y el incremento de los periodos asignados a labores sedentarias, son las causas mayores del incremento en la prevalencia de la obesidad. Cambios en la dinámica de las familias, la depresión, las alteraciones de la conducta alimentaria y el consumo de alcohol son otras condiciones involucradas.

Las comorbilidades son frecuentes entre las personas con diabetes. Cerca de la mitad de los pacientes con DM2 tiene hipertensión arterial. Un alto porcentaje de ellos tiene al menos una condición reconocida como un factor de riesgo cardiovascular (86,7%). Si se incluyen solo los factores de riesgo modificables (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo), el 65% de los casos tiene una o más condiciones que podrían tratarse a fin de reducir su riesgo cardiovascular. La dislipemia es una de las co-morbilidades más comunes en la DM2. El valor promedio de triglicéridos y colesterol no-HDL es mayor en los pacientes con diabetes al compararlo con el resto de la población. Valores de colesterol LDL mayores de 100 mg/dl son encontrados en el 74,8% (95%IC 72,5–76,9%) de los casos de personas con DM2 previamente diagnosticados (1).

En el Uruguay, en el año 2013 se realizó la 2<sup>da</sup> Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles (ENFRENT). Se estimó la prevalencia de diabetes considerando las mediciones de glucemia  $\geq 126$  mg/dl, incluyendo las personas encuestadas que refirieron ser diabéticos y estar en tratamiento medicamentoso (2).

La prevalencia de diabetes se ubica en el orden del 6% para la población de 15 a 64 años y es mayor en la población adulta (25 a 64 años) con relación a la población joven (15 a 24 años). No se registran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Si se compara el dato con la estimación puntual obtenida para este indicador en el año 2006 (5,3%), ésta es mayor en 2013, aunque las diferencias no son significativas en términos estadísticos (Tabla 1).

**Tabla 1. Prevalencia de diabetes\* por edad según sexo. Uruguay, 2013.**

Sexo	Edad		
	15 a 24	25 a 64	15 a 64
	% (IC)	% (IC)	% (IC)
Hombres	1,3% (0,0–3,1)	7,4% (5,5–9,4)	5,9% (4,4–7,5)
Mujeres	0,4% (0,0–1,3)	7,8% (6,2–9,4)	6,1% (4,9–7,4)
Ambos sexos	0,8% (0,0–1,8)	7,6% (6,4–8,9)	6,0% (5,0–7,0)

Fuente de datos: 2° ENFRENT (MSP 2013). \*glucemia  $\geq$  126 mg/dl y/o en tratamiento medicamentoso por diabetes.

También es éste un indicador que está fuertemente asociado con la edad: a mayor edad más alto es el indicador. Mientras que la prevalencia para el tramo de edad más joven (15 a 24) se ubica en una cifra menor al punto porcentual, entre las personas de 55 a 64 años la estimación puntual es de 16,8% (Tabla 2).

**Tabla 2. Prevalencia de diabetes\* según edad. Uruguay, 2013.**

Grupos de edad (años)	glucemia elevada % (IC)
15 a 24	0,0 (**)
25 a 34	3,8 (1,5–6,1)
35 a 44	4,0 (2,2–5,8)
45 a 54	8,5 (5,9–11,2)
55 a 64	16,8 (13,3–20,2)
15 a 64	<b>6,0 (5,0–7,0)</b>

Fuente de datos: 2° ENFRENT (MSP 2013). \*glucemia  $\geq$  126 mg/dl y/o en tratamiento medicamentoso por diabetes. \*\* El N° de casos de la muestra no permite realizar la estimación del dato.



### Prevalencia de glucemia de ayuno alterada

Se consideró glucemia de ayuno alterada las mediciones  $\geq 110$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl, excluyendo las personas encuestadas que refirieron ser diabéticas y estaban en tratamiento medicamentoso por ello.

En esta situación se encuentra aproximadamente el 3% de la población entre 15 a 64 años, resultando también en este caso cifras menores entre los más jóvenes (Tabla 3).

**Tabla 3. Prevalencia de glucemia de ayuno alterada\* por edad según sexo. Uruguay, 2013.**

Sexo	Edad		
	15 a 24	25 a 64	15 a 64
	% (IC)	% (IC)	% (IC)
<b>hombres</b>	1,2% (0,0–2,7)	3,9% (2,5–5,4)	3,2% (2,1–4,4)
<b>mujeres</b>	1,1% (0,0–2,7)	3,0% (2,0–4,0)	2,5% (1,7–3,4)
<b>ambos sexos</b>	<b>1,2%</b> (0,1–2,2)	<b>3,4%</b> (2,6–4,3)	<b>2,9%</b> (2,2–3,6)

Fuente de datos: 2° ENFRENT (MSP 2013). \*  $\geq 110$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl, excluyendo los que refieren ser diabéticos en tratamiento.

### Prevalencia de glucemia de ayuno alterada y diabetes

Si se considera a la población con diabetes y/o con glucemia de ayuno alterada, la prevalencia se ubica en el entorno de 9% para la población de 15 a 64 años y afecta a aproximadamente 1 cada 10 personas entre 25 y 64 años. La cifra es claramente menor entre los más jóvenes: 2% (Tabla 4).

**Tabla 4. Prevalencia de glucemia de ayuno alterada\* y diabetes por edad según sexo. Uruguay, 2013.**

Sexo	Edad		
	15 a 24	25 a 64	15 a 64
	% (IC)	% (IC)	% (IC)
<b>hombres</b>	2,5% (0,1–4,8)	11,4% (9,0–13,7)	9,2% (7,3–11,0)
<b>mujeres</b>	1,6% (0,0–3,3)	10,8% (8,9–12,7)	8,7% (7,1–10,2)
<b>ambos sexos</b>	<b>2,0%</b> (0,5–3,5)	<b>11,1%</b> (9,6–12,5)	<b>8,9%</b> (7,7–10,1)

Fuente de datos: 2° ENFRENT (MSP 2013). glucemia \*  $\geq 110$  mg/dl y/o en tratamiento por diabetes

### Porcentaje de diabéticos no diagnosticados y/o no tratados

Para elaborar los indicadores que se presentan a continuación se consideraron solamente los casos en que se contaba con el dato de la glucemia. Al igual de lo que ocurre con otros indicadores, una proporción importante de la población (alcanza a la mitad de los diabéticos entre 15 y 64 años) presentó cifras alteradas de glucemia y no se encuentra realizando tratamiento medicamentoso. Si se observan los datos según el sexo, esta cifra es claramente mayor entre los hombres (Tabla 5).

**Tabla 5. Porcentaje de diabéticos no diagnosticados y/o no tratados\* por edad según sexo. Uruguay, 2013.**

Sexo	Edad		
	15 a 24	25 a 64	15 a 64
	% (IC)	% (IC)	% (IC)
hombres	**	66,3% (51,8–80,8)	68,8% (55,0–82,5)
mujeres	**	30,7% (18,5–43,0)	29,9% (17,9–41,9)
ambos sexos	**	48,9% (38,2–59,7)	50,2% (39,6–60,9)

Fuente de datos: 2º ENFRENT (MSP 2013). \* Refirieron no estar en tratamiento medicamentoso por ser diabéticos y presentaron glucemia  $\geq 126$  mg/dL. \*\* El N° de casos de la muestra no permite realizar la estimación del dato.

## Alcance y objetivo de la GPC

Esta guía está dirigida a los profesionales de salud involucrados en el proceso de atención desde la promoción de salud, prevención, detección precoz, confirmación diagnóstica y tratamiento de la DM2.

La guía se aplica a toda la población mayor de 18 años que está en riesgo o tiene diagnóstico de DM2 que consultan en el ámbito ambulatorio.

Esta guía excluye a la población de mujeres embarazadas.

Tiene como objetivo estandarizar la identificación de los factores de riesgo para la DM2, orientar en la detección y en el tratamiento oportuno de la diabetes.

La atención debe estar centrada en el paciente, incorporando sus preferencias, sus valores, sus necesidades, sus condiciones socioeconómicas, el momento del ciclo vital en que transcurre, el enfoque de género.

Las decisiones del tratamiento deben ser oportunas, basadas en la evidencia y adaptadas al contexto local y al pronóstico y comorbilidades del paciente.

Debe estar alineada con los componentes del modelo de atención crónica para garantizar interacciones entre el equipo de salud capacitado y proactivo y el paciente involucrado en el autocuidado.

El sistema de salud deberá propiciar la asistencia en equipo, facilitar el acceso a la atención nutricional, enfermería, podología y especialistas, en forma oportuna, asegurando la correcta referencia y contrareferencia del usuario con DM2.

## Metodología

El grupo de trabajo optó por la adaptación al contexto local de guías de práctica clínica de DM2.

Para la adaptación se utilizó la metodología empleada en el documento “Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica”, elaborada por el Ministerio de Salud de Argentina y la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina (3).

La misma especifica varias etapas en el proceso de adaptación:

1. Conformación del grupo de desarrollo de la guía.
2. Definición del alcance y de las preguntas relevantes.
3. Búsqueda, selección y evaluación crítica de la evidencia.
4. Adopción y adaptación de las recomendaciones. Evaluación de la aplicación de las recomendaciones.
6. Consenso de las recomendaciones.
7. Reformulación de las recomendaciones.
8. Revisión externa.
9. Reformulación y aprobación final de la GPC.

La presentación de la evidencia y las recomendaciones corresponde a la encontrada en guías internacionales, las cuales fueron obtenidas de las bases de datos reconocidas como depositoras o realizadoras de GPC.

Para responder a las preguntas clínicas formuladas y seleccionadas en esta guía, se realizó una búsqueda bibliográfica de GPC en PUBMED, TRIPDATABASE, LILACS, COCHRANE.

Las palabras clave de la búsqueda fueron: guía – práctica – clínica – diabetes – mellitus.

Se filtró por fecha de publicación incluyendo guías publicadas en los cinco últimos años (desde 2007 en adelante). La primera búsqueda fue realizada en octubre 2012. Posteriormente se realizó una nueva búsqueda en octubre de 2013. Se obtuvieron más de 30 GPC. Se revisaron títulos y resúmenes de las mismas para eliminar duplicaciones, luego se seleccionaron solo guías de práctica clínica que se referían a DM2 en el adulto.

Las guías seleccionadas fueron evaluadas por revisores independientes utilizando el instrumento AGREE II, que tiene como objetivo examinar la variabilidad en la calidad de las guías, evaluar el rigor metodológico y la transparencia con que se elaboran.

Luego de evaluadas las guías, se seleccionaron las que presentaban la mayor calidad y eran recomendadas o muy recomendadas por AGREE II, obteniéndose según esta evaluación 2 GPC.

Las guías seleccionadas fueron, la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2 de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco en su edición 2008 y su actualización del año 2013, y las Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013 (4) (5) (6).

Para responder a las preguntas de los capítulos de recomendaciones en oftalmología, cardiología, actividad física en el diabético, plan nutricional, pie diabético y enfermedad periodontal, se realizó la consulta a los catedráticos de la Universidad de la República en los temas de referencia, quienes colaboraron en la elaboración de las mismas para su adaptación al contexto local de acuerdo a las guías seleccionadas.

Para responder a las preguntas del manejo de la hipertensión en pacientes con DM2, se realizó una nueva búsqueda de guías, seleccionando la “Guía de Práctica Clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la Hipertensión Arterial.”

Para la validación de la guía se seleccionaron profesionales de la salud referentes en los temas tratados en la guía, solicitando a los mismos que opinaran al respecto.

Las recomendaciones y sus niveles de evidencia utilizados son los referidos en las guías seleccionadas. Los niveles de evidencia y recomendación de la pregunta 14.4, 14.5, 14.6 y 14.7 se adaptaron a las tablas de evidencia y niveles de recomendación de SIGN (ANEXO 4).

El nivel de recomendación “recomendación del grupo de elaboradores de la guía” corresponde a la opinión de los referentes en la materia nacionales que participaron como autores y/o colaboradores de la guía en los casos en que no había un nivel de evidencia superior.

El grupo elaborador de guía ha decidido que la misma se actualizará cada tres años.

Los autores han declarado no presentar conflicto de interés.

El Ministerio de Salud Pública, en el marco de los objetivos sanitarios establecidos, definirá los mecanismos de difusión así como indicadores que permitan medir el impacto del uso de la guía.

Esta guía responde las siguientes preguntas clínicas:

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la DM2?
2. ¿Cómo se diagnostica la DM2?
3. ¿En qué población está indicado el tamizaje, cuál es la prueba más fiable y con qué frecuencia debe realizarse?
4. ¿Cuál debe ser la meta de control glucémico en pacientes con DM2?
5. ¿Cuál es el beneficio del automonitoreo de los pacientes con DM2?
6. ¿Cuál es el plan nutricional en los pacientes con DM2?

7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en los pacientes con DM2?
8. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado en caso de no alcanzar las metas de control glucémico con monoterapia?
9. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con DM2 que no alcanzan la meta glucémica tras la utilización de doble terapia oral?
10. ¿Cuándo y cómo iniciar tratamiento con insulina en el paciente con DM2?
11. ¿Cuál debe ser la meta de peso corporal para los pacientes con DM2?
12. ¿Cuál debe ser la meta de perímetro de cintura para una persona con DM2?
13. ¿Cuáles deben ser los objetivos terapéuticos para el control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2?
  - 13.1 ¿Cuándo y cómo se debe evaluar el riesgo cardiovascular global en una persona con DM2?
  - 13.2 ¿Cómo se previene la enfermedad coronaria en pacientes con DM2?
  - 13.3 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM2?
  - 13.4 ¿Cuáles son las metas de perfil lipídico en el paciente con DM2?
  - 13.5 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con estatinas en el paciente con DM2?
  - 13.6 ¿Cuándo y cómo se debe combinar una estatina con ezetimibe en el paciente con DM2?
  - 13.7 ¿Cuándo y cómo asociar fibratos?
  - 13.8 ¿Cuándo y cómo se debe controlar y tratar la hipertensión arterial en los pacientes con DM2?
14. ¿Cuándo y cómo se debe realizar evaluación oftalmológica en un paciente con DM2?
15. ¿Cuándo y cómo se debe evaluar la presencia de nefropatía diabética en una persona con DM2?
16. ¿Cuándo y cómo se debe realizar nefroprevención?
17. ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con DM2?
18. ¿Qué importancia tiene la actividad física en los pacientes con DM2?
19. ¿Cuál debe ser la frecuencia de consulta en los pacientes con DM2?
20. ¿Cómo realizar el control periódico en el paciente con DM2?
21. ¿Cuáles son las pautas de diagnóstico y tratamiento del pie diabético en el paciente con DM2?
22. ¿Cuáles deben ser los criterios de derivación a consulta especializada en los pacientes con DM2?
23. ¿Cómo se asocia la diabetes mellitus con la enfermedad periodontal?
  - 23.1 ¿La enfermedad periodontal puede condicionar el control metabólico de la glucemia medida a través de la HbA1c?
  - 23.2 ¿En que consiste el tratamiento periodontal?

## 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar DM2?

### 1.1 Edad y sexo

**La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad.** Es inferior al 10% en personas menores de 60 años, se sitúa entre el 10%–20% en personas de 60–79 años de edad (7). Existe una mayor prevalencia en varones entre 30 y 69 años y en las mujeres mayores de 70 años.

### 1.2 Etnia

**El riesgo de desarrollar diabetes es menor en caucásicos** que en el resto de etnias estudiadas (asiáticos, hispanos, afrodescendientes), según el estudio Nurses' Health Study (8) (n 78.419 pacientes) tras 20 años de seguimiento.

### 1.3 Susceptibilidad genética

**Hay un mayor riesgo de DM2 en descendientes de diabéticos; el riesgo es similar si es diabética la madre o diabético el padre** [riesgo relativo (RR) 3,5 (IC 95%: 2,3–5,2)] **y mucho mayor cuando lo son ambos progenitores** [(RR 6,1 (IC 95%: 2,9–13,0)], según un estudio de cohorte (9) de 20 años de duración.

El desarrollo de la DM2 se basa en una compleja interacción entre diversos factores poligénicos y ambientales.

Si un gemelo homocigótico tiene diabetes, su hermano desarrollará diabetes en el 90% de los casos (10). Varios estudios (11; 12) han implicado la variante del gen 2 TCF7L2 en el riesgo de presentar DM2.

### 1.4 Obesidad

**El factor de riesgo más importante para la DM2 es el IMC elevado**, según un estudio de cohorte (13) realizado en mujeres (n 84.991), con un seguimiento medio de 16 años. Este estudio concluyó que, el riesgo relativo (RR) para mujeres con un IMC de 23 a <25 fue 2,67 (IC 95%: 2,13–3,34); IMC de 25 a <30, RR 7,59 (IC 95%: 6,27–9,19); IMC de 30 a <35, RR 20,1 (IC 95%: 16,6–24,4), IMC  $\geq$ 35, RR 38,8 (IC 95%: 31,9–47,2).

Otro estudio de cohorte (14) que incluyó hombres, tras un seguimiento de cinco años, concluyó que los hombres con un IMC  $\geq$ 35 tenían un RR mayor que los que tenía IMC <23. (RR 42,1 IC 95%: 22–80,6) (Tabla 6).

La obesidad abdominal (índice cintura–cadera  $>0,95$ ) aumentó el riesgo de diabetes [RR: 42,2 (IC 95% 22–80,6)] en una cohorte de varones (15). En otro estudio de cohorte (16) realizado en población general alemana, tuvieron mayor riesgo de DM2 los hombres con un alto IMC combinado con un alto índice cintura–cadera.

**Tabla 6. Criterios para definir y clasificar la obesidad según IMC**

VALORES DE IMC kg/m <sup>2</sup>	
Normopeso	18,5 a <25
Sobrepeso	25 a <30
Obesidad grado I	30 a <35
Obesidad grado II	35 a <40
Obesidad grado III	≥40

Fuente OMS (adaptado)

## 1.5 Diabetes gestacional

El riesgo de desarrollar DM2 es mayor en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (17).

La incidencia de desarrollar DM2 en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional fue mayor durante los primeros cinco años tras el parto, con un aumento más lento a partir de los 10 años. (18)

## 1.6 Fármacos

### Antisicóticos atípicos

**Algunos estudios (19) sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de DM2 superior a la de la población general, pero no se conoce bien la causa.**

Una revisión de 17 estudios (20) sugirió que el tratamiento con olanzapina y clozapina se asoció con un mayor riesgo de desarrollar DM2, en comparación con aquellos pacientes que no estaban tratados o recibían tratamientos con neurolépticos clásicos. Los autores concluyeron que se precisan más estudios comparativos entre los diferentes neurolépticos.

### Diuréticos y betabloqueantes

La Guía de Práctica Clínica de HTA del National Institute for Clinical Excellence (NICE) refiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes cuando se utiliza una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos. (21)

Una RS (22) evaluó el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos en la incidencia de DM, incluyendo estudios muy heterogéneos. Concluyó que los ARA-II y los IECA fueron los antihipertensivos menos asociados con la diabetes, seguidos de los antagonistas del calcio, los betabloqueantes y los diuréticos.

## Otros fármacos

Otros fármacos (23) implicados en el desarrollo de diabetes son: glucocorticoides, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, hormonas agonistas de la gonadotropina, clonidina, pentamidina y estatinas.

## 1.7 Inactividad física / sedentarismo

Tanto el medio ambiente (por ejemplo, la actividad física, la obesidad y la dieta) y los factores genéticos están involucrados en el desarrollo de la DM2. La asociación entre sedentarismo y riesgo de desarrollo de diabetes ha sido evaluada por una serie de estudios prospectivos y ensayos clínicos. Los resultados de estos estudios indican consistentemente que la actividad física regular durante el horario laboral, los desplazamientos, el ocio o las actividades de la vida diaria reducen el riesgo de DM2 (24).

## 1.8 Tabaquismo

Un creciente cuerpo de evidencia de estudios epidemiológicos sugiere que el tabaquismo está asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (Willi et al., 2007), los estudios de patogénesis también apoyan una relación causal potencial entre el tabaquismo y la diabetes (Xie et al., 2009). Existen varios mecanismos biológicos que podrían explicar la asociación entre el consumo de cigarrillos y la incidencia de la DM2.

En primer lugar la acumulación de tejido adiposo visceral se ve influenciada por la concentración de cortisol y los fumadores tienden a tener concentraciones más altas de cortisol en plasma en ayunas que los no fumadores, lo que podría ser una consecuencia de la estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático inducida por fumar. Además, los efectos diferenciales del consumo de tabaco en las hormonas sexuales pueden ayudar a explicar la asociación positiva entre el tabaquismo y la acumulación central de grasa. Fumar tiene efectos independientes sobre estrógenos y andrógenos en las mujeres y disminuye la testosterona plasmática en los hombres. Estos efectos pueden promover la acumulación de grasa abdominal, especialmente en los hombres.

En segundo lugar, fumar aumenta los marcadores inflamatorios (Arnson et al., 2010) y el estrés oxidativa (Morrow et al., 1995) y altera además la función endotelial (USDHHS 2004, 2006, 2010). Estos mecanismos han sido fuertemente implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina y las irregularidades en el metabolismo de la glucosa (Maritim et al. 2003; Dandona et al. 2004; Potenza et al. 2009).

En tercer lugar, los experimentos humanos utilizando la técnica del clamp de glucosa han encontrado que la infusión aguda de nicotina agrava el estado de resistencia a la insulina en personas con diabetes tipo 2 (Axelsson et al.



2001). Por otra parte, el consumo de cigarrillos empeora claramente el control metabólico, las personas con diabetes que fuman requieren una mayor dosis de insulina para conseguir un nivel de control metabólico similar a la de los no fumadores. Estos hallazgos indican que las personas con diabetes pueden ser particularmente susceptibles a los efectos perjudiciales del tabaquismo sobre la resistencia a la insulina (Berlín 2008; Chiolo et al. 2008).

Por lo tanto, en conjunto, varias líneas de evidencia en animales y seres humanos apoyan fuertemente la hipótesis de que el consumo de cigarrillos y la exposición a la nicotina puede afectar adversamente la acción de la insulina y la función de las células pancreáticas, ambos juegan papeles fundamentales en la patogénesis de la diabetes (Xie et al., 2009)

En consonancia con un meta-análisis de 25 estudios publicados antes de 2007 por Willi et al., los resultados actualizados proporcionan pruebas convincentes de que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de desarrollar DM2. La asociación persistió y se mantuvo significativa en todos los análisis estratificados por diversos estudios. Por otra parte, el meta-análisis reveló una clara relación dosis-respuesta, es decir, el riesgo de diabetes aumenta con el aumento de los niveles de intensidad de fumar.

En conclusión, fumar debe ser considerado como un importante factor de riesgo modificable para el desarrollo de la diabetes. Dada la creciente epidemia de diabetes en todo el mundo y la alta prevalencia del consumo de tabaco en la mayoría de los países en desarrollo, la reducción de éste debe promoverse como una estrategia clave de salud pública para prevenir y controlar la epidemia mundial de diabetes. El tabaco también se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte entre las personas con diabetes (Al-Delaimy et al 2001, 2002; Spencer et al. 2008 (25).

## 1.9 Otros factores de riesgo

Existen marcadores de riesgo para desarrollar DM2, entre los que se encuentran: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, valores de HDL descendidos, enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico, sedentarismo, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, macrosomía, bajo peso al nacer, o asociación con otras enfermedades (déficit auditivo, deterioro cognitivo, esquizofrenia, apnea, cáncer, esteatosis hepática). La evidencia al momento de la elaboración de esta guía, no es concluyente.

## Resumen de la evidencia

### ESTUDIO DE PREVALENCIA 3

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad.

### ESTUDIO DE COHORTE 2 +

El riesgo de desarrollar diabetes es menor en caucásicos que en el resto de etnias estudiadas.

### ESTUDIO DE COHORTE 2 +

Hay un mayor riesgo de DM2 en descendientes de diabéticos; el riesgo es similar si es diabética la madre o diabético el padre y mucho mayor cuando lo son ambos progenitores.

### ESTUDIOS DE COHORTE 2 +

El factor de riesgo más importante para la DM 2 es el IMC elevado

### RS DE ESTUDIOS DE COHORTE 2 +

El riesgo de desarrollar DM2 es mayor en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.

### RS de diferentes tipos de estudios 1+/3

Algunos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de DM superior a la de la población general.

### RS de ECA 1 +

Los ARA-II y los IECA son los antihipertensivos menos asociados con el desarrollo de diabetes, seguidos de los antagonistas del calcio, los betabloqueantes y los diuréticos.

### GPC (NICE)

Sugiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes cuando se utiliza una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos.

### ECA, cohorte, series de casos 1+/2+/3

Otros fármacos implicados en el desarrollo de diabetes son: glucocorticoides, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, hormonas agonistas de la gonadotropina, clonidina, pentamidina y estatinas.

## Recomendación

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Fumar debe ser considerado un importante factor de riesgo modificable para el desarrollo de diabetes.

Dada la creciente epidemia de diabetes en todo el mundo y la alta prevalencia del consumo de tabaco en la mayoría de los países en desarrollo, la reducción de éste debe promoverse como una estrategia clave de salud pública para prevenir y controlar la epidemia mundial de diabetes.

## 2. ¿Cómo se diagnóstica la diabetes?

### 2.1 Criterios diagnósticos

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia en plasma venoso al azar (a cualquier hora del día)  $\geq 200$  mg/dl.
2. Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso  $\geq 126$  mg/dl, con un ayuno previo de 8hs.
3. Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. (PTOG).  
(Anexo 1)

### 2.2 Métodos diagnósticos

#### **Glucemia basal en plasma venoso (GBP)**

Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo costo, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma venoso es aproximadamente un 11% mayor que la glucosa medida en sangre total en situación de ayuno o basal. En los estados no basales (postprandiales), ambas determinaciones son prácticamente iguales.

#### **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)**

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) consiste en la medición de la glucemia dos horas después de administrar una carga oral de 75 gramos de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan en forma rutinaria.

La American Diabetes Association (ADA) no la recomienda en la práctica habitual, a diferencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) e IDF (Internacional Diabetes Federation), que propone su empleo en el diagnóstico de diabetes asintomática. La prueba es poco reproducible (por la dificultad del cumplimiento en la preparación), más costosa e incómoda. No obstante, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones que la pueden hacer válida en algunas situaciones.

Con la realización de la GBP únicamente, no se diagnostica al 30% de la población diabética (diabetes desconocida) (26). Esta cifra es superior si se trata de población anciana y mayor aún si es del sexo femenino (27). Según varios estudios, el diagnóstico mediante la glucemia a las dos horas de la PTOG se relaciona con mayor morbimortalidad cardiovascular y complicaciones microvasculares de diabetes que cuando el diagnóstico se realiza por GBP (28). El estado de TAG solamente puede ser diagnosticado por glucemia a las dos horas de PTOG.

Se recomienda utilizar PTOG en los siguientes casos:

1. Cuando exista fuerte sospecha de diabetes (complicaciones microvasculares, síntomas, resultados contradictorios o dudosos, etc.) y existan glucemias basales normales.
2. En pacientes con GAA (de 110 a <126 mg/dl) repetidas.

Para el diagnóstico de glucemia de ayuno alterada (GAA), se consideró el punto de corte  $\geq 110$  mg/dl recomendado por la OMS. Este valor tiene mayor especificidad para identificar a la población con mayor riesgo de desarrollar diabetes.

Para la realización de la primera y segunda Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo para las Enfermedades No transmisibles (ENFRENT) del MSP se utilizó este punto de corte.

El punto de corte  $\geq 100$  mg/dl mejora la sensibilidad, pero deteriora la especificidad, por lo que se identificarán individuos sanos que nunca desarrollarán DM2, con el consecuente impacto económico, psicosocial y sanitario negativo (29) (30).

En pacientes con múltiples factores de riesgo de desarrollar DM2, podría considerarse el valor  $\geq 100$  mg/dl como punto de corte.

Para la realización de la PTOG se recomienda:

- Preparar una solución de 75 g de glucosa anhidra en 250 a 300 ml de agua.
- Reunir las siguientes condiciones:

1. Ayuno de 8 a 12 horas (se puede tomar agua).
2. Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (realizar alimentación habitual). Hay evidencia que sugiere que la noche anterior se debe consumir una comida con un contenido razonable de carbohidratos (30–50 g).
3. Evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes.
4. Durante la prueba el paciente debe mantenerse en reposo y no fumar.
5. Es preferible que el paciente no tenga una infección u otra enfermedad intercurrente. De lo contrario, esto debe quedar consignado en el informe de la prueba.
6. El paciente debe interrumpir el consumo de medicamentos que pudieran alterar los valores de la glucemia como mínimo 12 horas antes de la realización de la prueba. De lo contrario, los medicamentos empleados deben quedar consignados en el informe de la prueba.
7. La PTOG no se debe practicar en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que estén recibiendo inhibidores de proteasas, por el alto número de resultados de glucemia falsamente elevados.

### **Hemoglobina glucosilada (HbA1c)**

Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos dos a tres meses, en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día, sin preparación previa ni ayuno. **Es la prueba recomendada para el control de la diabetes.**

Se ha planteado que la HbA1c podría ser útil para diagnosticar diabetes en los pacientes con glucemia basal alterada (de 110 a <126 mg/dl), ya que si existiera un resultado diagnóstico, podría evitar la realización de la PTOG.

De esta forma se podrían individualizar mejor las intervenciones en este grupo de pacientes. En los cinco estudios localizados (31-32) sobre este tema, se utilizó la PTOG o el diagnóstico médico a los seis años como patrón oro diagnóstico.

Sólo dos de los estudios proporcionaron datos sobre la población objeto de la pregunta (32-33);).

El estudio realizado en población china (31) sólo contempló 39 pacientes con GAA, por lo que no fue considerado. El estudio francés (30) incluyó una cohorte de 3.627 pacientes de raza blanca en población general con una baja prevalencia de diabetes y 272 pacientes con GAA. El objetivo del estudio fue evaluar la capacidad predictiva de la HbA1c en la aparición de diabetes en población general. Una de las limitaciones de este estudio fue la pérdida de pacientes. De la cohorte inicial, examinaron a los seis años a 2.820 pacientes (77%). El estudio no especifica si los médicos del estudio conocían la clasificación inicial de los pacientes.

Los valores de hemoglobina glucosilada de 5,9% en pacientes con GAA tienen una sensibilidad de 64%, y una especificidad de 77%, un coeficiente de probabilidad positivo (CP+) 2,78 y un coeficiente de probabilidad negativo (CP-) 0,46. Para la prevalencia de diabetes del estudio (22%), se alcanzó un valor predictivo positivo de (VPP) 44% y un valor predictivo negativo (VPN) de 88%.

En resumen, la escasa evidencia disponible no está diseñada para dar respuesta exacta a nuestra pregunta y tiene limitaciones metodológicas.

Una limitación adicional de esta técnica es que, hasta fechas muy recientes, no se ha llegado a un consenso (34) sobre la estandarización del método, y los valores difieren en función de la técnica utilizada por cada laboratorio.

En Uruguay, recientemente, el Comité de Estandarización y Control de Calidad de la Facultad de Química, Universidad de la Republica, realizó un estudio sobre el "Estado actual de la trazabilidad de la metodología de la HbA1c en el Programa de Evaluación Externa del CECC".

El objetivo fue determinar el grado de estandarización de las metodologías empleadas por los laboratorios que participan en el Programa HbA1c del CECC a los efectos de constatar la factibilidad del empleo de la HbA1c como herramienta diagnóstica de la diabetes.

De los resultados obtenidos en este estudio, así como también de la información obtenida en las encuestas de los últimos años del CECC se pone en evidencia una sensible mejoría en el desempeño de los laboratorios participantes

en el Programa de HbA1c del CECC. La utilización de la HbA1c con fines diagnósticos podría considerarse en el futuro.

En función de los resultados de este estudio, las recomendaciones de las guías utilizadas y el incremento de los costos en la utilización de la técnica, no se recomienda actualmente la HbA1c como técnica para el diagnóstico de diabetes.

## Resumen de la evidencia

### ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS II

En un estudio con problemas metodológicos, los valores de hemoglobina glucosilada de 5,9% en pacientes con GAA tuvieron una sensibilidad de 64%, especificidad de 77%, CP+ 2,78 y CP- 0,46 en la predicción de diabetes (59).

## Recomendaciones

### C

Glucemia basal en plasma venoso es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes.

### B

No se recomienda la utilización de la HbA1c como prueba diagnóstica.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

No se recomienda la realización de HbA1c para el diagnóstico de la diabetes.

### 3. ¿En qué población está indicado el tamizaje, cuál es la prueba más fiable y con qué frecuencia debe realizarse?

#### No existe evidencia que apoye el tamizaje universal de la DM2.

Es conveniente recordar que la mejor evidencia para apoyar el tamizaje la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que la intervención es el tamizaje y las variables de resultado son la disminución de la morbimortalidad atribuida a la condición que se quiere tamizar. En ausencia de éstos, se puede justificar el tamizaje basándose en la evidencia indirecta que demuestra la existencia de intervenciones efectivas para la enfermedad que se quiere tamizar. Con un nivel de evidencia inferior, el aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad en diferentes grupos de riesgo puede justificar el tamizaje.

Las RS consideradas en las guías seleccionadas, recomiendan el tamizaje en grupos de riesgo, pero difieren en la definición de estos grupos. La US Preventive Services Task Force (35; 36) recomienda el tamizaje en pacientes hipertensos y con dislipemia. Una actualización reciente realizada en Gran Bretaña amplía las indicaciones del tamizaje a la obesidad (37). Diferentes iniciativas en España coinciden en la recomendación de realizar el tamizaje en otros grupos de riesgo además de los anteriores: adultos a partir de 45 años, dentro de un programa estructurado de actividades preventivas cardiovasculares; antecedentes de diabetes en familiares de primer grado; diagnóstico previo de TAG o GAA, y determinados grupos étnicos (asiáticos, centroamericanos, etc.) (38). La frecuencia de tamizaje se determinó mediante consenso; se aconseja un tamizaje cada tres años en personas mayores de 45 años sin factores de riesgo y una frecuencia anual para otros con factores de riesgo (hipertensión, dislipemia, estados prediabéticos, etc.). (39)

Una herramienta para predicción de diabetes 2 es el Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK). Se basa en un cuestionario de 8 preguntas que otorgan determinado puntaje. De acuerdo al resultado del mismo se diferencian poblaciones de riesgo y recomendaciones acordes. Para acceder al mismo dirigirse a <http://www.fundaciondiabetes.org/prevencion/findrisk/>

En cuanto a la técnica de tamizaje, se recomienda la GBP. **Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales.**

La determinación mediante la glucemia capilar en sangre total podría simplificar el diagnóstico. Aunque son múltiples los estudios publicados sobre glucemia capilar en el diagnóstico de la diabetes (40-41), ninguno de ellos cumple los criterios de calidad exigibles para un estudio sobre pruebas diagnósticas, por lo que la evidencia localizada no permite recomendarla con este propósito.



## Resumen de evidencia

1+

El tamizaje universal de la diabetes no es costo-efectivo.

## Recomendaciones

D

Se recomienda el tamizaje anual de la diabetes mediante la glucemia en ayunas en la población de riesgo, definida por: presencia de hipertensión, hiperlipemia, obesidad, antecedentes de diabetes gestacional o patología obstétrica (macro-somía, abortos a repetición, malformaciones), GAA o TAG a cualquier edad; y cada tres años en pacientes de 45 años o más sin factores de riesgo, dentro de un programa estructurado de prevención cardiovascular.

C

No se recomienda la glucemia capilar en sangre total como prueba diagnóstica en las poblaciones de riesgo.

## 4. ¿Cuál debe ser la meta de control glucémico en pacientes con DM2?

### La técnica recomendada para el control glucémico en pacientes con DM2 es la HbA1c.

La incidencia de complicaciones clínicas de la diabetes, especialmente las microvasculares, está relacionada con los niveles basales de HbA1c. El estudio observacional UKPDS 35 (42) valoró el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en función de los niveles de la HbA1c a lo largo del tiempo, ajustado por potenciales factores de confusión. Cada reducción del 1% de HbA1c se asoció a disminuciones del riesgo de 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, 21% para muertes relacionadas con la diabetes, 14% para IAM, y 37% para complicaciones microvasculares. El riesgo más bajo lo presentaron aquellos pacientes con valores de HbA1c más cerca de la normalidad (<6,0%).

Un meta-análisis de estudios prospectivos de cohorte realizado en pacientes con DM2 (43) concluyó que, por cada 1% de incremento en la HbA1c, el riesgo cardiovascular se incrementó 18% [RR 1,18 (IC 95%: 1,10-1,26)].

Por otra parte, el ensayo clínico UKPDS 33 de 10 años de duración demostró que, en pacientes con DM2, la terapia intensiva reducía las complicaciones producidas por la diabetes (44). Los niveles de HbA1c fueron 7% en el grupo asignado al tratamiento intensivo y 7,9% en el grupo control. El tratamiento intensivo se asoció a una reducción de 12% en la variable compuesta que incluyó muerte relacionada con diabetes, complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Es de destacar que este efecto se debió fundamentalmente a la reducción en las complicaciones microvasculares, [RR 0,75 (IC 95%: 0,60-0,93)] y, en particular, a la reducción de la necesidad de fotocoagulación. Asimismo, se observó una tendencia no significativa en la disminución de otros eventos, como IAM o amputaciones.

El principal efecto adverso observado fue el importante incremento de episodios de hipoglucemia grave; éste es uno de los motivos que hace que los objetivos glucémicos deban individualizarse. Sólo el 50% de los pacientes asignados al tratamiento intensivo lograron cifras por debajo de 7%.

## Resumen de evidencia

### 2++

La incidencia de complicaciones clínicas en pacientes con DM2 depende de los niveles basales de HbA1c. Se estima que por cada 1% de incremento en la HbA1c el riesgo cardiovascular se incrementa en un 18%.

### 1+

En el ensayo clínico UKPDS 33, la terapia intensiva se asoció a una reducción significativa del 12% de complicaciones microvasculares (sobre todo a expensas de la disminución de la necesidad de fotocoagulación con láser). El objetivo de lograr una HbA1c del 7% se consiguió en el 50% de los casos a costa de una mayor incidencia de hipoglucemias.

### 4

Las guías consultadas coinciden en señalar objetivos de HbA1c inferiores a 7% como orientativos.

### 1+

En pacientes con diabetes de muchos años de evolución y con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, el control de HbA1c <6% produjo un aumento de la mortalidad en comparación con objetivos de 7% a 7,9%.

### 3

En el estudio observacional UKPDS 35, cada reducción de 1% de HbA1c se asoció a disminuciones del riesgo de 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, 21% para muertes relacionadas con la diabetes, 14% para IAM, y 37% para complicaciones microvasculares.

## Recomendaciones

### D

En general, se recomiendan como objetivo orientativo valores de HbA1c <7%. No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes. Se recomienda un control más estricto para las personas con microalbuminuria en el contexto de una intervención multifactorial para la reducción del RCV. Asimismo, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos en pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos e indivi-

duos con condiciones de comorbilidad, con historia previa de hipoglucemias o en pacientes con diabetes de larga evolución.

#### **A**

La meta general de HbA1c en pacientes con DM2 debe ser menor a 7%.

#### **Recomendación grupo elaborador de la guía**

En pacientes de menos de 60 años de edad, de reciente diagnóstico y sin comorbilidades importantes, se puede considerar como meta un valor de HbA1c  $\leq$  6,5%.

#### **C**

En el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar una meta de HbA1c de hasta 8%.

## 5. ¿Cuál es el beneficio del automonitoreo glucémico en personas con DM2?

**La frecuencia y la intensidad del autocontrol, deben estar relacionados con la situación clínica, la progresión de la enfermedad y la complejidad del tratamiento.**

Existen situaciones en las cuales el uso del automonitoreo glucémico es obligatorio, como en usuarios de insulina, en quienes el ajuste de la dosis debe realizarse en base a los resultados de tal control. En muchos otros pacientes el automonitoreo puede ser útil, dado que permite mejorar la HbA1c, identificar y tratar hipoglucemias y ajustar el plan nutricional y de actividad física. La educación para su correcta realización, en cuanto a técnica, frecuencia e interpretación de resultados, es fundamental.

En un meta-análisis (45) que incluyó 3270 pacientes, se encontró que el autocontrol glucémico indujo una reducción pequeña pero estadísticamente significativa de la HbA1c (-0.31%), comparado con los grupos sin autocontrol, además demostró mayor probabilidad de detección de hipoglucemias (RR: 2.1).

En otro meta-análisis con seguimiento de pacientes entre 6 y 12 meses, el efecto del automonitoreo fue también pequeño (46). Para muchos, estos resultados no son convincentes para recomendar el uso generalizado del automonitoreo en pacientes con DM2 no usuarios de insulina (47). En pacientes con mal control metabólico, la práctica de automonitoreo estructurado a 12 meses se acompañó de una reducción significativa de la HbA1c de -1.2% (48). Otra ventaja que se ha observado en asociación con el automonitoreo glucémico ha sido una reducción del riesgo cardiovascular a 10 años utilizando el modelo de predicción del UKPDS (49)

En cuanto a la frecuencia, en pacientes con DM2 no usuarios de insulina no se han encontrado diferencias en control glucémico con una mayor intensidad del autocontrol (50). Es aconsejable, que tanto la frecuencia como la intensidad del autocontrol, estén relacionadas con la progresión de la enfermedad y la complejidad del tratamiento (51).

En pacientes usuarios de insulina el automonitoreo es siempre mandatorio, la intensidad del mismo, horarios y frecuencia deben ser guiados por la complejidad de los esquemas insulínicos utilizados en cada paciente en particular.

## Recomendación

### A

En personas con DM 2 que no requieren insulina, se recomienda el automonitoreo glucémico cuando están iniciando o ajustando la medicación, cuando se presentan situaciones intercurrentes que puedan descompensar el control glucémico, y cuando deseen entender mejor los factores asociados con las oscilaciones de su glucemia.

### C

En pacientes con DM2 usuarios de insulina, el automonitoreo es una parte esencial en el tratamiento de su enfermedad y debe emplearse.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

La frecuencia e intensidad del autocontrol debe estar relacionada con la progresión en el tratamiento de la DM2 y la situación clínica particular del paciente y el grado de control mediante el valor de HbA1c.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

En el paciente diabético 2 en tratamiento con ADO que alcanza el objetivo terapéutico no es necesario realizar automonitoreo glucémico.

## 6. ¿Cuál es el plan nutricional en la DM2?

La alimentación es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los individuos con diabetes y busca cumplir con los siguientes objetivos:

1. Mantener o alcanzar un adecuado estado nutricional.
2. Lograr un buen control metabólico manteniendo en rangos recomendados los valores de glucemia, perfil lipídico y presión arterial.
3. Evitar la aparición de complicaciones agudas y enlentecer el desarrollo de las complicaciones crónicas.
4. Permitir la adhesión del individuo a un plan de alimentación adecuado a sus hábitos, sus posibilidades económicas e integradas al núcleo familiar y social.

Un abordaje adecuado debe ser realizado por el especialista en nutrición e implica un proceso que incluye la valoración nutricional con el diagnóstico correspondiente, la intervención nutricional (incluida la educación y consejería) y una evaluación y monitoreo de todo el proceso.

**Tabla 7. Guía alimentaria para la población uruguaya**

Nutrientes	Porcentaje en base a la energía diaria (E)
Glúcidos	55%-65% de E
Azúcar libre	Reducción mínima <10%
Proteínas	10%-15% de E
Grasas	20%-30% de E
AGS	≤10% de E
AG trans (industriales y naturales)	<1% de E
AGP	6%-11% de E
Serie omega 6	2,5%-9% de E
Serie omega 3	0,5%-2% de E
AGM	Dif de AGS y AGP
Colesterol	sin especificación

**Fuente:** Área Programática Nutrición. MSP. 2016.

Un patrón de alimentación saludable es la clave para establecer un buen control glucémico y prevenir complicaciones. Los trabajos de investigación enfocados al control de la diabetes muestran que existen varios patrones de alimentación que pueden aplicarse con buenos resultados, incluso la distribución de macronutrientes puede ser la recomendada para la población general. En nuestro país las recomendaciones vigentes son las establecidas en las Guías Alimentarias para la población Uruguaya del MSP (Tabla 7). Se recomienda la exclusión de azúcares libres.

Por lo tanto, no existe una única prescripción dietética posible, lo importante es que el profesional seleccione una intervención que le permita obtener buenos resultados en el paciente que está asistiendo. Para ello debe basarse en una valoración individual, adaptarse a los hábitos y preferencias del paciente y a los objetivos metabólicos propuestos.

### Aporte energético

Debe permitir mantener o alcanzar un peso saludable (IMC de 18,5 a <25 kg/m<sup>2</sup>).

La mayor parte de los diabéticos tipo 2 presenta algún grado de sobrepeso (IMC de 25 a <30 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>). En estos casos se recomienda una disminución en el aporte calórico en el marco de una alimentación equilibrada.

**Aún sin alcanzar un peso saludable, una modesta pérdida de peso (5 a 7%) proporciona beneficios clínicos (mejora en la glucemia, perfil lipídico y presión arterial), especialmente en las etapas más tempranas. Tan importante como la pérdida ponderal, es lograr el mantenimiento del peso alcanzado.**

### Hidratos de carbono

La evidencia es inconclusa en cuanto a la cantidad de carbohidratos que debe ser recomendada. Las metas se pueden definir de acuerdo al paciente (C). Se puede tomar como referencia las recomendaciones hechas para la población general. El Instituto de Medicina recomienda un consumo mínimo de 130 g de carbohidratos diarios para proveer glucosa al cerebro, sin tener que obtenerla de otras fuentes.

Si bien actualmente se sabe que en el control glucémico, la cantidad de carbohidratos es más importante que la calidad de los mismos, no es recomendable la sustitución isocalórica de carbohidratos complejos por sacarosa ya que se estaría desplazando el consumo de alimentos ricos en otros nutrientes.

Se debe preferir los carbohidratos complejos, fundamentalmente los provenientes de vegetales, frutas, lácteos, cereales integrales y leguminosas y evitar aquellos de otras fuentes, en especial aquellas que contienen agregado de grasas, azúcares refinados o sodio. (52)



## Fibra vegetal

Las personas con diabetes deben consumir al menos la cantidad de fibra que se recomienda para la población general (mínimo 14 g/1000cal).

## Proteínas

Con relación al aporte proteico en diabéticos sin compromiso de filtrado glomerular, la evidencia no es concluyente al momento de recomendar un aporte óptimo de proteínas para mejorar el control glucémico o el riesgo cardiovascular. Por lo tanto, se debe valorar su aporte en forma individualizada. A pesar de esto, la ingesta diaria de proteínas no debe ser menor a 1 g/kg de peso. La restricción de proteínas no ha demostrado proveer protección renal en pacientes diabéticos sin nefropatía.

## Grasas

No hay evidencia concluyente sobre la cantidad de grasa total recomendable en personas con diabetes, por lo tanto las metas deberán ser individualizadas. La calidad de las grasas es mucho más importante que la cantidad de las mismas.

La evidencia sostiene que los ácidos grasos saturados (AGS) producen una disminución de la insulinosensibilidad, un aumento del colesterol total, del LDL colesterol y del riesgo cardiovascular.

Los ácidos grasos trans provenientes de la hidrogenación industrial de los ácidos grasos insaturados aumentan el riesgo cardiovascular por su efecto sobre el aumento del LDL colesterol y la disminución del HDL colesterol.

Se recomienda sustituir las grasas saturadas por insaturadas y evitar el consumo de ácidos grasos trans de origen industrial. Pueden manejarse las cantidades recomendadas para la población general.

Los ácidos grasos monoinsaturados pueden beneficiar el control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular.

La evidencia no respalda la recomendación de utilizar suplementos con ácidos grasos omega 3 para prevenir o tratar eventos cardiovasculares en diabéticos. Se recomienda el aumento del consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 por sus efectos beneficiosos sobre las lipoproteínas y la prevención de enfermedad cardiovascular.

## Micronutrientes

No hay clara evidencia de los beneficios de suplementar con vitaminas y minerales a personas diabéticas que no presentan deficiencias de los mismos. Se recomienda un plan de alimentación individualizado con una selección de alimentos que alcance a cubrir las recomendaciones de ingesta de todos los micronutrientes.

La recomendación sobre la reducción en el aporte de sodio que se hace para la población general es adecuada también para los diabéticos. En nuestro país se recomienda un consumo menor a 2000 mg/día.

En caso de diabéticos hipertensos la reducción será mayor y se hará en forma individualizada.

## Alcohol

El consumo de alcohol puede producir en el diabético una hipoglicemia retardada, especialmente en quienes reciben hipoglucemiantes o insulina.

En caso de consumirlo no se debe superar dos medidas diarias en el hombre (30 g de etanol) y una medida diaria en la mujer (15 g de etanol).

## Estrategias prácticas para implementar las metas nutricionales basadas en la evidencia

### Aporte energético

Realizar una detallada valoración de ingesta con el objetivo de prescribir un plan de alimentación individualizado. En el caso de individuos que presentan sobrepeso y obesidad ( $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), se debe fomentar una reducción de la ingesta calórica y una pérdida de peso de entre 5 y 7% como objetivo primario del tratamiento. En el caso de individuos normoalimentados, se debe aportar las calorías necesarias para mantener un balance energético adecuado a su requerimiento.

### Hidratos de carbono

Se recomienda el consumo de hidratos de carbono complejos:

**Verduras y frutas:** incluir siempre verduras en las comidas principales y preferir las frutas como postre o colaciones. Esto ayudará a aumentar el aporte de fibra, vitaminas y antioxidantes naturales.

**Cereales:** arroz, pastas, polenta, harinas, panificados. Preferir los cereales integrales de manera de aumentar el consumo de fibra.

**Tubérculos: papa, boniato.** Se recomienda consumirlos en preparaciones con verduras de manera de aumentar el aporte de fibra.

**Leguminosas:** porotos, lentejas, garbanzos. Incluirlos en la alimentación alguna vez en la semana, son buena fuente de fibra soluble. En caso de recibir tratamiento con un plan de insulina convencional, el consumo de carbohidratos se ajustará al horario y dosis del mismo.

En caso de instaurarse un plan de insulina intensificada, se deberá educar al paciente en el manejo insulina/carbohidratos. El método de “conteo de carbohidratos” es una buena opción en este caso.

Evitar sustituir los hidratos de carbono complejos por sacarosa (azúcar) y fructosa (exceptuando la fructosa presente en frutas de forma natural). Se desaconseja el consumo de jarabe de maíz de alta fructosa y fructosa comúnmente adicionada en alimentos o bebidas comercializados para diabéticos.

**Grasas:** reducir la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas, evitando el consumo de alimentos con alto contenido como son: lácteos enteros, manteca, crema de leche, helados en base a crema, carnes grasas, vísceras, fiambres y embutidos en general.

Evitar alimentos que contengan aceites vegetales hidrogenados (grasas trans de origen industrial) como margarinas, productos de galletería y repostería, masas de tartas y empanadas industrializadas, snacks.

Incrementar el consumo de grasas polinsaturadas ricas en omega 3, incluyendo pescados preferentemente grasos (palometa, bagre, lisa, atún, salmón) por lo menos dos veces en la semana.

Si bien los pescados de consumo habitual en nuestro país son los magros, que presentan un menor aporte de ácidos grasos omega 3 (cazón, merluza, pescadilla, pejerrey), es recomendable incluirlos en la alimentación.

Aumentar el consumo de grasas monoinsaturadas utilizando aceites de oliva, girasol alto oleico, arroz, soja o canola y frutos secos (nueces, almendras, avellanas). Estos últimos tienen un alto tenor calórico por lo que se recomienda controlar su consumo en caso de presencia de sobrepeso.

**Proteínas:** en individuos diabéticos y sin compromiso de filtrado glomerular no se recomienda realizar restricción proteica; el aporte no debe ser menor a 1g/kg/ día.

Los alimentos de origen animal tienen un alto contenido proteico (carnes, lácteos, huevo). Por lo mencionado anteriormente con relación a las grasas, se deberán elegir productos magros y descremados. En el caso del huevo, dado el alto contenido en colesterol que posee la yema, se recomienda limitar su consumo a 2 o 3 unidades en la semana.

**Edulcorantes:** el uso de edulcorantes no nutritivos permite disminuir la ingesta calórica y sustituir la sacarosa. Se debe evitar compensar la ingesta de calorías por otras fuentes de alimentos. Son recomendados los edulcorantes autorizados no superando la Ingesta Diaria Aceptable para cada uno: sucralosa, estevia, aspartamo, acesulfame K (Tabla 8).

**Tabla 8. Ingesta diaria de edulcorantes.**

EDULCORANTE	INGESTA DIARIA ACEPTABLE (IDA) en mg/kg peso/día	Número aproximado de porciones (latas de refresco) al día para alcanzar la IDA
Acesulfame K	15	25
Aspartame	40	14
Sucralosa	15	15
Estevia	4	16

Fuente: Guías ALAD 2013

## Sodio

La recomendación para la población general de reducir el consumo de sodio también es adecuada para las personas con diabetes no hipertensas. Se recomienda realizar las preparaciones sin sal e incorporar la misma al final de la cocción, no excediendo la cantidad de una cucharadita de té de sal de mesa al día.

Evitar el consumo de alimentos con alto contenido de sodio como fiambres y embutidos, enlatados, snacks, quesos con sal, salsa de soja, mayonesa, ketchup, sopas en cubos e instantáneas, sales de ajo, de apio, etc.

## Suplementación de micronutrientes

No existe evidencia suficiente que avale la suplementación con micronutrientes como vitaminas antioxidantes, magnesio o vitamina D. Se recomienda cubrir las necesidades de vitaminas y minerales a través de una alimentación balanceada.

## Alcohol

No se recomienda incorporar alcohol en el paciente que no lo consume, en caso de consumirse, recomendar hacerlo con moderación (una medida al día o menos para las mujeres adultas y dos medidas al día o menos para los hombres adultos) y en lo posible en presencia de alimentos (no en ayunas). Una medida equivale a 360ml de cerveza, 120 ml de vino o 45ml de destilados.

**Métodos de preparación recomendados:** preferir la cocción en horno, plancha, parrilla, vapor, hervidos, microondas. Evitar las frituras ya que aumentan mucho la densidad calórica de las preparaciones.

Los alimentos sugeridos a ser incluidos en la alimentación del diabético deben ser distribuidos en las cuatro comidas principales evitando la inclusión de un volumen importante en una sola comida.

## Recomendaciones

### A

El abordaje nutricional del paciente diabético debe ser realizado por un especialista en Nutrición.

## APORTE ENERGÉTICO

### A

En pacientes con sobrepeso u obesidad, una modesta pérdida de peso (5 a 7%) proporciona beneficios clínicos, especialmente en las etapas más tempranas. La reducción en el aporte calórico debe realizarse en el marco de una alimentación equilibrada.

## HIDRATOS DE CARBONO

### C

La meta de aporte de carbohidratos se puede definir de acuerdo al paciente.

### A

No es recomendable la sustitución isocalórica de carbohidratos complejos por sacarosa ya que se estaría desplazando el consumo de alimentos ricos en otros nutrientes.

### B

Preferir los carbohidratos complejos, fundamentalmente los provenientes de vegetales, frutas, lácteos, cereales integrales y leguminosas y evitar aquellos de otras fuentes, en especial aquellas que contienen agregado de grasas, azúcares refinados o sodio.

## FIBRA VEGETAL

### C

Consumir al menos la cantidad de fibra que se recomienda para la población general (mínimo 14g/1000cal).

## PROTEINAS

### C

Se debe valorar su aporte en forma individualizada.

### B

El aporte no debe ser menor a 1g/kg peso diario en pacientes sin nefropatía.

## GRASAS

### C

Las metas de aporte de grasas deberán ser individualizadas. Pueden manejarse las cantidades recomendadas para la población general.

Se recomienda sustituir las grasas saturadas por insaturadas y evitar el consumo de ácidos grasos trans de origen industrial.

### A

No se recomienda utilizar suplementos con ácidos grasos omega 3 para prevenir o tratar eventos cardiovasculares en diabéticos.

### B

Se recomienda el aumento del consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 por sus efectos beneficiosos sobre las lipoproteínas y la prevención de enfermedad cardiovascular.

## MICRONUTRIENTES

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Se recomienda un plan de alimentación individualizado con una selección de alimentos que alcance a cubrir las recomendaciones de ingesta de todos los micronutrientes.

### C

No se recomienda la suplementación con vitaminas y minerales en aquellos pacientes que no presentan deficiencias de los mismos.

### B

La recomendación en el aporte de sodio que se hace para la población general es adecuada también para los diabéticos. En nuestro país se recomienda un consumo menor a 2000 mg/día.

En presencia de hipertensión se hará una reducción mayor en forma individualizada.

## ALCOHOL

### Recomendación grupo elaborador de la guía

No recomendar su consumo. En caso de consumirlo no superar las 2 medidas diarias en el hombre (30 g de etanol) y 1 medida diaria en la mujer (15 g de etanol).

## 7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en los pacientes con DM2?

**Se debe iniciar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida** (Anexo 2).

Basar la elección del tratamiento en:

- La eficacia del tratamiento en término de respuesta metabólica.
- La seguridad y tolerabilidad del mismo.
- Las circunstancias clínicas individuales (comorbilidades, polifarmacia, etc).
- Las preferencias y necesidades individuales del paciente.
- Los costos de los fármacos.

### Metformina

**Es el fármaco recomendado como primera elección** (53). Actúa disminuyendo la resistencia a la insulina, y la producción hepática de glucosa.

Ha demostrado ser eficaz en la reducción de la glucemia/HbA1c, observándose disminuciones entre 1% y 2% de la HbA1c (54; 55). Es el tratamiento de elección para diabéticos con sobrepeso u obesidad.

En estudios retrospectivos, Metformina consiguió reducciones similares de HbA1c en pacientes obesos y no obesos (56; 57). Según sus autores, estos hallazgos sugieren que Metformina también es una opción válida como terapia inicial en diabéticos no obesos.

Además, en comparación con sulfonilureas e insulina, el tratamiento con metformina produce pérdida de peso (~1–5 kg) sin aumentar el riesgo de hipoglucemia (54; 58).

Según resultados del UKPDS 34 (58), los pacientes con sobrepeso u obesos en tratamiento intensivo con metformina presentaron una reducción significativa del riesgo de 32% en el resultado combinado de eventos relacionados con las diabetes (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio fatal o no fatal, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación de al menos un dedo, hemorragia vítrea, retinopatía que requería fotocoagulación, ceguera en un ojo o extracción de cataratas) y una reducción significativa de mortalidad total y mortalidad atribuible a la diabetes.

La dosis óptima en la mayor parte de pacientes es alrededor de 2000 mg/día (59).

Los efectos adversos más comunes de metformina son los gastrointestinales (dolor abdominal, náusea y diarrea), que pueden presentarse entre el 2%–63% de los casos. Por ello se debe administrar en dosis ascendentes partiendo de 500 mg/día en general, hasta llegar a 2000 mg/día; con el fin de mejorar la tolerancia. (54). Estos síntomas pueden ser atenuados con el consumo de ali-

mentos y con la titulación lenta de la dosis. En menos del 5% de los pacientes es necesario retirar el fármaco (60).

La acidosis láctica es otro efecto adverso importante y grave que ha sido estudiado recientemente en una RS (61), sin que se haya objetivado un exceso de casos en el grupo tratado con metformina. La incidencia de la acidosis láctica en el grupo con metformina fue 6,3 casos por cada 100.000 pacientes/año frente a 7,8 casos en el grupo sin ella.

Sin embargo, la RS incluye un número insuficiente de pacientes con insuficiencia renal o hepática, lo que hace difícil evaluar el riesgo en estos grupos.

La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, con filtrado glomerular menor a 30ml/ min/1.73m<sup>2</sup>.

## Glitazonas

El principal mecanismo de acción de la pioglitazona, consiste en incrementar la captación y uso de la glucosa en los tejidos, en músculo y tejido graso, sin estimular la secreción de insulina.

En una RS Cochrane, pioglitazona (67) se mostró eficaz en la mejora del control glucémico (HbA1c), los datos sobre morbilidad no son suficientes. La eficacia de la pioglitazona en la disminución de HbA1c es similar a la de otros antidiabéticos. Se han publicado varias RS que describen los efectos desfavorables de pioglitazona. (68) No se debe indicar pioglitazona en pacientes con insuficiencia hepática, antecedentes personales de neoplasma de vejiga o hematuria macroscópica no estudiada.

Pioglitazona ha sido evaluada en dos RS (68, 69). Ambas son consistentes en mostrar el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, RR 1,41 (68).

Respecto a otros eventos cardiovasculares, la evidencia es más controvertida.

El uso de glitazonas se acompaña de un aumento de riesgo de fracturas en mujeres. Según el estudio PROactive (70), el uso de pioglitazona comporta un exceso de fracturas de 0,8 casos/anuales por cada 100 mujeres en tratamiento. La mayoría de las fracturas se presentaron en las extremidades. Se desconoce el mecanismo. Pueden producir aumento de peso. El riesgo de hipoglucemia es muy bajo.

## Sulfonilureas y meglitinidas

Son insulinosecretagogos actúan estimulando la liberación de insulina por las células beta del páncreas, por lo que se requiere cierta reserva de célula B. Son eficaces en la reducción de HbA1c.

Las sulfonilureas se mostraron eficaces en la reducción de la morbilidad relacionada con la diabetes y de la microangiopatía (58), mientras que las glinidas no cuentan con estudios sobre morbilidad (63).



Las sulfonilureas deberían considerarse como tratamiento inicial, cuando metformina no se tolera o está contraindicada, existe mucha experiencia de uso, han demostrado su eficacia en ECA de larga duración y tienen un costo muy inferior a los nuevos antidiabéticos orales (54). Las sulfonilureas y meglitinidas producen aumento del riesgo de hipoglucemias y aumento de peso.

Entre las sulfonilureas, glibenclamida, gliclazida y glimepirida son las más utilizadas (64). Glibenclamida es la más potente del grupo y tiene un mayor riesgo de hipoglucemias. (58). Descienden la HbA1C entre 1-1.5%.

Gliclazida y glimepirida podrían ser útiles en ancianos o cuando existe insuficiencia renal leve-moderada, por el menor riesgo de hipoglucemias graves (64); además, las sulfonilureas que pueden ser de toma única diaria pueden ser útiles cuando se sospechen problemas con el cumplimiento terapéutico (64).

Las meglitinidas (repaglinida), tiene un inicio rápido de acción y corta duración en su actividad; se aconseja su toma poco antes de cada comida, por su efecto sobre la glucemia postprandial. Estos fármacos pueden tener un papel en el control de la glucemia, en pacientes con modelos diarios no rutinarios (pacientes con comidas irregulares o que omitan algunas comidas). Su eficacia ha sido evaluada en una RS Cochrane. Repaglinida disminuye entre 0,1-2,1% la HbA1c frente a placebo. En comparación con metformina, repaglinida consigue una disminución similar de HbA1c, pero con un aumento de peso mayor (hasta 3 kg en tres meses) (66). Repaglinida, comparada con sulfonilureas, presenta una frecuencia similar de hipoglucemias, aunque menos graves en algunos subgrupos, como ancianos o personas que omiten alguna comida (54).

## Potenciadores de la vía de las incretinas

### Análogos GLP1. Inhibidores de DPP4.

El efecto incretina se genera a través de la secreción de péptidos intestinales, fundamentalmente dos: el GLP-1 (glucagon-like peptide 1) y el GIP (glucosa-dependent insulintropic polypeptide); ambos se producen por la llegada de los alimentos al tracto gastrointestinal y son inactivados rápidamente por la enzima DPP4 (dipeptidil peptidasa 4).

Fundamentalmente GLP1 estimula la célula beta para aumentar la secreción de insulina, e inhibe la secreción de glucagón por la célula alfa.

Recientemente se han desarrollado fármacos análogos al GLP-1 que interactúan con el receptor de GLP-1 y tienen resistencia a ser degradados por la enzima DPP4.

Una RS (63) analizó 29 ECA que compararon fármacos de este grupo frente a placebo. Se observó una reducción de la HbA1c de 0,97% (IC 95%: 0,81-1,13) para los análogos de la GLP-1 y de 0,74% (IC 95%: 0,62-0,85) para los inhibidores de la DPP4, por lo que no son inferiores a otros hipoglucemiantes. Se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con incretinas en la DM2.

Los análogos de GLP-1 producen pérdida de peso (1,4 kg y 4,8 kg) frente a placebo e insulina, mientras que los inhibidores de la DPP4 no tienen efecto sobre el peso (63).

Los análogos de GLP-1 no son fármacos de primera elección en el tratamiento de la DM2. Tienen un costo superior a otros fármacos antidiabéticos orales, requieren administración parenteral y tienen efectos adversos gastrointestinales (RR 2,9 para náuseas y 3,2 para vómitos). Se pueden administrar una o dos veces al día o en forma semanal por vía subcutánea. En un estudio caso control en tratamiento con GLP1 se asoció con aumento de hospitalización por pancreatitis aguda (OR 2.07, IC 95% 1.36-3.13). Otros estudios no identificaron aumento de riesgo (183)(186)(187).

También se han desarrollado inhibidores de la DPP4, que se administran por vía oral. Se encuentran disponibles en nuestro país al momento de la elaboración de esta guía: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina.

Los inhibidores de la DPP4 presentan un mayor riesgo de infección (RR de 1,2 para nasofaringitis y 1,5 para infección urinaria) y de cefalea.

Con relación a la seguridad cardiovascular de estos fármacos, se publicaron los resultados de varios estudios. El estudio TECOS, concluyó que la adición de sitagliptina al tratamiento no parece aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, hospitalización por insuficiencia cardíaca, u otros eventos adversos.

El papel exacto de los DPP4 para el tratamiento de la DM2, requiere de más estudios a largo plazo para establecer la eficacia en el descenso de la glucemia, en resultados clínicos (eventos cardiovasculares, mortalidad) y seguridad. Por otra parte su costo es superior a otros ADO. Por lo tanto no deben ser considerados como terapia inicial en la mayoría de los pacientes con DM2 (71).

Pueden ser considerados como monoterapia en aquellos pacientes con contraindicación a la metformina, sulfonilureas, y glitazonas.

### Uso de ADO en pacientes con ERC

Cuando se prescribe medicación es necesario tener en cuenta el filtrado glomerular (Tabla 9).

**Tabla 9. Uso de fármacos hipoglicemiantes en la DM y ERC.**

	eFG 60-50 ml/min	eFG 49-30 ml/min	eFG <30 ml/min	Observaciones
<b>BIGUANIDAS</b>				
Metformina	100% de la dosis	50% de la dosis No iniciar nuevos tratamientos	Suspender	Nivel de evidencia IC. Suspender en aquellas situaciones de riesgo de agravación de la función renal
<b>SULFONILUREAS</b>				
Glibenclamida	Suspender con eFG <50 ml/min	Evitar		
Glimepirida	Iniciar con dosis bajas (1 mg)	Evitar		
Gliclazida	Indicada hasta eFG <40 ml/min	Evitar		
<b>METIGLIDINAS</b>				
Repaglinida	Iniciar a dosis bajas (0,5 mg con las comidas) y aumentar con cautela			
<b>TIAZOLIDINEDIONAS</b>				
Pioglitazonas	No requiere ajuste de dosis		Controlar retención hidrosalina	Provocan retención hidrosalina en etapa avanzada de ERC. Mayor riesgo de fracturas.
<b>INHIBIDORES DE LA DPP4</b>				
Linagliptina	No requiere ajuste de dosis			
Saxagliptina	5 mg/día	Con eFG <50 ml/min 50% de la dosis (2,5 mg/día)		
Sitagliptina	100% de la dosis habitual	50% de la dosis habitual	25% de la dosis habitual	
Vidagliptina	100% de la dosis habitual	50% de la dosis habitual		
<b>ANTAGONISTA GLP 1</b>				
Exenatide	100% de la dosis habitual	Administrar con precaución	Evitar	Puede determinar intolerancia digestiva en pacientes con deterioro severo de la función renal

Fuente: Guía de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica, 2013.

## Resumen de la evidencia

### 1++

Metformina, sulfonilureas de segunda generación, repaglinida y glitazonas presentan una eficacia similar en cuanto a la reducción de HbA1c.

### 1+

En diabéticos obesos, el tratamiento con metformina, comparado con la terapia convencional (sulfonilureas o insulina), reduce el riesgo para cualquier evento relacionado con la diabetes.

### 2+

El control glucémico alcanzado con metformina, medido como reducción de la HbA1c, en pacientes no obesos es similar al de los obesos.

### 1++

El tratamiento con metformina produce una mayor reducción de peso que las glitazonas o sulfonilureas, pero con una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

### 1+

Metformina no ha demostrado un aumento de acidosis láctica en la población general diabética, aunque faltan datos para poder extender con seguridad esta información a los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### 1++

Las sulfonilureas producen más hipoglucemias que metformina o glitazonas.

### 1++

Glibenclamida tiene un riesgo más elevado de hipoglucemias que el resto de sulfonilureas.

### 1+

La incidencia de hipoglucemias con repaglinida y sulfonilureas es similar, aunque repaglinida produce hipoglucemias menos graves en ancianos y pacientes que omiten alguna comida.

### 1+

Pioglitazona aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca tanto a dosis altas como bajas.

### 1++

La terapia con incretinas es eficaz en la mejora del control glucémico medido como disminución de la HbA1c. Los análogos de GLP-1 producen pérdida de peso, tienen efectos adversos gastrointestinales frecuentes.

Los inhibidores de la DPP4 no tienen efecto sobre el peso. Los inhibidores de la DPP4 tienen un mayor riesgo de infección (nasofaringitis, infección urinaria) y de cefalea.

Se requiere mayor información de seguridad a largo plazo.

## Recomendaciones

### B

Se debe iniciar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida.

### A

Metformina es el fármaco de elección en personas con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ).

### B

Metformina es también una opción de primera línea para las personas sin sobrepeso.

### C

Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, con filtrado glomerular menor a  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

### A

Se debe iniciar monoterapia con Metformina, mientras el paciente no esté clínicamente inestable (pérdida de peso, cetosis, hiperglucemia extrema).

### Recomendación grupo elaborador de la guía

La dosis de comienzo de metformina es  $500 \text{ mg/día}$ , en aumento progresivo, hasta un máximo de  $2000 \text{ mg/día}$ .

### **Recomendación de consenso**

En caso de filtrado glomerular entre 30 ml/min y 45 ml /min la dosis de metformina debe ser reducida a la mitad. No iniciar tratamiento con filtrado glomerular menor de 45 ml/min. Con filtrado menor de 30 ml/min se contraindica la metformina.

### **A**

Las sulfonilureas deberían considerarse como tratamiento inicial cuando metformina no se tolera o está contraindicada. Puede considerarse su uso en personas sin sobrepeso.

### **Recomendación grupo elaborador de la guía**

Cuando las sulfonilureas se utilizan como tratamiento inicial, comenzar con sulfonilurea de baja potencia y a bajas dosis, con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemias.

### **Recomendación grupo elaborador de la guía**

Una sulfonilurea de toma única diaria puede ser útil cuando se sospeche un problema de incumplimiento terapéutico.

### **B**

Las glinidas pueden tener un papel en la mejora del control glucémico en pacientes con modelos diarios no rutinarios (comidas no regulares u omitidas).

### **B**

La pioglitazona no debería utilizarse como fármaco de primera elección.

### **B**

Los inhibidores de DPP-4 pueden ser considerados como monoterapia en aquellos pacientes con contraindicación a la metformina, sulfonilureas, y glitazonas

### **B**

La dosis de los inhibidores de DPP-4 debe ajustarse cuando la tasa de filtrado glomerular es menor o igual a 50 ml/min, con excepción de la linagliptina que se elimina por vía biliar.

### **Recomendación grupo elaborador de la guía**

Aunque no existe evidencia suficiente para saber si existe una asociación independiente entre el uso de medicamentos que actúan por vía de las incretinas y el riesgo de desarrollar pancreatitis; se recomienda no utilizar inhibidores de DPP-4 o agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

## 8. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado en caso de no alcanzar las metas de control glucémico con monoterapia?

Debido al proceso evolutivo natural de la diabetes, la mayoría de los pacientes necesitan terapias combinadas para mantener los objetivos glucémicos a largo plazo.

En el estudio UKPDS 49, tres años después del diagnóstico de DM2, aproximadamente 50% de los pacientes necesitaban más de un antidiabético oral para mantener una HbA1c inferior a 7%, porcentaje que aumenta al 75% a los nueve años (72).

Se debe agregar un segundo ADO cuando no se alcanza la meta después de 3 a 6 meses de tratamiento con monoterapia.

La combinación metformina-sulfonilureas es la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso; sin embargo, no está claro si el efecto que tiene esta asociación sobre la disminución de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total es distinto del que tienen metformina o las SU como monoterapia, ya que no existen ECA sobre este tema.

Existen algunos estudios de cohorte en los que se investigó este aspecto, pero no están ajustados por los principales factores de confusión y no permiten establecer conclusiones para la toma de decisiones clínicas (54).

No hay información sobre resultados de morbimortalidad con el resto de combinaciones de antidiabéticos orales (54).

Respecto al control glucémico, el estudio UKPDS 28 (73) sugirió que en pacientes no controlados con sulfonilureas, la adición de metformina es más efectiva que continuar con dosis máximas de sulfonilureas.

En la RS de Bolen et al., (54), las terapias combinadas tuvieron un efecto aditivo y disminuyeron la HbA1c más que la monoterapia (reducción absoluta del orden de un 1%). Sin embargo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos aumentó también, a no ser que los antidiabéticos se utilizaran a dosis menores.

En esta revisión se encontró que, la frecuencia de hipoglucemia leve y grave fue más alta con las combinaciones que incluyeron SU respecto a la monoterapia (diferencias de riesgo absolutas entre 8% y 14 %) (54).

Por otra parte, la terapia combinada de metformina con sulfonilureas o glitazonas se ha asociado a menos efectos adversos gastrointestinales que metformina en monoterapia a dosis más altas (54).

Las revisiones sistemáticas Cochrane sobre pioglitazona (74) y glinidas (75), ofrecen resultados globales de los fármacos y no se centran en pautas sobre combinación de fármacos.

Respecto a las glitazonas, los datos sobre seguridad en la morbilidad cardiovascular (76-77) y ósea hacen aconsejable una actitud prudente también en su uso en la terapia combinada.

Los iDPP4 pueden ser considerados en los pacientes con mal control metabólico con metformina, gitazona, o una SU. Sin embargo la modesta efectividad

en la disminución de la glucemia, el costo elevado y la menor experiencia clínica condicionan su uso.

No existe evidencia suficiente sobre eficacia y seguridad a largo plazo sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (SGLT2).

### Resumen de evidencia

#### 1+

Las terapias de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA1c más que la monoterapia (reducción absoluta del 1%).

#### 1+

Los datos sobre las comparaciones de las diferentes combinaciones de ADO no son concluyentes, debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ECA.

#### 1+

En pacientes no controlados con sulfonilureas, la adición de metformina es más efectiva en el control glucémico que continuar con dosis máximas de sulfonilureas.

#### 1+

La frecuencia de hipoglucemia leve y grave es más alta con las combinaciones que incluyen SU respecto a la monoterapia.

#### 1+

La combinación de metformina con sulfonilureas o glitazonas se ha asociado a menos efectos adversos gastrointestinales que metformina en monoterapia siempre que metformina se administre a dosis inferiores a las que se utilizan en monoterapia.

#### 1+

Las glitazonas y las sulfonilureas provocan un aumento de peso similar (unos 3 kg) cuando se utilizan en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales.



## Recomendaciones

### **B**

Cuando el control glucémico no es adecuado en monoterapia, se debe añadir un segundo fármaco.

### **A**

Las sulfonilureas deben añadirse a metformina cuando el control glucémico no es adecuado.

### **A**

Cuando el control glucémico es insatisfactorio con una sulfonilureas en monoterapia, se debe añadir metformina.

### **B**

En caso de intolerancia a sulfonilureas o en pacientes con modelos de ingesta no rutinarios, pueden utilizarse las meglitinidas.

### **B**

Las glitazonas son fármacos de segunda elección en la terapia combinada. Podría considerarse su uso de forma individualizada ante un mal control glucémico e intolerancia o contraindicación a los demás ADO. En este caso, se recomienda la utilización de pioglitazona.

### **B**

Las glitazonas no deben utilizarse en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.

## 9. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con DM2 que no logran la meta glucémica tras la utilización de doble terapia oral?

**Si a los 3 a 6 meses de la terapia combinada con dos fármacos orales no se alcanza la meta de HbA1c, se recomienda la adición de insulina (Anexo 3).**

**La prescripción de tres antidiabéticos orales simultáneamente tiene poca evidencia, debe ser individualizada y decidida por médicos especialistas.**

La efectividad de agregar un tercer antidiabético es similar cuando se comparan entre sí, incluyendo insulina. Algunos fármacos incrementan el peso notoriamente como las glitazonas y la propia insulina. La adición de un inhibidor DPP-4 a la combinación de metformina y sulfonilureas ha sido poco estudiada y aunque se obtiene un efecto adicional sobre el control glucémico, también aumenta el riesgo de hipogluceemia (78).

Agregar insulina a la combinación de metformina más inhibidor DPP 4 parece ser una estrategia bastante efectiva, pero también puede aumentar el riesgo de hipogluceemia (79).

Los agonistas de GLP-1, parecieran tener una efectividad un poco mayor con una reducción del peso corporal.

El estudio UKPDS demostró que el control glucémico se perdía gradualmente en las personas con DM2 a pesar de agregar un segundo medicamento antidiabético, algo que los investigadores atribuyeron al deterioro progresivo de la función de las células beta. Sin embargo esos mismos investigadores llamaron la atención sobre las múltiples barreras que impiden la adición oportuna de un tercer fármaco oral o de insulina (80). Al final del estudio UKPDS el 58% de los pacientes estaba utilizando insulina para lograr una HbA1c promedio de 7%. En el estudio Steno 2 el 55% de los pacientes usaron insulina, el promedio de HbA1c fue 7.7% (81).

La adición de insulina a las combinaciones de antidiabéticos orales no debe posponerse, la debe realizar el médico tratante entrenado o el médico especialista. La vigilancia de riesgo de hipogluceemia es muy importante y debe considerarse el balance riesgo-beneficio de mantener una meta estricta.

La adición de NPH a la hora de acostarse ha probado ser efectiva y segura (82). Las nuevas insulinas análogas basales reducen significativamente el riesgo de hipogluceemia severa, especialmente nocturna, al compararlas con la insulina NPH (83, 84).

Una RS Cochrane (85) y varios ensayos clínicos posteriores (86-87) han estudiado el efecto de la combinación de insulina con antidiabéticos orales frente a la monoterapia con insulina. Todos los trabajos evalúan el control glucémico y los efectos adversos, pero ninguno valora el efecto sobre la morbimortalidad.

Las pautas y tipos de insulina utilizadas difieren entre los distintos estudios. En la RS de Goudswaard et al. (85), la combinación de insulina NPH en dosis úni-

ca nocturna asociada a ADO proporcionó un control glucémico comparable a la monoterapia con insulina humana cada 12 horas o en pauta múltiple. El aumento de peso fue mucho menor con las pautas nocturnas de insulina asociada a metformina, con sulfonilureas o sin ellas, frente a la monoterapia con insulina (85).

Los resultados de estudios posteriores van en el mismo sentido; en general, la asociación de metformina con insulina mejora el control glucémico, expresado en disminución de HbA1c, (87–88), con una menor ganancia de peso (86–89). Los resultados respecto a la frecuencia de hipoglucemias varían entre los distintos estudios; en la revisión sistemática señalada previamente, (86) no se observaron diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia, pero en otros estudios (86; 88) el tratamiento combinado con una dosis de insulina más metformina se asoció a menos hipoglucemias en comparación con insulina en dos dosis diarias.

En el estudio de Douek (84) se observaron más hipoglucemias en el grupo de insulina más metformina en comparación con insulina más placebo. En general, cuanto más se intensifica el tratamiento, se objetiva mejor control glucémico y una mayor incidencia de hipoglucemia. En ausencia de evidencia concluyente sobre qué pauta es mejor, se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente y el riesgo de efectos adversos, especialmente de hipoglucemia.

## Recomendaciones

### B

Debe evitarse la inercia clínica en la insulinización en pacientes con DM2, dado los beneficios demostrados por la insulinización oportuna.

### A

En caso de un inadecuado control de la glucemia a pesar de utilizar una pauta de doble terapia oral optimizada, se recomienda ofrecer el tratamiento con insulina.

### A

Cuando se inicia un tratamiento con insulina, se recomienda mantener la terapia con metformina y/o sulfonilureas.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Se debe revisar la necesidad de continuar con las SU o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglicemia.

## 10. ¿Cuándo y cómo iniciar tratamiento con insulina en el paciente con DM2?

**Si el paciente al momento del diagnóstico presenta una HbA1c > 9%, o se presenta clínicamente inestable (perdida severa de peso, síntomas de descompensación persistentes y/o cetonuria), se recomienda instaurar Insulinización asociado al cambio en el estilo de vida.**

Este paciente se debe revalorar en días posteriores, para decidir la continuidad del tratamiento con insulina.

**En el paciente con DM2 en tratamiento con dosis optimizadas de 2 ADO, que no alcanza la meta de control glucémico y/o con síntomas (poliuria, poli-dipsia, cetonuria o pérdida de peso) se debe iniciar insulinización.**

En el estudio FINE (First Basal Insulin Evaluation), una evaluación observacional prospectiva del uso de insulinas basales en Asia, encontró que desde el momento en que existe la indicación hasta el momento en que se inicia la terapia con insulina basal, transcurrieron en promedio 9 años, lo cual refleja un grado inaceptable de inercia clínica (90).

Son muchas las posibles pautas de insulinización, tanto por el tipo de insulina, la frecuencia de administración y la dosis.

En otros estudios (85-88), el tratamiento combinado con una dosis de insulina más metformina se asoció a menos hipoglucemias en comparación con insulina en dos dosis diarias.

En general cuanto más se intensifica el tratamiento, se logra mejor control glucémico, pero hay una mayor incidencia de hipoglucemia.

En ausencia de evidencia concluyente sobre que pauta es mejor, se debería tener en cuenta las preferencias del paciente y el riesgo de efectos adversos (hipoglucemias).

Los análogos de insulina de acción rápida se utilizan para corregir o prevenir la hiperglucemia postprandial; los análogos de insulina de acción lenta se utilizan para aportar una cantidad continua y constante de insulina, de forma independiente de la comida y que sea capaz de regular la lipólisis y la producción hepática de la glucosa.

Las GPC Nice, ante la ausencia de evidencia que compare las diferentes estrategias de insulinización, recomienda basarse en la experiencia local, las preferencias de los pacientes y el costo.

Existen 3 RS y un informe de la Agencia Canadiense que han evaluado la eficacia de las diferentes insulinas. Tres de ellas estudian las insulinas glargina y detemir, frente a la insulina NPH. Concluyeron que no existe diferencia en el control glucémico entre insulina glargina o detemir, frente insulina NPH. Se observó menor número de hipoglucemias sobre todo a expensas de hipoglucemias nocturnas con los análogos de acción prolongada (91, 92, 93).

La terapia con insulina basal se acompaña de un mayor grado de satisfacción con el tratamiento por parte del paciente, respecto a la insulinización prandial (94).

En un estudio de meta-regresión en DM2, donde se analizó la relación entre la frecuencia de contacto telefónico y personal del equipo de salud con el paciente, la dosis de insulina basal alcanzada, y la reducción de HbA1c, se observó que la frecuencia de contacto fue predictor fuerte e independiente del éxito de la terapia insulínica (95).

## Recomendación

### B

Debe evitarse la inercia clínica en la insulinización basal en pacientes con DM2, dado los beneficios demostrados por la insulinización oportuna.

En cualquier etapa de la enfermedad se puede instaurar insulinización basal simultáneamente al cambio terapéutico en el estilo de vida.

### C

La dosis inicial para insulinización basal debe ser 10 Unidades/día o 0.2 Unidades/Kg de peso/día, y debe titularse de acuerdo a la cifra de glucemia de ayuno.

### C

La frecuencia de consulta con el paciente debe ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia.

### C

Cualquier insulina basal asociada a fármacos orales, se debe iniciar con una sola dosis al día.

### A

En pacientes con DM2 que precisan insulinización no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina de acción prolongada.

### B

Si el paciente al diagnóstico presenta una HbA1c > 9%, y/o se encuentra clínicamente inestable, (pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente y/o cetonuria) se debe iniciar insulinización, simultáneamente al cambio terapéutico en el estilo de vida.

**Recomendación grupo elaborador de la guía**

En la elección de la pauta de insulina de inicio se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de efectos adversos (especialmente de hipoglucemias y los costos).

**Recomendación grupo elaborador de la guía**

Ante la ausencia de evidencia que compare las diferentes estrategias de insulización, se recomienda basarse en la experiencia local, las preferencias de los pacientes y el costo.

## 11. ¿Cuál debe ser la meta de peso corporal para una persona con DM2?

La OMS estableció los criterios diagnósticos para obesidad y sobrepeso sobre la base de la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el desarrollo de morbilidad o mortalidad prematura. El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros elevada al cuadrado y se reporta en Kg/m<sup>2</sup>. El diagnóstico de obesidad se estableció a partir de un IMC de 30 Kg/m<sup>2</sup> y el de sobrepeso a partir de un IMC de 25 Kg/m<sup>2</sup> (96). En dos estudios citados en el reporte de la OMS, alrededor de 64% de los casos de diabetes en hombres y 74% en mujeres, se hubieran evitado si el IMC no hubiera sido superior a 25 Kg/m<sup>2</sup>. En personas con diabetes recién diagnosticada y con un IMC superior a 25 Kg/m<sup>2</sup>, Para el paciente promedio, la supervivencia se prolonga hasta 12 meses si logran una pérdida de 3 a 4 Kg durante el primer año (97). La reducción promedio de peso (mayor a 25 Kg) que se obtiene con cirugía bariátrica logra que alrededor de 40% de las personas con diabetes alcancen una HbA1c menor a 6% al cabo de un año, comparado con 12% de aquellos que perdieron en promedio 5 a 6 Kg con tratamiento no quirúrgico (98). En el estudio Look AHEAD los pacientes con diabetes que fueron sometidos a intervención intensiva del estilo de vida perdieron en promedio 8.6% del peso corporal en el primer año (6.2% durante los 4 años) con lo cual mejoró significativamente el control de la glucemia, la presión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos plasmáticos (99).

### Recomendación

#### B

Toda persona con diabetes mellitus tipo 2 debe tener un peso correspondiente a un índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 24,9 Kg/m<sup>2</sup>. Si esto no es posible a mediano plazo, la persona obesa debe disminuir al menos un 7% de su peso corporal en el primer año de tratamiento.

## 12. ¿Cuál debe ser la meta de perímetro de cintura para una persona con DM2?

Prácticamente toda persona con un IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> tiene obesidad abdominal y por consiguiente se puede considerar que tiene también exceso de grasa visceral. Las personas con un IMC inferior, inclusive en el rango normal, pueden tener exceso de grasa de predominio visceral que se puede identificar mediante la medición del perímetro de cintura.

Este procedimiento debe hacerse con el sujeto en posición de pie, colocando la cinta métrica alrededor de la cintura en posición paralela al piso y pasando por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca anterosuperior de ambos lados. La medida se debe tomar dos veces mientras el sujeto se encuentra al final de la espiración normal. El único estudio de pruebas diagnósticas que ha evaluado puntos de corte para obesidad abdominal en población latinoamericana, comparando el área de tejido adiposo visceral (TAV) con el perímetro de cintura encontró que los puntos de corte recomendados tenían la mayor sensibilidad y especificidad para discriminar un exceso de TAV (100). Para hombres y mujeres latinoamericanos, el perímetro de cintura debe ser menor a 94 cm. y 90 cm., respectivamente (100).

### Recomendación

#### B

Para hombres y mujeres latinoamericanos, el perímetro de cintura debe ser menor a 94 cm. y 90 cm., respectivamente.



## 13. ¿Cuáles deben ser los objetivos terapéuticos para el control de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con DM2?

### 13.1 ¿Cuándo y cómo se debe evaluar el riesgo cardiovascular global en una persona con DM2?

**La principal causa de muerte en la población con DM2 son las enfermedades cardiovasculares.** Por esta razón, es necesario establecer cuál es el riesgo cardiovascular global (RCVG) en una persona con DM2, para dirigir la terapia y tratar de alcanzar las metas que corresponden a su categoría de riesgo. El ATP III estableció que todas las personas con DM2 tienen un riesgo equivalente al del enfermo coronario (riesgo alto), principalmente por los hallazgos de un estudio de cohorte con limitaciones metodológicas (101). Sin embargo, otros estudios de cohorte no han encontrado lo mismo y un meta-análisis de todos ellos demostró que las personas con DM2 sin infarto de miocardio tienen un riesgo 43% menor de desarrollar eventos coronarios, comparado con pacientes sin diabetes con infarto de miocardio previo (OR 0.56, IC95% 0.53 a 0.60) (102).

Para evaluar el riesgo cardiovascular de una manera sencilla considerar:

**Muy alto riesgo DM2 con ECV establecida, o DM2 con lesión de órgano blanco como proteinuria, o presencia de un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipertensión o dislipemia. (110)**

**Alto riesgo: DM2 sin las condiciones previamente consideradas. (110)**

Para hacer una evaluación más precisa, se pueden utilizar calculadoras de riesgo basadas en algoritmos y modelos creados específicamente para evaluar el RCVG en los pacientes con DM2, como el “UKPDS RiskEngine”, disponible libremente en la página: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>.

### Recomendaciones

#### Recomendación grupo elaborador de la guía

**Toda persona con DM2 con ECV establecida, o DM2 con lesión de órgano blanco como proteinuria, o presencia de un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipertensión o dislipemia debe considerarse como de muy alto riesgo CV.**

#### Recomendación grupo elaborador de la guía

**Toda persona con DM2 sin las condiciones previamente consideradas debe clasificarse como de alto riesgo CV.**

### 13.2 ¿Cómo se previene la enfermedad coronaria en pacientes con DM2?

El estudio Steno 2 demostró que el manejo integral e intensivo de todos los factores de riesgo con el propósito de alcanzar metas estrictas (con cambio terapéutico en el estilo de vida – CTEV y terapia farmacológica), redujo 53% el riesgo para eventos cardiovasculares, 61% para nefropatía, 61% para neuropatía y 58% para retinopatía al cabo de casi 8 años de tratamiento (103).

Un seguimiento posterior a los 13 años del inicio de la intervención, siguió mostrando los mismos beneficios en el grupo tratado intensiva e integralmente; que además redujo su mortalidad general en un 46% y su mortalidad cardiovascular en un 57% (104). Los resultados del tratamiento integral de factores de riesgo superan los que se han alcanzado con el tratamiento de cada factor de riesgo en forma individual.

#### Recomendación

##### Recomendación grupo elaborador de la guía

Toda persona con diabetes debe implementar cambios terapéuticos en el estilo de vida dirigidos a corregir conductas que incrementan el riesgo de enfermedad CV como el consumo de tabaco, la ingesta excesiva de grasas saturadas, la pobre ingesta de grasas mono y poliinsaturadas, la ingesta excesiva de sal y la inactividad física/sedentarismo.

##### A

Toda persona con diabetes debe procurar alcanzar y mantener las metas adecuadas de peso corporal, de HbA1c, de presión arterial, de lípidos plasmáticos y no fumar.

### 13.3 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM2?

#### Prevención secundaria

Varios estudios incluyendo un meta-análisis han demostrado que la prevención secundaria con ácido acetil salicílico (AAS) disminuye la morbimortalidad CV en personas con DM2 (105, 106,107).

El clopidogrel también ha demostrado reducir eventos CV en pacientes con diabetes (105).

## Prevención primaria

Para aquellas personas con DM2 sin antecedentes de ECV, tres meta-análisis de ensayos clínicos controlados mostraron que no hay un beneficio significativo del uso de AAS para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y por el contrario, se potencia una tendencia a desarrollar sangrado gastrointestinal o de cualquier otro origen (108). Por esta razón, el uso de AAS en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular previa no tiene una relación riesgo-beneficio que lo justifique. Sin embargo, hay que destacar que un análisis de metaregresión estadística de varios estudios aleatorizados valoró el riesgo beneficio (sangrado/prevención de eventos) en el uso de AAS en prevención primaria en los diabéticos según el riesgo cardiovascular basal de los mismos y constató que había beneficio en el uso de AAS cuando el riesgo cardiovascular de eventos basal era superior a 2/100 pacientes/año, había perjuicio cuando el riesgo cardiovascular era menor de 1/100 pacientes/año, y riesgo beneficio similar cuando el riesgo cardiovascular basal era entre 1 y 2/100 pacientes/año(109).

## Recomendación

### A

Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria o un equivalente de enfermedad coronaria debe tomar AAS en una dosis que puede oscilar entre 75 y 150 mg al día.

### B

En pacientes con alergia documentada a la aspirina se recomienda reemplazarla por clopidogrel. Después de un síndrome coronario agudo se recomienda la terapia combinada de AAS y clopidogrel por un año.

### C

Se sugiere el uso de AAS en bajas dosis en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular previa en: hombres y mujeres mayores de 50 años que tengan al menos un factor de riesgo vascular mayor adicional sin aumento de riesgo de sangrado.

### D

No es necesario el uso de AAS en personas con DM2 que no han tenido enfermedad CV demostrada. Se puede emplear en pacientes selectos sin enfermedad CV preexistente pero con múltiples factores de riesgo CV en forma opcional para la prevención primaria en pacientes diabéticos hombres y mujeres menores de 50 años con múltiples factores de riesgo).

## C

No se recomienda el uso de AAS en las otras situaciones de pacientes con DM2 que no han tenido enfermedad cardiovascular demostrada.

### 13.4. ¿Cuáles son las metas de perfil lipídico en el paciente con DM2?

Las personas con DM2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), deben alcanzar como objetivo primario, un nivel de colesterol LDL (cLDL) <100 mg/dl ó <70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular establecida, con presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica, microalbuminuria, retinopatía).

Debe procurarse además lograr una reducción de cLDL entre 30 y 50% según el riesgo cardiovascular de los pacientes.

Cuando los triglicéridos son mayores de 200 mg/dl, el objetivo secundario debe ser el colesterol no HDL (Colesterol Total – cHDL), la meta se sitúa en 30 mg/dl mayor que el objetivo para cLDL.

Es deseable mantener un nivel de triglicéridos <150 mg/dl.

Los triglicéridos pasan a ser el objetivo primario cuando su valor es mayor a 500 mg/dl, para evitar el riesgo de pancreatitis.

Si bien los aumentos de cHDL predicen regresión de ateromatosis y los bajos niveles de cHDL se asocian con aumento de eventos y mortalidad en pacientes coronarios, aún cuando el cLDL es menor de 70 mg/dl, los ensayos clínicos no han determinado objetivos específicos para cHDL o TG.

No se dispone de evidencia contundente respecto a la efectividad de intervenciones respecto a los niveles de TG y cHDL para reducir el riesgo cardiovascular. Por lo tanto deben considerarse como objetivos secundarios u optativos.

## Recomendaciones

### A

Alcanzar como objetivo primario, un nivel de colesterol LDL (cLDL) <100 mg/dl para pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV)

### A

Alcanzar como objetivo primario, un nivel de colesterol LDL (cLDL) <70 mg/dl para pacientes de muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular establecida, con presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica, microalbuminuria, retinopatía).

## A

Procurar descenso de cLDL entre 30 y 50% según riesgo cardiovascular.

### Recomendación del grupo elaborador de la guía

Alcanzar un nivel de triglicéridos <150 mg/dL.

Los niveles de triglicéridos pasan a ser el objetivo primario cuando su valor es mayor a 500 mg/dL.

Cuando los niveles de triglicéridos son mayores de 200 mg/dL, el objetivo secundario debe ser colesterol no HDL (Colesterol Total – cHDL), debiendo ser 30 mg/dL mayor que el objetivo para cLDL.

### 13.5 ¿Cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento con estatinas en el paciente con DM2?

**Todas las personas con diabetes**, mayores de 40 años, deben recibir estatinas independientemente del nivel basal (110).

Las personas con diabetes menores de 40 años con enfermedad CV, lesión de órgano blanco y/o otros factores de riesgo vascular deben recibir estatinas independientemente del nivel basal.

Las personas con diabetes; menores de 40 años, **sin enfermedad CV, sin lesión de órgano blanco y cLDL  $\geq$  de 100 mg/dL sin otros factores de riesgo vascular deben recibir estatinas.**

**Las personas con diabetes menores de 40 años sin enfermedad CV, sin lesión de órgano blanco y cLDL < de 100 mg/dL sin otros factores de riesgo vascular podrían no recibir estatinas.**

Existe evidencia sólida y suficiente que demuestra que todas las estatinas tienen beneficios en disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Un meta-análisis de prevención primaria y secundaria desarrollado por una colaboración de los investigadores que participaron en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) claves, hechos en pacientes con y sin DM2 (18.686 diabéticos y 71.370 no diabéticos), demostró que tras un seguimiento medio de 4.3 años, la terapia con estatinas redujo eventos cardiovasculares mayores en 21% (Riesgo Relativo RR 0.79, IC95% 0.72 a 0.86; NNT 28) por cada 39 mg/dL de reducción de colesterol LDL en presencia o no de enfermedad vascular previa. Asimismo, hubo reducción del 9% en mortalidad por todas las causas ( $p=0.02$ ) y de 13% en mortalidad por causas cardiovasculares ( $p=0.008$ ) (111).

Otro meta-análisis de características similares al anterior pero en prevención primaria, de pacientes con factores de riesgo (diabéticos y no diabéticos), con un seguimiento promedio de 4.1 años mostró que, el tratamiento con estatinas se

asoció con una reducción del riesgo de muerte, eventos coronarios mayores y eventos cerebrovasculares (112).

Estudios de cohorte retrospectivos han encontrado que la no adherencia al tratamiento con estatinas aumentó la incidencia de mortalidad (OR versus pacientes adherentes 2.07, IC95% 1.54 a 2.80) y de hospitalización (OR 1.39 versus pacientes adherentes, IC95% 1.18 a 1.63), en pacientes con DM2 sin eventos previos. Asimismo, los pacientes con DM2 con antecedente de enfermedad coronaria y adherentes al tratamiento con estatinas tuvieron una menor incidencia de mortalidad por todas las causas (OR 0.59 versus no adherentes; IC95% 0.41 a 0,87) (113).

La dosis de inicio dependerá del nivel de riesgo vascular.

En los pacientes diabéticos de muy alto riesgo será de alta intensidad. En los pacientes diabéticos de alto riesgo será de moderada a alta intensidad de acuerdo al cLDL basal. (Tabla 10). La dosis se puede titular de acuerdo a los resultados y los eventuales efectos colaterales.

**Tabla 10. Tratamiento con estatinas.**

<b>Alta intensidad</b> Reducción de LDLc $\geq$ 50%	<b>Moderada intensidad</b> Reducción de LDLc 30% a < 50%
Atorvastatina 40 – 80 mg/d	Atorvastatina 10 – 20 mg/d
Rosuvastatina 20 – 40 mg/d	Rosuvastatina 5 – 10 mg/d
	Simvastatina 20 – 40 mg/d
<b>Una dosis diaria</b>	

## Recomendaciones

### A

Todas las personas con diabetes mayores de 40 años deben recibir estatinas.

### C

Las personas con diabetes menores de 40 años con enfermedad CV, lesión de órgano blanco y/o otros factores de riesgo vascular deben recibir estatinas.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Las personas con diabetes menor de 40 años sin enfermedad CV, sin lesión de órgano blanco y cLDL  $\geq$  de 100 mg/dl sin otros factores de riesgo vascular deben recibir estatinas.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Las personas con diabetes menores de 40 años sin enfermedad CV, lesión de órgano blanco y cLDL < de 100 mg/dl, sin otros factores de riesgo vascular podrían no recibir estatinas.

#### A

En los pacientes diabéticos de muy alto riesgo la dosis de inicio será de alta intensidad.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

En los pacientes diabéticos de alto riesgo será de moderada a alta intensidad de acuerdo al cLDL basal.

#### B

El tratamiento con estatinas debe continuarse indefinidamente una vez instaurado. La no adherencia al tratamiento aumenta la morbimortalidad cardiovascular.

## 13.6 Cuando y cómo se debe combinar una estatina con ezetimibe en el paciente con DM2?

**La terapia combinada de estatina con ezetimibe puede ser considerada en casos de intolerancia a dosis altas de estatinas, o si se considera que se requiere una reducción adicional del cLDL (111).**

El IMPROVE IT fue un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, en el que se incluyeron 18.444 pacientes, 27% pacientes diabéticos, tras un síndrome coronario agudo. El seguimiento medio fue 57 meses (115).

Este estudio, evaluó el efecto de ezetimibe 10 mg más simvastatina 40 mg contra simvastatina sola en pacientes con síndromes coronarios agudos. El end-point primario del ensayo combinó muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, rehospitalización por angina inestable y revascularización coronaria.

Se obtuvo una reducción significativa de colesterol LDL de 95 mg/dL a 54 mg/dL en el grupo ezetimibe más simvastatina, y de 95 mg/dL a 70 mg/dL con simvastatina sin ezetimibe. También se redujo la proteína C reactiva y los triglicéridos. La reducción absoluta del objetivo principal del estudio, fue 2,0% (reducción relativa del 6,4%,  $p=0,016$ ), el NNT fue 50, la diferencias comienzan a observarse alrededor del año.

En el análisis de subgrupos se destaca el especial beneficio de esta asociación en los pacientes diabéticos. En pacientes no diabéticos el objetivo principal se redujo 0,6%, mientras que en pacientes diabéticos la reducción fue 5,5% ( $p$  para interacción de 0,023) (116).

Con el estudio IMPROVE IT finalmente ha aparecido el estudio clínicamente relevante sobre la reducción de los niveles de colesterol con ezetimibe añadido a una estatina (simvastatina), en el que se demostró una mejoría pronóstica adicional incluso partiendo de niveles cLDL basales bajos (114–115).

La terapia combinada de estatina con ezetimibe puede ser considerada en casos de intolerancia a dosis altas de estatinas, o si se considera que se requiere una reducción adicional del cLDL.

### 13.7 ¿Cuándo y cómo asociar fibratos?

El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), mostró en pacientes con DM2, que el tratamiento combinado fenofibrato más simvastatina, no redujo la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con el tratamiento solo con simvastatina. Sin embargo, los pacientes que tuvieron un nivel de triglicéridos mayor o igual a 204 mg/dl y de cHDL menor o igual 34 mg/dl, parecieron beneficiarse con el tratamiento combinado. El impacto de los fibratos en la reducción de eventos cardiovasculares es mucho menos contundente que para las estatinas. El posible beneficio de los fibratos requiere confirmación (117, 122).

En los pacientes con nivel de triglicéridos mayor o igual a 500 mg/dl el objetivo principal de la terapia es disminuirlo para reducir el riesgo de pancreatitis.

#### Recomendación

##### A

La terapia combinada de estatina con ezetimibe puede ser considerada en casos de intolerancia a dosis altas de estatinas, o si se considera que se requiere una reducción adicional del cLDL.

#### Recomendación grupo elaborador de la guía

Para los pacientes con nivel de triglicéridos mayor o iguales a 500 mg/dl el objetivo principal de la terapia es disminuirlo para reducir el riesgo de pancreatitis.

##### A

Considerar asociación Estatinas Fenofibrato en pacientes de sexo masculino (de alto riesgo) con TG  $\geq$ 204 mg/dl y cHDL  $\leq$ 34 mg/dl.



### 13.8 ¿Cuándo y cómo se debe controlar y tratar la HTA en los pacientes con DM2?

La asociación de DM2 e hipertensión arterial es una situación clínica muy frecuente. La HTA se define como una PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg, de acuerdo a la evidencia obtenida que refiere que a partir de estos valores, el descenso de las cifras con tratamiento farmacológico es beneficioso.

En las personas diabéticas aparentemente normotensos, la HTA enmascarada puede ser una forma de presentación (118), siendo en estos casos el monitoreo ambulatorio de la PA de 24 hs una herramienta diagnóstica útil.

En diabéticos, la HTA enmascarada se asocia con un aumento del riesgo de nefropatía, sobre todo cuando el ascenso de la PA ocurre fundamentalmente por la noche (119,120).

En cuanto a los objetivos terapéuticos de PA, aún no hay evidencia concluyente sobre los beneficios generales de iniciar tratamiento antihipertensivo ante una PAS  $< 140$  mmHg (PA normal alta) ni sobre los beneficios de establecer objetivos de PA  $< 130$  mmHg.

De acuerdo al estudio ACCORD y a un estudio observacional de escala nacional basado en registros en Suecia, se señala que no se obtienen mayores beneficios con cifras de PAS menores de 130 mmHg. (121) El estudio ACCORD fue un ECR que comparó tratamiento intensivo de la hipertensión arterial con tratamiento estándar. En los pacientes aleatorizados a tratamiento intensivo, los niveles de presión arterial al año fueron de 119.3/64.4 mm Hg y en el grupo estándar 133.5/70.5 mm Hg. Tras un seguimiento de 4.7 años, no se detectaron diferencias entre los grupos en la incidencia del punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IM o ACV ni en los puntos objetivos secundarios con respecto a la incidencia de muerte ni de infarto de miocardio. Sin embargo el tratamiento intensivo redujo significativamente la incidencia de ACV total y el ACV no fatal a costa de una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento antihipertensivo (aumento de los valores de creatinina  $> 1,50$  mg/dL en hombres y  $> 1,30$  mg/dL en mujeres y caída del clearance de creatinina a  $< 30$  mL/min) (122).

Varios meta-análisis han analizado el tema. Un meta-análisis de Bangalore et al, incluyó ECR que compararon objetivos de presión arterial así como estrategias terapéuticas. También constató que con valores objetivo de PAS  $< 130$  mm Hg hubo mayor reducción de ACV, pero no beneficio en otros eventos macro o microvasculares, observándose un aumento de los eventos adversos serios (123).

Otro meta-análisis de Emdin et al constató que por cada 10 mm Hg de descenso de la PA sistólica se observó una reducción significativa del riesgo de mortalidad, de eventos cardiovasculares, de enfermedad arterial coronaria, de albuminuria y de retinopatía. Entre los diabéticos tipo 2 el descenso de la PA se asoció por tanto con disminución de la mortalidad y de numerosos eventos

clínicos adversos. El beneficio se atenuó para la mayoría de los eventos considerados cuando los niveles de PA sistólica inicial eran menores a 140 mm Hg. Sin embargo la reducción más intensa de la PA por debajo de 130 mm Hg redujo el riesgo de ACV, retinopatía y albuminuria.

Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos cuando el valor de PAS es  $\geq 140$  mmHg. Los objetivos terapéuticos son para PA sistólica  $< 140$  mmHg, y PAD 80–85 mmHg (125, 126).

La elección de los fármacos antihipertensivos, se debe realizar teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades, eficacia del fármaco y tolerabilidad de éstos. Todas las clases de fármacos antihipertensivos son útiles. No se ha demostrado fehacientemente mayor beneficio de ningún fármaco antihipertensivo respecto a otro en la prevención de eventos cardiovasculares en el diabético.

Se debe considerar el tratamiento antihipertensivo en forma combinada ya que es muy frecuente que en los pacientes DM2 el control de PA sea más difícil (121).

En los diferentes ECR, para alcanzar las cifras de PA objetivo en los diabéticos, habitualmente se necesitó más de dos fármacos antihipertensivos: desde 2.1 fármacos en el grupo de tratamiento no intensivo en el ACCORD a 4 fármacos para lograr una PAD de 77 mm Hg en Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) (127).

Por otro lado un meta-análisis de pacientes diabéticos y no diabéticos evidenció que la asociación de dos drogas a dosis estándar lograba un efecto antihipertensivo 5 veces más potente que el duplicar la dosis de una misma droga, con menos efectos colaterales (128).

En pacientes diabéticos hipertensos hay estudios que sugirieron un efecto nefroprotector con el uso de de IECA o ARA II (129).

Sin embargo un meta-análisis no encontró beneficio de los IECA ni de los ARA 2 sobre otros antihipertensivos en los pacientes diabéticos, con respecto a la prevención de la falla renal o progresión de la misma, aunque los IECA redujeron la microalbuminuria con relación a los otros antihipertensivos (130).

Por otro lado algunos estudios sugieren un beneficio adicional con el uso de algunos IECA como el MICRO-HOPE que concluyó que la inhibición de la ECA mediante ramipril redujo los eventos cardiovasculares. Sin embargo se plantea que este beneficio puede ser debido a la reducción de la presión arterial en el grupo tratado con este fármaco más que al fármaco mismo (131).

Por todo lo antedicho es acertado que el tratamiento combinado incluya un IECA o ARAII. No se recomienda administrar simultáneamente IECA y ARA II ya que en el estudio ON TARGET esta combinación se asoció a efectos indeseables a nivel renal (132).

## Recomendaciones

### A

Es muy recomendable iniciar el tratamiento cuando la PAS sea  $\geq 140$  mmHg y la PAD  $\geq 90$  mm Hg

### A

Se recomienda un objetivo de PAS  $<140$  mmHg para pacientes diabéticos.

### A

Se recomienda un objetivo de PAD  $<85$  mmHg para pacientes diabéticos.

### B

Todas las clases de fármacos antihipertensivos están recomendados y pueden utilizarse en pacientes diabéticos; los IECA o ARAll son los preferidos, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Se recomienda que la elección de cada fármaco tenga en cuenta las comorbilidades.

### C

La administración simultánea de IECA y ARAll no está recomendada y se debe evitar en pacientes diabéticos.

### C

En pacientes diabéticos jóvenes que no requieran una carga terapéutica excesiva, se puede plantear una meta de PA  $<130/80$  mm Hg.

### C

En pacientes diabéticos con albuminuria o 1 o más factores de riesgo, que no requieran una carga terapéutica excesiva y no sean añosos, se puede plantear una meta de PA  $<130/80$  mm Hg.

1. Adaptado de Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial, Guía ADA 2016

## 14. ¿Cuándo y cómo se debe realizar evaluación oftalmológica en una persona con DM2?

**La causa principal de ceguera no reversible en los diabéticos es la retinopatía diabética, la alteración de la retina como resultado de la acción de la hiperglucemia crónica.**

La retinopatía diabética cursa fundamentalmente en tres etapas de severidad:

- a. Una primera etapa es la exudativa, en la que el contenido intravascular sale de los vasos por alteraciones estructurales de los mismos. Se observa la formación de microdilataciones saculares llamadas microaneurismas o alteraciones a nivel de las uniones estrechas del endotelio vascular, esta extravasación de líquido llamada edema, puede llegar a la mácula, el área que da al paciente la mayor agudeza visual por la gran cantidad de fotorreceptores que contiene. Este fenómeno se denomina edema macular y altera en forma irreversible la mácula al actuar por períodos prolongados de tiempo, alterando la visión en forma permanente, si no es revertido con tratamiento adecuado. En esta etapa también se verifican hemorragias de pequeña área.
- b. Una segunda etapa es la proliferativa, en la que los fenómenos de isquemia retiniana producen la formación de neovasos, estos vasos son de pobre calidad estructural por lo que filtran aún más contenido intravascular y se rompen fácilmente generando sangrados más importantes, crecen desde la retina al vítreo formando estructuras fibrovasculares.
- c. Una tercera etapa es la traccional, en la que el tejido fibrovasculares se contrae y desprende a la retina, alterándola severamente.

### **Diagnóstico oftalmológico en la persona con diabetes:**

El examen inicial del paciente con diabetes mellitus incluye una evaluación oftalmológica completa, con particular atención en los aspectos que se relacionan con la retinopatía diabética.

### **Indicación del primer examen y seguimiento posterior:**

El período de inicio de la DM2 es usualmente difícil de determinar y puede preceder en años el momento del diagnóstico. Aproximadamente 30% de los diabéticos tipo 2, presentan algún grado de retinopatía diabética (RD) cuando se diagnostica la enfermedad (133). Por ello es imprescindible indicar el examen por el oftalmólogo en forma inmediata al diagnóstico de la DM2.

En cuanto al seguimiento, en ausencia de lesiones compatibles con RD, se recomienda realizar un completo examen oftalmológico cada 12 meses. Se puede requerir controles más frecuentes si se constata una RD activa o que progresa.

### Conducta a seguir luego del diagnóstico de retinopatía diabética:

Se recomienda:

1. Estadificar la RD y el edema macular diabético (EMD) de acuerdo a la clasificación internacional basada en los hallazgos clínicos propuestos por Wilkinson y cols (134) (Tabla 11-12).
2. Fomentar el diálogo con el paciente con la intención de:
  - a. Explicar la evolución y posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad
  - b. Remarcar la importancia del estricto control de la diabetes y estimular el logro de los objetivos de glucemia (automonitoreo y HbA1c), índice de masa corporal, presión arterial y lípidos.
  - c. Establecer un esquema de seguimiento según la conveniencia y la estadificación de la RD.

**Tabla 11. Escala internacional de severidad clínica de la RD.**

Grado de Severidad	Hallazgo en Fondo de ojo	Conducta a seguir
<b>RD no aparente</b>	Sin anomalías	Control oftalmológico anual
<b>RD no proliferativa</b>	Solo microaneurismas	Control a los 6 meses para evaluar ritmo evolutivo. Si es estable, control oftalmológico anual.
<b>RD no proliferativa moderada.</b>	Más que leve pero menos que severa.	Control cada seis meses
<b>RD no proliferativa severa</b>	Algunos de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"><li>• 20 o más hemorragias intraretinales en cada uno de los 4 cuadrantes. Arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes</li><li>• IRMA prominentes en 1 o más cuadrantes</li></ul>	Se requiere acción por parte de oftalmólogo.
<b>RD proliferativa</b>	Uno o más de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Neovascularización</li><li>• Hemorragia prerretinal</li><li>• Hemorragia vítrea</li></ul>	Se requiere acción por parte de oftalmólogo.

**Tabla 12. Escala de severidad clínica del edema diabético macular (EDM).**

Severidad de la enfermedad	Hallazgos observables con oftalmoscopia	Conducta a seguir
<b>EDM ausente</b>	Sin engrosamiento retinal o exudados duros en el polo posterior	Control según el grado de retinopatía.
<b>EDM presente</b>	Engrosamiento retinal o exudados duros en el polo posterior	Instaurar tratamiento correspondiente y continuará con los controles.
<b>EDM moderado-grave</b>	Distante del centro de la mácula Cerca del centro de la mácula Afecta al centro de la mácula	Instaurar tratamiento correspondiente y continuará con los controles.

**Esquema de seguimiento según la estratificación:**

- Sin evidencia de RD, fondo de ojo normal: se tiene que efectuar un control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamiento. Entre un 5-10% de estos pacientes desarrollaran algún grado de RD en el término de 1 año.
- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve: se debe citar para control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamiento. En un 16% de los pacientes con DM1, la RDNP leve puede progresar en los 4 años siguientes a estadios proliferativos de la enfermedad y un 12% a EDM.(135)
- RDNP moderada: hay que efectuar un control cada 6 meses. La posibilidad de desarrollar EDM a los a los 4 años es del 23%. En este grupo no está indicada la realización de estudios angiográficos o tratamiento láser. La documentación con fotos color del fondo de ojo (retinografía) puede ser de utilidad para establecer evolución en controles futuros.
- RDNP severa: programar para panfotocoagulación retiniana. Se debe vigilar de cerca a estos pacientes debido a la alta tendencia a sufrir complicaciones. La evolución a RDP suele ocurrir en el 50% de los casos dentro de los próximos 12 meses. La panfotocoagulación reduce en un 50% el riesgo de pérdida visual severa y/o la necesidad de una vitrectomía. (136) La RFG (AGF-angiografía fluoresceínica) resulta útil en la detección y la delimitación de áreas sin perfusión en la retina y focos de neovascularización que pudieran haber pasado desapercibidos durante el examen biomicroscópico directo.

## 15. ¿Cuándo y cómo se debe evaluar la presencia de nefropatía diabética en una persona con DM2?

### **La nefropatía diabética es una de las causas principales de tratamiento sustitutivo de la función renal.**

La enfermedad renal crónica es definida como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales por al menos tres meses, con implicancias para la salud (184).

Se consideran anomalías estructurales a la presencia de albuminuria:  $> 30$  mg/24 hs o albuminuria/creatininuria  $>30$  mg/g o anormalidades en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras por daño tubular, anormalidades detectadas por histología, anormalidades detectadas en estudios imagenológicos, o antecedente de trasplante renal.

Se considera FG descendido cuando éste es menor a  $60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se recomienda la clasificación de nefropatía basada en: la causa, la categoría del filtrado glomerular (FG) y la categoría de albuminuria.

En los pacientes con diabetes, la enfermedad renal también se clasifica en 5 etapas según los niveles de filtración glomerular y la presencia de albúmina en orina (Tabla 13).

No existen ensayos clínicos que corroboren la importancia de la medida de microalbuminuria en el paciente diabético. Igualmente la GPC NICE (137) recomienda el cribado en base a dos premisas:

- La evidencia de que la presencia de microalbuminuria eleva tanto la mortalidad general como cardiovascular en los pacientes diabéticos.
- El beneficio de posibles intervenciones en este grupo de riesgo, como, por ejemplo, el tratamiento antihipertensivo y el control glucémico.

El patrón oro diagnóstico para albuminuria es la recolección cuidadosa de la orina de 24 horas en condiciones estandarizadas, descartando otras posibles causas que puedan producir albuminuria.

Dado que la recolección de orina de 24 horas es engorrosa, para el cribado, se recomienda la determinación del cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana mediante métodos de laboratorio, o tiras reactivas. Con este método se considera que existe microalbuminuria con cifras de  $30$  a  $299$  mg/gr de creatininuria.

En caso de un resultado positivo, una vez excluidas otras posibles causas (ejercicio físico intenso dentro de las 24 horas previas, fiebre, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia o hipertensión, infección urinaria), se recomienda la repetición de la prueba en dos ocasiones con un intervalo mensual.

En caso de no disponer de este método, se recomiendan las tiras reactivas específicas.

Si el tamizaje inicial es negativo, en toda persona adulta con DM2 se debe reiterar la búsqueda de albuminuria y evaluación de la función renal anualmente desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

**Tabla 13. Diagnóstico de albuminuria**

Rango de albuminuria	mg/24hs	12hs nocturnas mg/min. (test confirmatorio)	Albumina/creatinina mg/g-muestra de orina
<b>Normoalbuminuria</b>	<30	<20	<30
<b>Microalbuminuria</b>	30-299	20-199	30-299
<b>Macroalbuminuria</b>	>300	>200	>300

En laboratorios donde no se cuenta con creatinina estandarizada, se recomienda el uso de la fórmula MDRD de 4 variables (recomendación de las Guías Latinoamericanas sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica).

Para determinaciones realizadas en laboratorios con estandarización de la creatinina, se recomienda el uso de la fórmula CKD-EPI (recomendación de la guía KDIGO 2012 "Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease").

Disponible en: [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator)

**Tabla 14. Pronóstico de enfermedad renal según categorías de albuminuria y filtrado glomerular**

				CATEGORIA DE ALBUMINURIA		
				A1	A2	A3
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
<b>CATEGORÍAS DE FG</b>	1	Normal o alto	≥90			
	2	Ligero descenso	60-89			
	3A	Descenso leve-moderado	45-59			
	3B	Descenso moderado-severo	30-44			
	4	Descenso severo	15-29			
	5	Falla renal	<15			



## Recomendaciones

### C

Se recomienda el cribado de la microalbuminuria a los cinco años del diagnóstico en diabéticos tipo 1 y en el momento del diagnóstico inicial de los pacientes diabéticos tipo 2 y posteriormente con una periodicidad anual.

#### Recomendación grupo elaborador de la guía

El método recomendado es el cociente albumina/creatinina en orina matinal.

#### Recomendación grupo elaborador de la guía

En caso de no disponer de este método, pueden ser útiles la determinación de microalbuminuria durante periodos de tiempo de 12 o 24hs o la utilización de tiras reactivas en orina aislada matinal.

Estimar el filtrado glomerular en base a fórmulas basadas en la determinación de la creatinina (MDRD o CKD-EPI según se cuente con estandarización de la determinación de la creatinina)

Estadificar la enfermedad renal en cinco etapas tomando en cuenta albuminuria y filtrado glomerular.

## 16. ¿Cuándo y cómo realizar nefroprevención?

La nefropatía diabética es la principal causa de ingreso a plan de tratamiento sustitutivo de la función renal en muchos países desarrollados y en desarrollo (185). En Uruguay, la nefropatía diabética es causa del 27% de los ingresos a diálisis y ocupa el segundo lugar luego de la nefroangiosclerosis secundaria a hipertensión arterial como causa de ingreso a diálisis crónica (Informe 2013-2014 del Registro Uruguayo de Diálisis, accesible en <http://nefrouruguay.com/rud-informe-2013-2014/>). Los costos que implican para los sistemas de salud de los países justifican que se trate de un problema de salud pública.

Los pilares en los que se basa la prevención de enfermedad renal en pacientes diabéticos se sustentan en acciones de prevención primaria y secundaria.

La prevención primaria de la enfermedad renal, se basa en el adecuado tratamiento del metabolismo glucémico.

En diabéticos tipo 2 la reducción de riesgo de microalbuminuria con buen control glucídico fue demostrada en los estudios Kumamoto, UKPDS y Veterans Affair. En estos mismos estudios se demostró reducción del pasaje de microalbuminuria a albuminuria por encima de 300 mg/g.

Con relación a la prevención secundaria está indicado el tamizaje anual con índice albumina creatinina y medida de creatinina para estimar filtrado glomerular.

La disminución de la progresión de la nefropatía diabética (también prevención secundaria) está basada en intentar reducir la albuminuria, y en el adecuado tratamiento de la presión arterial. Para ambos existe evidencia del uso de bloqueo del sistema renina angiotensina.

No hay evidencia concluyente sobre el beneficio de tratar niveles de albuminuria, índice albuminuria/creatininuria (ACR) 30 – 300 mg/g en pacientes no diabéticos. Hay acuerdo en el beneficio del bloqueo del sistema renina angiotensina (BSRA) en pacientes diabéticos desde niveles de ACR 30 mg/g. Las guías NICE Y KDIGO recomiendan tratar con BSRA los pacientes con ACR > 300 mg/g o índice proteinuria/creatininuria (PCR) > 500 mg/g. (138)

## 17. ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con DM 2?

El objetivo de la educación de las personas con diabetes es mejorar sus conocimientos y habilidades, capacitándolas para asumir el control de la enfermedad e integrar el autocontrol de la enfermedad en la vida cotidiana (139). El programa educativo debe ser completo, permitiendo que el paciente conozca su enfermedad y se empodere, educar es más que informar.

Los objetivos específicos de la educación son conseguir mejoras en las siguientes áreas (139):

- Control de factores de riesgo, incluida glucemia, lípidos, presión arterial y tabaquismo.
- Manejo de complicaciones asociadas a la diabetes.
- Cuidados del pie diabético.
- Calidad de vida.
- Control glucémico.
- Involucrar al paciente en sus propios cuidados y favorecer su autonomía (autocontrol).
- Promoción de hábitos saludables: plan nutricional, control del peso y actividad física.
- Adherencia a la medicación.

Las principales revisiones sistemáticas recientes sobre intervenciones educativas en personas con DM2, en su mayoría son a corto plazo (hasta 2 años) y al compararlas con la práctica usual demuestran ser efectivas para reducir significativamente la HbA1c hasta 1.4% y en algunos casos para reducir también el peso, la presión arterial y para mejorar adherencia y calidad de vida. Las intervenciones más exitosas son las grupales, impartidas por un educador en diabetes y con participación activa de los pacientes que se puede mantener en forma presencial o por medios electrónicos. Los programas educativos deben ser estructurados y pueden tener un contenido variado dirigido a lograr auto-cuidado, adherencia al tratamiento y cambios en el estilo de vida. Estos últimos deben incluir incremento de la actividad física pero siempre acompañado de modificaciones en el plan de alimentación. (140, 141).

El programa estructurado de educación para adultos con diabetes tipo 2 se debe adaptar a las necesidades de la persona; tener objetivos específicos y objetivos de aprendizaje compatibles con sus creencias para lograr el desarrollo de actitudes, conocimientos y habilidades para autogestionar su enfermedad.

Es deseable que el programa esté escrito, sustentado por la teoría y basado en la evidencia. Debe contar con una planificación eficiente de recursos humanos y materiales y ser impartido por personal capacitado al respecto. (139)

Se debe referir al paciente y/o a su familia o cuidadores a un grupo de educación al menos en cuatro momentos clave:

1. Al diagnóstico.
2. Una vez al año.
3. Cuando se presente alguna complicación.
4. Cuando ocurran transiciones ya sea en el tratamiento o en la vida de la persona.

## Recomendaciones

### Recomendación grupo elaborador de la guía

El paciente con DM2 debería entrar en un programa educativo estructurado desde el momento del diagnóstico. Si no está disponible en el lugar de atención, debería ser remitido al lugar más próximo donde esté disponible.

#### B

El programa educativo debe incluir sesiones grupales de 5 a 10 personas y debe ser dictado por un profesional de salud, preferiblemente un educador en diabetes capacitado.

#### B

El programa educativo debe ser completo, permitiendo que el paciente conozca su enfermedad y se empodere para autocontrolarse.

## 18. ¿Qué importancia tiene la actividad física en DM2?

**En el paciente con DM2, la actividad física incide en el control de la glucemia y en los otros factores de riesgo cardiovasculares mejorando, la sobrevida y calidad de vida (143, 144).**

La actividad física es muy importante para el bienestar físico y mental de las personas; reduce la mortalidad por todas las causas, favorece el control de la presión arterial, la glucemia, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, cáncer de mama y colon, depresión; mejora el sueño, reduce el estrés en reposo, favorece las relaciones sociales, disminuye las caídas en adultos mayores (143).

Se llama actividad física (AF) a cualquier actividad corporal producida por la contracción muscular esquelética que implica un gasto energético (aumentando el metabolismo basal). Cuando a la actividad física se le estructura definiendo tipo, duración, intensidad y frecuencia, con el objetivo de mejorar la condición física hablamos de ejercicio físico. Si es estructurada con fines competitivos a partir de un reglamento se define como deporte.

La AF incluye al ejercicio y al deporte. Una persona con DM2 puede realizar AF, ejercicio y deporte, en cuanto esté adecuadamente indicado para sus posibilidades, estado de salud y control metabólico.

La persona con DM que es deportista debe de tener mayores consideraciones en su examen médico pre-participativo, la necesidad de controles periódicos durante su entrenamiento, atención de condiciones especiales y/o repercusión de su enfermedad, y máximo conocimiento de la adaptación de su organismo al tipo de competencia. Para ello es importante el rol del médico como educador y facilitador, así como la participación activa del paciente en su control y tratamiento adecuados.

Existen cuatro dominios en los que se realiza AF: hogar, transporte, ocupación y tiempo libre.

La actividad física aeróbica o de resistencia cardio-respiratoria es aquella en la que predomina el entrenamiento del sistema cardiovascular y respiratorio aumentando las frecuencias cardíaca y respiratoria, ejemplos de este tipo de actividades pueden ser: caminar, correr, andar en bicicleta, nadar, bailar. Los beneficios en el paciente con DM2 se evidencian en el beneficio sobre el sistema cardiovascular y muscular mejorando el control metabólico. El ingreso de glucosa en las células es a través de la insulina pero también en forma independiente a ella. Por ello el ejercicio es esencial en la prevención y tratamiento de la DM2.

Por su parte el entrenamiento de tonificación muscular o fuerza se ha convertido en un pilar del programa de AF en el paciente con DM2 (145). Ejemplos de este tipo de actividad son: ejercicios con pesas, bandas elásticas, carga del propio peso. Se ha demostrado la asociación de la fuerza con la reducción de la mortalidad además de la mejora funcional y del estado de salud (125). Las diferencias entre las modalidades de ejercicio (aeróbico o de resistencia muscular)

en cuanto a reducción de HbA1c son pequeñas. La práctica combinada de ejercicio aeróbico y de resistencia muscular incrementa la capacidad aeróbica (VO<sub>2</sub>max), y es la que tiene mejores resultados para el control de la glucemia (146).

Aconsejar realizar actividad física, da resultados positivos en disminución de HbA1c cuando se combina además con intervención nutricional (147).

Para una persona con DM2, se recomienda por lo menos 150 minutos de AF moderada aeróbica semanales, acumuladas en sesiones de por lo menos 10 minutos continuos. Se alcanzan mejores resultados cuando se realizan 300 minutos semanales. Es aconsejable incorporar tonificación muscular de los principales grupos musculares por lo menos dos veces por semana (148, 149). Además se recomienda disminuir el tiempo sentado y agregar recreos activos (5 minutos por cada una hora sentado) como por ejemplo levantarse y caminar o subir y bajar escaleras (150, 151).

La prescripción de ejercicio físico debe realizarse como si fuera un fármaco más, se debe prescribir el “FITT”: frecuencia, intensidad, tipo de ejercicio y tiempo (duración) (Tabla 15).

**Tabla 15. Prescripción de actividad física “FITT”.**

<b>Frecuencia</b>	Cantidad de veces por día o por semana
<b>Intensidad</b>	Carga de trabajo
<b>Tipo</b>	Ejercicio aeróbico, fuerza resistencia, fuerza máxima, flexibilidad
<b>Tiempo</b>	Duración del ejercicio

La intensidad de la actividad física puede valorarse mediante el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima (FC máx), estimada mediante la fórmula de Karvonen ( $FC\ máx = 220 - \text{edad en años}$ ). En aquellos pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes o que tienen una neuropatía autonómica la frecuencia cardíaca no es un parámetro fiel (152). Un método práctico para valorar la intensidad es el Test del Habla (Talk Test). Una actividad moderada es aquella que permite hablar pero no cantar mientras se realiza la AF.

**Tabla 16. Clasificación de intensidad del ejercicio dinámico.**

<b>Intensidad</b>	<b>%FC Máx</b>	<b>“Talk” Test</b>
<b>Leve</b>	<59%	habla y canta
<b>Moderado</b>	60–79%	habla y no canta
<b>Fuerte</b>	80–89%	no canta y no habla
<b>Muy fuerte</b>	>90%	no canta y no habla

Es importante que el paciente diabético consulte a su médico tratante para definir sus posibilidades en cuanto a la intensidad y tipos de actividades físicas a realizar y para recibir educación sobre los cuidados necesarios. Una evaluación ergométrica permite valorar la respuesta cardiovascular frente al ejercicio y establecer los rangos de seguridad para la intensidad de ejercicio de un programa. Es un estudio necesario en pacientes con riesgo cardiovascular alto, o pacientes con riesgo moderado que realicen actividades intensas (fuerte, muy fuerte) (153).

A continuación se muestra una tabla de riesgo cardiovascular que incluye factores de riesgo cardiovascular (FR CV) o presencia de enfermedad cardiovascular conocida y la necesidad de realizar ergometría (153) (Tabla 17).

**Tabla 17. Riesgo cardiovascular y necesidad de ergometría**

		Intensidad de AF		
Riesgo	antecedentes personales	LEVE	MODERADA	INTENSA
<b>Bajo</b>	asintomático + < 2 FR CV	NO	NO	NO
<b>Medio</b>	asintomático + 2 o más FR CV	NO	NO	SI
<b>Alto</b>	signos/síntomas	NO	SI	SI
<b>Alto</b>	enfermedad CV conocida	NO	SI	SI
		Necesidad de ERGOMETRÍA		

### **Sedentarismo y DM2:**

Destacamos que la actividad física leve no necesita valoración ergométrica previa. Existe evidencia científica del impacto que tiene la actividad física leve en la salud, así como la disminución del sedentarismo (especialmente el tiempo sentado o tiempos de pantalla) (150, 151, 152)

### **Control de glucemia:**

El control de la glucemia puede ser muy importante especialmente antes y después de realizar ejercicio físico, en los paciente con insulino terapia. Si la glucemia supera los 250 mg/dl no es recomendable realizar ejercicio sin descartar cetonuria (153)

### **Rol del médico:**

Además de su rol educador, el médico debe ser facilitador y motivador, entusiasmando al paciente al control de su glucemia y corrección de los factores de riesgo, estimulándolo a mantener un estilo de vida saludable. Los médicos que realizan ejercicio físico son quienes más lo recomiendan.

## Recomendaciones

### Recomendación grupo elaborador de la guía

En la persona con DM2 debe realizar AF, ejercicio y/o deporte según indicaciones médicas.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

Se recomienda realizar por lo menos 150 minutos por semana de AF aeróbica moderada (en forma acumulada mínimo de a 10 minutos). La tonificación muscular es necesaria para mejorar la glucemia y estado general de salud. Cuanto más se realice, mayores serán los beneficios.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

La prescripción del ejercicio en el paciente diabético es de competencia médica. Se deben evaluar condiciones metabólicas, repercusión macro y microvasculares, necesidad de supervisión por especialista durante la realización de ejercicio, así como de control de glucemia asociado a la sesión de ejercicio (en pacientes con insulino terapia).

### Recomendación grupo elaborador de la guía

La disminución del sedentarismo (especialmente tiempo sentado) es un factor de protección independiente a la realización de AF para la prevención y tratamiento de la DM2. La AF leve está indicada en toda persona y no requiere estudios especiales para comenzar. Para AF moderada e intensa se debe consultar al médico.

### Recomendación grupo elaborador de la guía

La AF debe acompañarse de cambios en el estilo de vida (plan de alimentación, cesación de consumo de tabaco, corrección de otros factores de riesgo cardiovascular).



## 19. ¿Cuál debe ser la frecuencia de consulta en los pacientes con DM2?

Las visitas se programarán en función del grado de control metabólico, la presencia de complicaciones, las necesidades del proceso educativo, las posibilidades del paciente y el tiempo de evolución de la diabetes.

Tras el diagnóstico, la frecuencia será cada dos semanas hasta ajustar el tratamiento y desarrollar el programa básico de educación. La insulinización requiere una alta frecuencia de consultas, pues es un importante determinante del éxito de la terapia

En pacientes en objetivo terapéutico se propone una consulta programada cada 3 o 4 meses (Tabla 18).

## 20. ¿Cómo realizar el control periódico en el paciente con DM2?

En pacientes estables, para valorar la existencia de complicaciones, debe realizarse anualmente una anamnesis, una exploración física completa y una determinación analítica. Cada seis meses a un año, debe realizarse una valoración de los objetivos de control y del plan terapéutico y adaptarlo si es preciso.

La periodicidad de las actividades a realizar con el paciente diabético se reseña en Tabla 18.

**Tabla 18. Periodicidad de las actividades en consulta (adaptada por el grupo elaborador de la guía)**

	VISITA INICIAL DIAGNÓSTICO	VISITAS CONTROL 3 A 4 MESES	SEMESTRAL	ANUAL
Peso/IMC	x	x	x	x
PA/ Frecuencia cardíaca (FC)	x	x	x	x
HbA1c <sup>1</sup>	x		x	x
Perfil lipídico <sup>1</sup>	x			x
Microalbuminuria <sup>2</sup>	x			x
Creatinina (plasma) <sup>2</sup>	x			x
Control oftalmológico <sup>3</sup>	x			x
Inspección de los pies	x	x		x
Exploración clínica de los pies (inspección, monofilamento o vibratoria y pulso pedio)	x			x
Electrocardiograma (ECG) <sup>4</sup>	x			x
Plan alimentario <sup>5</sup>	x	x	x	x
Actividad física	x	x	x	x
Cumplimiento farmacológico		x	x	x

	VISITA INICIAL DIAGNÓSTICO	VISITAS CONTROL 3 A 4 MESES	SEMESTRAL	ANUAL
Registros de automonitoreo		x	x	x
Investigar hipoglucemias		x	x	x
Intervenciones educativas <sup>5</sup>	x	x	x	x
Diagnóstico y clasificación DM	x			
Detección y valoración de complicaciones crónicas	x			x
Establecer/evaluar objetivos terapéuticos	x			x
Proponer plan terapéutico y de educación	x			x
Anamnesis de complicaciones	x	x	x	x
Cálculo de RCV	x			x
Consejo antitabaco	x	x	x	x
Vacuna antigripal	x			x
Vacuna antineumocócica <sup>6</sup>				
Control con odontólogo	x			x

1. Paciente estable, en objetivos terapéuticos.
2. Según recomendaciones de nefrólogos (ver pregunta 15 de esta GPC).
3. Según recomendaciones de oftalmólogos (ver pregunta 14 de esta GPC).
4. En caso de cardiopatía isquémica o trastornos del ritmo cardiaco.
5. De acuerdo a disponibilidad del sistema sanitario en la primera consulta.
6. No se recomienda la revacunación, excepto en el caso de personas mayores de 65 años de edad que recibieron la vacuna antes de esa edad. En esa situación la revacunación se debe administrar 5 años o más después de primera dosis y por única vez.

## 21. ¿Cuáles son las pautas de diagnóstico y tratamiento del pie diabético en el paciente con DM2?

**El Consenso Internacional de Pie Diabético, realizado en 1999, lo define como, “la infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos de las extremidades inferiores de los diabéticos, asociadas a las anomalías neurológicas y a grado variable de enfermedad vascular periférica”.**

El pie diabético es una de las complicaciones crónicas de la diabetes más serias, que aumenta con el incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus.

### Epidemiología

- Entre el 15% al 25% de los diabéticos presentarán una úlcera de pie en el curso de su vida.
- Entre el 14 y 24% de los diabéticos con úlceras requieren amputación.
- El 60% de las amputaciones no traumáticas en Uruguay son producidas por diabetes, siendo la primera causa de amputación.
- Es la primera causa de hospitalización en el paciente diabético
- Las úlceras y amputaciones de los MMII, son la mayor causa de morbilidad y discapacidad de los diabéticos, así como de costo funcional, emocional y económico.
- Los diabéticos amputados tienen una menor supervivencia.

El paciente con diagnóstico de pie diabético por lo general presenta DM2 de larga evolución con escasa reserva pancreática. Habitualmente también asocia múltiples repercusiones entre ellas compromiso renal lo que contraindica el uso de la mayoría de los antidiabéticos orales. Por todo esto los pacientes con pie diabético en su mayor parte requieren de insulino terapia para lograr un control metabólico adecuado. Es aconsejable que ante un paciente con una infección moderada a severa se utilice insulina.

### Etiopatogenia

La diabetes por diferentes mecanismos, determina alteraciones que llevan al pie diabético.

La neuropatía periférica motora, sensitiva y autonómica determina pérdida de la sensibilidad protectora de los pies, atrofia de los músculos intrínsecos del pie con trastornos funcionales y deformaciones secundarias, y alteraciones tróficas de la piel con sequedad, presencia de grietas y lesiones, que facilitan la infección.

La mayor extensión y severidad de la aterosclerosis en el paciente con diabetes, aumenta la frecuencia de arteriopatía obstructiva periférica con disminución de la perfusión de los tejidos e isquemia de grado variable.

La suma de estos factores, aumenta el riesgo de producción de lesiones, infección y amputación.

### Pie de riesgo

Se llama pie de riesgo, al pie del paciente diabético que tiene riesgo de infección y ulceración y por lo tanto de amputación (Tabla 19). La neuropatía, y/o enfermedad arterial obstructiva y/o alteraciones ortopédicas determina la presencia de pie de riesgo.

Lo factores asociados con la aparición de úlceras en el pie del diabético son:

- Antecedente de úlceras y /o amputaciones.
- Neuropatía periférica.
- Enfermedad vascular periférica.
- Factores biomecánicos (limitaciones articulares, deformaciones etc.)
- Infección.
- Lesiones de piel y uñas.
- Traumatismos (zapatos inadecuados, caminar descalzo, etc.)

Las características de los diabéticos con mayor riesgo son:

- DM de >10 años de evolución.
- Sexo masculino, tiene más riesgo de amputación.
- Mal control metabólico.
- Presencia de complicaciones crónicas.
- Dificultad en el autocuidado.
- Institucionalización.
- Dificultades económicas y de acceso al Sistema de Salud.
- Bajo nivel de educación.
- Negligencia.

**Tabla 19. Clasificación de Riesgo del Consenso 1999.**

Nivel de Riesgo	Definición	Seguimiento
0	Sin PNP1	Anualmente
1	Con PNP	Cada 6 meses
2	PNP + Deformidades y/o arteriopatía	Cada 3 meses
3	Antecedente de úlcera y/o amputación	Cada 1 mes

### **Examen Físico en la consulta:**

Paciente parado de frente y de espalda:

Buscar la presencia de deformaciones.

Antepié:

1. Dedos en garra.
2. Hallux Valgus.

Retropié:

1. Varo.
2. Valgo.
3. Pie en mecedora.

Paciente acostado en decúbito supino:

Búsqueda de neuropatía: La neuropatía diabética es de diagnóstico clínico. No se requiere la realización de estudio eléctrico. El diagnóstico se basa en la presencia de 2 de los siguientes criterios:

- a. síntomas (ardor, dolor punzante, calambres, adormecimiento, alodinia, o hiperalgesia) que aumentan en la noche y mejoran con la actividad física
- b. ausencia de sensibilidad al monofilamento (sensibilidad a la presión de 10g). Hipo o apalestesia. Se utiliza diapasón de 128hz (sensibilidad vibratoria en el primer metatarsiano). Se considera:
  - Normal: mayor o igual 9 segundos.
  - Hipopalestesia: entre 8 y 5 segundos.
  - Apalestesia: menor o igual a 4 segundos.
- c. Reflejos osteotendinosos rotuliano y aquiliano ausentes.

### **Valoración vascular:**

Palpación de pulsos pedios y tibiales posteriores.

### **Valoración dermatológica:**

- Úlceras.
- Espesor de almohadilla plantar.
- Hematomas.
- Grietas.
- Patología de uñas.
- Hiperqueratosis.
- Maceración interdigital.

## Educación de la persona con DM2:

Se deben realizar las siguientes recomendaciones:

1. Inspección diaria de los pies y calzados.
2. Higiene diaria con correcto secado interdigital.
3. Lubricación con crema hidratante neutra (lanolina, vaselina y agua; evitar en región interdigital).
4. Corte apropiado de las uñas, rectas, no se deben cortar los ángulos.
5. Calzado apropiado.
6. No caminar descalzo.
7. No utilizar bolsa de agua caliente ni calienta camas.
8. Utilizar medias de algodón o hilo sin costuras.
9. Tratamiento precoz de las lesiones no ulceradas; micosis, hiperqueratosis uñas cuidado de la piel, etc.
10. No fumar.

El zapato que debe usar un diabético con riesgo 1 o 2 de la clasificación debe tener:

- Caja alta, ancha y redonda.
- No tener costuras.
- Contrafuerte almohadillado.
- Suela de goma.

En casos de riesgo grado 3 (que ya tuvo heridas o amputaciones) el único zapato que puede usar es el calzado deportivo con las características mencionadas.

## Artropatía neuropática o pie de Charcot

La artropatía neuropática es un síndrome asociado con neuropatía, caracterizado por fragmentación y destrucción ósea y articular que puede llevar a severas deformidades e incluso a la amputación.

Fue descrita por Charcot en 1868, asociada con el tabes. Actualmente, la diabetes es la causa más frecuente de esta entidad, vinculada a la mayor sobrevivencia de estos pacientes con el descubrimiento de la insulina y el eficaz tratamiento de enfermedades asociadas.

Los pacientes afectados por esta enfermedad tienen una neuropatía sensitiva grave que frecuentemente es producida por la diabetes, pero que asociada a otros factores productores de neuropatía, como el alcoholismo, puede agravar aún más esta patología.

En el caso de la diabetes, la artropatía afecta primariamente el pie y el tobillo.

Desde el punto de vista clínico, para que se produzca un pie de Charcot deben coexistir: una neuropatía severa, asociada a una buena vascularización, en pie isquémico no hay Charcot.

El pie de Charcot pasa por 3 etapas (154, 155):

1. Destrucción, luxación y fracturas que se manifiesta clínicamente por tumefacción calor y rubor. Duración de 2 a 3 meses. (156)
2. Neoformación ósea, que trata de consolidar el hueso. Clínicamente desaparece rubor y disminuye el edema y el calor local. Esta etapa dura de 6 a 8 meses.
3. Consolidación. Si el pie estuvo correctamente inmovilizado durante las 2 etapas anteriores, se puede llegar a la consolidación, desapareciendo la tumefacción y principalmente el calor local que es el elemento que nos va a marcar la curación. (156)

### **¿Cómo se diagnostica y cuáles son los diagnósticos diferenciales más frecuentes? (157, 158)**

Lo importante es el diagnóstico precoz en la etapa 1 para tratarlo y evitar así grandes deformidades que pueden terminar en una amputación.

Dado que en el Charcot el pie se presenta rojo, tumefacto, y caliente simulando un flemón puede ser difícil diferenciarlo de una infección (159).

La clínica puede ser de utilidad para diferenciar Charcot de una infección:

- En el Charcot frecuentemente no hay herida que actúe como puerta de entrada
- Elevando el miembro 15 minutos, en casos de infección persiste el rubor y en el Charcot desaparece.

En el Charcot, en etapa 1, en el inicio, la radiología puede ser normal o pueden aparecer pequeñas alteraciones, como lisis o luxaciones mínimas por lo que no tiene mucho valor para el diagnóstico diferencial. (158)

La TAC o la RNM no muestran una imagen que permita diferenciar Charcot de infección en tanto ambas entidades presentan edema, colecciones líquidas (hematoma o pus) y destrucción ósea.

El centellograma utilizando leucocitos marcados con Indio (In111) probó tener mucha especificidad para el diagnóstico diferencial. Es un examen costoso, que no es accesible en nuestro país.

Ante la sospecha de un Charcot en etapa 1, para diferenciarlo de una infección, se recomienda realizar examen clínico, Rx, e indicar reposo hasta completar diagnóstico. Ante la duda se pueden indicar antibióticos.

La trombosis venosa profunda es otro diagnóstico diferencial, en cuyo caso se debe realizar un ecodoppler.



### ¿Cómo se trata?

Ante el planteo de artropatía de Charcot, el paciente debe ser referido a un grupo multidisciplinario de pie diabético donde pueda ser tratado adecuadamente. Se indica yeso de contacto total que se cambiará cada 15 días y luego Férula CROW. Este tratamiento durará de 8 a 12 meses.

### Mal perforante plantar

Es una herida en la planta del pie, producida por un hiperapoyo mantenido que aparece en un pie con falta de sensibilidad. (154, 159)

En general las heridas en pies neuropáticos están rodeadas de una hiperqueratosis muy intensa que puede determinar:

- Aumento del hiperapoyo.
- Cerrar la herida en falso creando cavidad cerrada que produce anaerobiosis.

### ¿Cómo se trata un mal perforante plantar? (157, 160)

- Resecando la hiperqueratosis.
- Tratando la infección.
- Yeso de contacto total: para eso es imprescindible 2 requisitos: tener buena vascularización con por lo menos un pulso distal presente y no estar infectado. En estos casos el yeso logra un cierre de las heridas mucho más rápido y seguro, permitiendo que el paciente, durante el tiempo que está con yeso, pueda apoyar y caminar (aunque poco) y no necesita internación.
- Plantillas con descargas: Si hay mala vascularización se debe recurrir a plantillas con descargas para evitar el aumento de presión en una zona.
- Calzado adecuado: calzado deportivo de buena calidad, con mecedora o balancín que puede llegar a disminuir la carga en la planta del pie en un 30%. Si agregamos a ello las plantillas se puede llegar a la curación del mal perforante. Tanto las plantillas como el calzado deportivo deben ser usadas durante todo el día. (161)

En el caso que la herida se haya cerrado con yeso de contacto total, también se indican plantillas y calzado deportivo para evitar que se produzca una recidiva.

### Infecciones en pie diabético

Al enfrentarse a un paciente diabético con un proceso inflamatorio de pie se deben responder cuatro preguntas básicas:

1. ¿El paciente presenta una infección y qué agentes etiológicos están involucrados?

2. ¿Cuál es la gravedad del paciente?
3. ¿Presenta compromiso óseo?
4. ¿Qué plan antibiótico se utilizara? ¿Por qué vía, dónde y cuánto tiempo?

### **¿El paciente presenta una infección y qué agentes etiológicos están involucrados?**

El diagnóstico de infección es clínico por lo que no se necesitan estudios paraclínicos para realizarlo.

Todos los expertos coinciden que la presencia de más de dos signos inflamatorios tiene buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infección. La presencia de supuración acompañado de rubor de más de 0.5 cm del borde de la herida, calor, tumefacción y dolor bastan para hacer diagnóstico de infección.

Se puede verificar una correlación entre la gravedad de la infección y los agentes etiológicos (Tabla 20).

No aportan beneficios los estudios superficiales (exudados) para evidenciar qué microorganismos están involucrados.

Los resultados de los estudios superficiales:

- a. Sobrevaloran el diagnóstico nosológico de infección. Un cultivo con desarrollo bacteriano no implica infección en curso. Sobre todo si son realizados sin clínica orientadora o de rutina.
- b. Sobrevaloran los patógenos y su resistencia. Se obtienen microorganismos colonizantes como Bacilos Gram Negativos (BGN) que presentan una resistencia a múltiples antibióticos y no se pueden erradicar. La cobertura de estos microorganismos implica el uso de antibióticos costosos sin resultados favorables.
- c. Inducen a una antibioticoterapia excesiva. La cobertura de estos colonizantes se logra con antibióticos de muy amplio espectro como los carbapenémicos.
- d. Generan conflictividad entre el médico y el paciente. Es difícil que el paciente comprenda que vamos a desestimar un estudio que fue solicitado y que a pesar de ser positivo, no debe ser tratado.

No deben realizarse estudios superficiales ni para diagnosticar infección, ni para buscar el agente etiológico ni para “controlar” heridas sin elementos de infección. Esta recomendación también se aplica a todo tipo de herida crónica.

**Tabla 20. Agentes etiológicos y gravedad de la infección.**

Gravedad	Microorganismos
<b>Grado 2 o leve</b>	Streptococcus agalactiae Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus sensibles a Meticilina
<b>Grado 3 o moderada</b>	Streptococcus pyogenes Streptococcus agalactiae Staphylococcus aureus Flora anaerobia
<b>Grado 4 o severa</b>	Streptococcus pyogenes Streptococcus agalactiae Staphylococcus aureus resistentes a Meticilina Bacilos Gram negativos no fermentadores Enterobacterias/Enterococo

### ¿Cuál es la gravedad del paciente?

Para determinar la gravedad del paciente debemos recurrir a las clasificaciones de infección de la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) o PEDIS y la clasificación del grupo internacional de trabajo en pie diabético (IWGDF). Para valorar la gravedad de la infección se deberá tomar en cuenta la extensión, la profundidad y las complicaciones existentes. (Tabla 21).

**Tabla 21: Clasificación de la gravedad en infecciones de pie diabético.**

	<b>GRADO 2<sup>1</sup> o LEVE<sup>2</sup></b>	<b>GRADO 3<sup>1</sup> o MODERADA<sup>2</sup></b>	<b>GRADO 4<sup>1</sup> o SEVERA<sup>2</sup></b>
Extensión	Celulitis menor a 2 cm	Celulitis mayor a 2 cm	N/A <sup>3</sup>
Profundidad	Superficial: • piel • celular • subcutáneo	Profundo: • musculo • tendones • hueso	N/A <sup>3</sup>
Complicaciones	Sin complicaciones.	Linfangitis Absceso Necrosis	Toxicidad sistémica. Labilidad metabólica. Isquemia crítica

1. PEDIS de IDSA

2. IWGDF

3. No aplicable

### ¿Presenta compromiso óseo?

Existen elementos clínicos, marcadores inflamatorios y estudios imagenológicos que han intentado responder esta interrogante. Tanto la sensibilidad como la especificidad son diferentes pero ninguno por si solo logra dar respuesta.

A pesar de esto hay algunas circunstancias que nos deben hacer pensar en compromiso óseo:

1. Clínica:
  - a. La evolución tórpida de una herida.
  - b. Hueso expuesto y palpable
2. Marcadores inflamatorios:
  - a. VES: mayor a 70 mm/h
  - b. PCR: mayor a 40 mg/dl
  - c. Procalcitonina: elevada
3. Imagenología: aparición de elementos de osteítis en la radiografía convencional (lisis, interrupción de la cortical, reacción perióstica. Osteoartritis: pinzamiento articular):
  - a. Son de aparición tardía.
  - b. Su aparición no indica mala evolución ni debe llevar a cambios en la antibioticoterapia.

Se recomienda realizar una radiografía simple al inicio del cuadro y otra a los 15 días de iniciado el tratamiento.

- 1) Si no existen elementos de compromiso óseo a los 15 días: suspender antibióticos.
- 2) Si hay elementos de compromiso óseo: continuar con el tratamiento antibiótico hasta completar 4 semanas.

La utilización de antibióticos adecuados y a altas dosis ha permitido que el hueso reciba concentraciones adecuadas de éstos pudiendo recuperar tejido óseo que habitualmente era resecaado. Solamente el hueso necrótico deberá ser resecaado porque el antibiótico no penetra y entorpece la recuperación del paciente.

Evolución:

Una infección profunda con buena evolución y granulando puede volverse tórpida y/o empeorar. En esos casos se recomienda realizar una radiografía simple de pie para evidenciar la presencia de secuestro. De confirmarse debe ser retirado con una pinza en el consultorio. Luego de retirado el secuestro, la herida cierra rápidamente. Con este procedimiento se evitan grandes resecciones que pueden llevar a amputaciones innecesarias.

La presencia de una osteítis en una infección en pie diabético antiguamente era sinónimo de amputación, pero desde la utilización de protocolos referenciados más adelante, el pronóstico ha mejorado notablemente.

**¿Qué plan antibiótico se utilizará? ¿Por qué vía, dónde y cuánto tiempo? (Tabla 22).**

Para poder realizar una terapia antibiótica adecuada se debe tener en cuenta algunos conceptos generales:

- Utilizar dosis elevadas de antimicrobianos debido a que las dosis habituales alcanzan concentraciones subóptimas en el sitio de infección.
- Utilizar antibióticos con actividad anaeróbica.
- Utilizar antibióticos con actividad sobre el biofilm (ej.: clindamicina, quinolonas, etc.).
- Las infecciones leves se asemejan a infecciones de piel y partes blandas.
- En infecciones moderadas utilizar combinaciones de antimicrobianos.
- Evitar el uso de clindamicina en monoterapia. Aún no se conoce el significado clínico de la resistencia inducible.
- Sulbactam más ampicilina tiene una efectividad superior que amoxicilina más ác. clavulánico en infecciones de pie diabético.

**Tabla 22. Tratamiento antimicrobiano.**

	<b>GRADO 2<sup>1</sup> o LEVE<sup>2</sup></b>	<b>GRADO 3<sup>1</sup> o MODERADA<sup>2</sup></b>	<b>GRADO 4<sup>1</sup> o SEVERA<sup>2</sup></b>
<b>Tratamiento</b>	Ambulatorio	Internación <sup>3</sup>	Cuidados intensivos
<b>Vía</b>	Oral	Intravenosa <sup>4</sup>	Intravenosa
<b>Duración</b>	10 días	Sin compromiso óseo: 14 días. Con compromiso óseo: 28 días <sup>5</sup>	4 a 6 semanas
<b>Opciones terapéuticas</b>	Cefradina 1 g c/8 hs	Ciprofloxacina 400 mg c/8 hs. más Clindamicina 600 mg c/8 hs.	Amplia cobertura para Bacilos Gram negativos, anaerobios y eventualmente SAMAR <sup>6</sup>
	Sulbactam/ampicilina 750 mg c/8 hs	Ciprofloxacina 400 mg c/8 hs más Sulbactam/Ampicilina 3.0 g c/8hs	
	Ciprofloxacina 500 mg c/8hs	Moxifloxacina 400 mg día	

1. PEDIS de IDSA.

2. IWGDF.

3. Puede ser convencional o domiciliaria.

4. Por lo menos al inicio.

5. Definido por una Rx de pie a los 14 días (ver texto).

6. SAMAR: Staphylococcus aureus meticilino aminoglicósido resistente.

## 22. ¿Cuáles son los criterios de derivación a consulta especializada en los pacientes con DM2?

**La derivación a consulta con otros niveles de atención debe preservar la continuidad de la atención y el contacto continuo del médico tratante, con el paciente diabético y con el equipo especializado.**

En líneas generales podemos establecer los siguientes criterios:

### **Diabetología / Endocrinología**

- DM2 que no logra las metas glucémicas, que requiere intensificación del tratamiento con insulina o ADO.
- DM2 con complicaciones agudas y crónicas.
- Sospecha de diabetes secundaria (causa genética, enfermedades del páncreas exocrino y endocrinopatías).
- Embarazo.
- Pacientes con posible DM 1 en el momento del diagnóstico.

### **Nefrología**

- Microalbuminuria: orina 24 hs,(30 a 299 mg en 24hs) o albuminuria/creatininuria (30 a 299 mg/g).
- Macroalbuminuria: orina 24hs. (>300 mg en 24hs) o albuminuria/creatininuria (>300 mg/g).
- FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Equipo de pie diabético.**

- De acuerdo a evaluación de pie de riesgo.

### **Cardiología**

- De acuerdo al RCVG de cada paciente.

### **Oftalmología**

- Al inicio del diagnóstico y anualmente de no presentar alterciones en control. (Referirse a pregunta nro. 15).

### **Psicólogo y/o Psiquiatra**

- Si presenta síntomas depresivos de difícil resolución, por ser una enfermedad crónica muy asociada a depresión.
- Para apoyo durante la enfermedad por ser enfermedad crónica cuya evolución depende del empoderamiento del paciente con su tratamiento.

### **Urgencias hospitalarias**

- Clínica sugestiva de coma hiperglucémico–hiperosmolar o de cetoacidosis diabética.

- Hipoglucemia grave, o coma hipoglucémico, sobre todo si es secundario a tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas).
- Hiperglucemia grave que necesite tratamiento inicial con insulina y que en atención primaria no pueda realizarse.
- Agudizaciones de complicaciones crónicas como insuficiencia renal o cardiopatía isquémico hipertensiva.

## 23. ¿Cómo se asocia la diabetes mellitus con la enfermedad periodontal?

Las enfermedades periodontales representan un conjunto de patologías que afectan la encía y los tejidos de soporte dentario. Son de naturaleza infecciosa, inflamatoria, poligénica y multifactorial. (162)

La Academia Americana de Periodoncia clasifica:

1. Afecciones conocidas como enfermedades gingivales, mayoritariamente asociadas a un biofilm bacteriano inespecífico (ex gingivitis) donde solo se encuentran afectados los tejidos gingivales.
2. Cuadros patológicos conocidos como periodontitis. Sus principales signos son: bolsa patológica, pérdida de hueso alveolar y ligamento periodontal, movilidad dentaria, exposición de raíces dentarias.

Las periodontitis generan secuelas permanentes, fuertemente asociadas a un biofilm bacteriano específico, altamente virulento y donde la respuesta del organismo se encuentra condicionada por diversos factores de riesgo (consumo de tabaco, edad, genética, diabetes mellitus). (163)

En nuestro país aproximadamente el 30% de los habitantes presenta formas moderadas y severas de periodontitis, asociadas con la edad, el consumo de tabaco y el nivel socio-económico (164)

La asociación entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal es inequívoca (165, 166). Es así que Harald Løe en 1993(167) propone que la enfermedad periodontal sea considerada una complicación más de la diabetes mellitus.

Dos meta-análisis a partir de estudios observacionales han sido desarrollados hasta el momento. Uno de ellos analizó poblaciones de diabéticos (tipo 1 y 2) y no diabéticos (168) y se observó que los primeros tuvieron peor higiene oral, más inflamación gingival y periodontitis más severa. El otro meta-análisis concluyó que los diabéticos tipo 2 presentaron más pérdida de inserción dentaria y más bolsa patológica (169).

Tres estudios longitudinales por otra parte, examinaron poblaciones de diverso origen racial en períodos de seguimiento entre 2 a 4 años confirmando los hallazgos previos (170, 171).

Las causas que explican un estado periodontal más deficiente en los diabéticos tipo 2, derivan de la acumulación de productos finales de glucosilación avanzada en los tejidos periodontales. Estos producen una cascada de reacciones inflamatorias mediadas por IL-1, IL-6, RANK/OPG, FNT- $\alpha$  y proteína C-reactiva que aumentan el daño tisular y alteran la homeostasis del hueso alveolar como respuesta a la infección microbiana (11 - 12). Así mismo, están afectados los procesos de cicatrización y reparación debido a la síntesis de especies oxígeno reactivas, FNT- $\alpha$  y productos finales de glucosilación avanzada. Éstos in-



hiben la producción de colágeno por osteoblastos o fibroblastos, promueven la inflamación local y sistémica y aumentan la apoptosis de células afectadas por la inflamación local. (172)

El mal control metabólico, medido por el valor de HbA1c, influye en el desarrollo y severidad de la enfermedad periodontal. Se observó en el estudio NAHNES III, en una muestra de 430 individuos  $\geq 45$  años que el pobre control metabólico (HbA1c  $> 9\%$ ) representó un OR de 2.90 (IC.: 1.40–6.03) al ser comparado con los no diabéticos, para desarrollar periodontitis severa, en un modelo ajustado para diversas variables. (173)

### **23.1 ¿La enfermedad periodontal puede condicionar el control metabólico de la glucemia medido a través de la hemoglobina glucosilada?**

Taylor y col. en 1998 al comparar pacientes con periodontitis severa en un lapso de 2 años, hallaron un riesgo 6 veces mayor de tener valores inadecuados de hemoglobina glucosilada. (174)

Dos estudios longitudinales permitieron apreciar que las personas que presentan periodontitis fundamentalmente de tipo severa tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones relacionados con la diabetes mellitus (nefropatías, infarto cardiovascular). Esto fue considerado a partir de poblaciones diversas y siendo controlados posibles factores de confusión como edad, sexo, consumo de tabaco, obesidad. (175, 176)

Los resultados de estas líneas de investigación son sumariados en una reciente revisión sistemática, donde se concluye que quienes tienen peor salud periodontal tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones y peor control de la glucemia. (178)

### **23.2 ¿En qué consiste el tratamiento periodontal?**

El tratamiento periodontal consiste en la selección racional y ordenada de maniobras y terapias clínicas que permiten controlar la inflamación periodontal y corregir las afecciones que la causan o perpetúan, requiriendo un orden cronológico donde una terapia es preparativa de la siguiente. Tiene por objetivo preservar piezas dentarias y/o implantes devolviendo la salud periodontal e integral al paciente, procurando el posterior mantenimiento de la salud y estética. (179)

La primera etapa del tratamiento consiste en controlar la causa de la enfermedad, donde a través del control del biofilm bacteriano y de la flora potencialmente patógena se busca regular la respuesta inmuno-inflamatoria. Incluye extracciones de dientes con pronóstico desfavorable, información y motivación, enseñanza de higiene oral, eliminación de sarro supragingival y profilaxis microbiana, raspado y alisado y reevaluación. El raspado y alisado (tratamiento pe-

riodontal no quirúrgico) es la técnica gingivoperiodontal inductiva que permite la eliminación del biofilm y sarro subgingival, dejando una superficie dentaria limpia, lisa y pulida, reparando los tejidos dañados. (180)

¿El tratamiento de la enfermedad periodontal genera una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada?

Dos meta-análisis evaluaron específicamente el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico (sin terapia antimicrobiana adjunta) sobre diabéticos tipo 2 considerando únicamente ensayos clínicos controlados aleatorizados. Sgolas-tra y col., en 2012, demostraron una reducción de 0,65% (0,43% – 0,88%,  $p < 0,05$ ) en los niveles de hemoglobina glucosilada. Así mismo para los autores no hubo evidencia ni de heterogeneidad ni de sesgo de publicación. (181)

En el 2015, un grupo de investigadores participantes de Colaboración Cochrane desarrollaron el meta-análisis más actual y exhaustivo hasta el momento. A partir de 8 estudios incluidos con 447 pacientes entre el grupo test y el grupo control reportaron una reducción de hemoglobina glucosilada de 0.41% [0.73% – 0.08%]  $p=0,013$ . En este último caso si fue reportada heterogeneidad dentro los estudios primarios. (182) En ambos casos se debe precisar que dichos resultados se obtuvieron hasta los 3 meses.

## Recomendaciones

### A

Existe una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada por medio del tratamiento periodontal no quirúrgico.

## Bibliografía

1. Aguilar Salinas CA, Gómez Diaz RA, Gomez Perez FJ. Diabetes en Mexico: Principales retos y posibles soluciones. *Rev ALAD* 2011;19:146-161.
2. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Disponible en [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy)
3. María Eugenia Esandi, Mario De Luca, Evelina Chapman, Norberto Schapochnik, Ricardo Bernztein. Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de Salud de la Nación Argentina Academia Nacional De Medicina, Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Buenos Aires, Argentina, 2007.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
5. Clinical practice guideline for type 2 diabetes. 2008 Jul 1 (reaffirmed 2013 Jun). NGC:009014. Basque Office for Health Technology Assessment, Osteba - State/Local Government Agency [Non-U.S.]; GuíaSalud - National Government Agency [Non-U.S.]; Ministry of Health (Spain) - National Government Agency [Non-U.S.].
6. Guía ALAD sobre el Diagnostico, Control y Tratamiento sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. Edición 2013. Revista ALAD, Asociación Latinoamericana de Diabetes.
7. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26(1):61-9.
8. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study 17. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1585-90.
9. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
10. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs 50. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
11. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320-3.
12. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006;355(3):241-50.
13. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790-7.
14. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-9.
15. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl

- PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care*. 1995;18(6):747-53.
16. Meisinger C, Doring A, Thorand B, Heier M, Lowel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):483-9.
  17. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes*. 1995;44(5):506-12.
  18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.
  19. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
  20. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(3):183-94.
  21. Hypertension. Management of Hypertension in adults in primary care. Clinical Guideline 18. National Institute for Clinical Excellence. 2004;Clinical Guideline 18.
  22. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
  23. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286(16):1945-8.
  24. Lu Qi, Frank B. Hu and Gang Hu Genes, Environment, and Interactions in Prevention of Type 2 Diabetes: A Focus on Physical Activity and Lifestyle Changes
  25. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294318/> Páginas 569–577.
  26. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ*. 1998;317(7155):371-5.
  27. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1236-9.
  28. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
  29. Mayer B, Davidson and Richard A. Kahn Charles R. Drew University (M.B.D.), A Reappraisal of Prediabetes *J Clin Endocrinol Metab*, July 2016, 101(7):2628–2635.
  30. Yi Huang, Xiaoyan Cai, Peisong Chen, Weiyi Mai, Hongfeng Tang, Yuli Huang & Yunzhao Hu. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. *Annals of Medicine*, 2014.
  31. Colagiuri S, Hussain Z, Zimmet P, Cameron A, Shaw J. Screening for type

- 2 diabetes and impaired glucose metabolism: the Australian experience. *Diabetes Care*. 2004;27(2):367-71.
32. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1619-25.
  33. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1770-3.
  34. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-400.
  35. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):212-4.
  36. Feig DS, Palda VA, Lipscombe L. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications: updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2005;172(2):177-80.
  37. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007;11(17):1-144.
  38. Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2007;39(Supl 3):15-26.
  39. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S11-S14.
  40. Kruijshoop M, Feskens EJM, Blaak EE, de Bruin TWA. Validation of capillary glucose measurements to detect glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus in the general population. *Clinica Chimica Acta*. 2004;341(1-2):33-40.
  41. Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Mai K, Christiansen JS. The comparison of venous plasma glucose and whole blood capillary glucose in diagnoses of Type 2 diabetes: a population-based screening study. *Diabet Med*. 2005;22(9):1173-7.
  42. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, 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(7258):405-12.
  43. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
  44. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
  45. Allemann S, Houriet C, Diem P et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with

- type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2903–2913.
46. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005060.
  47. Farmer AJ, Perera R, Ward A et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *Br Med J* 2012;344:e486.
  48. Stephens JW, Carman JE, Brooks CJ et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:262–267.
  49. Chidum E, Agbai D, Fidelis O et al. Self-monitoring of blood glucose improved glycaemic control and 10-year coronary heart disease risk profile of type 2 diabetic patients. *Chin Med J* 2011;124:166–171.
  50. Allemann S, Houriet C, Diem P et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2903–2913.
  51. Schnell O, Alawi H, Battelino T et al. Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: A European perspective and expert recommendations. *Diabetes Technol Ther* 2011 Sep;13:959–65.
  52. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC, National Academies Press, 2002.
  53. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
  54. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386–99.
  55. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287(3):360–72.
  56. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(2):128–33.
  57. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2361–4.
  58. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
  59. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997;103(6):491–7.
  60. Saenz CA, Fernandez E, I, Mataix SA, Ausejo SM, Roque M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria*. 2005;36(4):183–91.

61. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002967.
62. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
63. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206
64. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la DM 2. Actualización 2004. *Medicina Clínica.* 2004;123(5):187-97.
65. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD004654.
66. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(1):154-63.
67. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006060
68. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-8.
69. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure: A teleoanalysis. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2148-53.
70. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro-vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
71. Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D., Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D., Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B., for the TECOS Study Group\*Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242 July 16, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
72. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
73. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study

- Group. *Diabetes Care*. 1998;21(1):87-92.
74. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006060.
75. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2): CD004654.
76. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
77. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8.
78. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-45
79. Rizo EC, Ntzani EE, Papanas N et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;[Epub ahead of print].
80. Cook MN, Girman CJ, Stein PP et al. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
81. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003;52:19-23.
82. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-767.
83. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005613.
84. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13:S53.S64.
85. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003418.
86. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004;53(5):393-9.
87. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebocontrolled trial. *Diabet Med*. 2005;22(5):634-40.
88. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed Insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(2):254-9



89. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(1):39–48
90. Tsai ST, Pathan F, Ji L et al. First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia. *J Diabetes* 2011;3:208–216.
91. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Longacting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613.
92. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004;8(45):iii, 1–iii, 57.
93. [DRAFT] Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: meta-analyses of clinical outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
94. Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1136–1141. 9.27 Philis-Tsimikas A, harpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with nph insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569–81.
95. Swinnen SG, Devries JH. Contact frequency determines outcome of basal insulin initiation trials in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2324–2327.
96. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. World Health Organization, Geneva, 1998.
97. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990;7:228–233.
98. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–76
99. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575.
100. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Pract* 2011;93:243–247.
101. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.
102. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142–148.

103. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
104. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
105. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
106. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
107. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-2306.
108. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b4531.
109. Halvorsen s, andreotti f, ten berg jm, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the european society of cardiology working group on thrombosis. *J am coll cardiol.* 2014;64(3):319-327. Doi:10.1016/j.jacc.2014.03.049.) ADA 2016 Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S1-S2
110. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-e87.
111. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
112. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567909>. Accessed April 26, 2016.
113. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA et al. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:48.
114. American Diabetes Association. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. January 2016 Volume 39, Supplement 1.
115. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., et al for the IMPROVE-IT Investigators\* *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397 June 18, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
116. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.

- N Engl J Med 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
117. Alberico L. Catapano\* (Chairperson) (Italy), Ian Graham\* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Zeljko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglu (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).
  118. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management. National Institute for Clinical Excellence; 2015.
  119. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la DM 2. Actualización 2004. Medicina Clínica. 2004;123(5):187-97.
  120. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2): CD004654.
  121. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013;66(10):880.e1-880.e64. Disponible en [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)
  122. 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(17):1575-1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
  123. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123(24):2799-2810, 9 p following 810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
  124. Ermdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. JAMA. 2015;313(6):603. doi:10.1001/jama.2014.18574.
  125. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment ( HOT ) randomised trial. 1998;351:1755-1762.
  126. Paromita King, Ian Peacock & Richard Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov; 48 (5): 643-648. doi: 10.1046 / j.1365-2125.1999.00092.x
  127. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303.

128. David S. Wald, Malcolm Law, Joan K. Morris, Jonathan P. Bestwick, Nicholas J. Wald. The American Journal of Medicine 2009;122: 290.
129. IDNT y REENAL Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.)
130. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9502):2026-2033. doi:10.1016/S0140-6736(05)67814-2.
131. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9200):253-259.
132. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360-1369.
133. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-532.
134. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
135. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-243.
136. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-785
137. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline F. Management of type 2 diabetes. Renal disease-prevention and early management. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002
138. Fondo Nacional de Recursos. Sociedad Uruguaya de Nefrología. Ministerio de Salud Pública. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Uruguay. Setiembre 2013. Disponible en [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)
139. NICE. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. Technology appraisal 60. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
140. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213.
141. Ramadasa A, Queka KF, Chana CKY

- et al. Web-based interventions for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review of recent evidence. *Int J Med Inform* 2011;80:389–405.
143. I-Min Lee, Eric J Shiroma, Felipe Lobelo et al. Effect of physical inactivity on major non communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 2012.
  144. Organización Mundial de la Salud (2011). Physical inactivity: a global public health problem. Geneva: World Health Organization.
  145. American College of Sports medicine and American Diabetes Association: Stand Position. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*, DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181eeb61c, 2010.
  146. Church TS, Blair SN, Cocreham S et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010;304(20):2253–62.
  147. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with A1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790–1799.
  148. Organización Mundial de la Salud (2011). Physical inactivity: a global public health problem. Geneva: World Health Organization.
  149. American College of Sports Medicine (2011). ACSM’s Complete Guide to Fitness and Health. Physical Activity and Nutrition guidelines for every age. Indianapolis: Human Kinetics.
  150. Hamilton MT, Healy GN, Dunstan DW, Zderic TW. & Owen N. (2008). Too Little Exercise and Too Much Sitting: Inactivity Physiology and the Need for New Recommendations on Sedentary Behavior. *Curr Cardiovasc Risk Rep*; 2 (4), 292–298.
  151. Owen N, Healy GN, Matthews CE. & Dunstan DW. (2010). Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev*, 38, 105–13
  152. Van der Ploeg HP, MAppStats TC, Korda RJ, Banks E & Bauman AE. (2012) Sitting Time and All-Cause Mortality Risk in 222 497 Australian Adults. *Arch intern Med*, 172 (6), 494–500.
  153. American College of Sports Medicine: Position Stand. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. 2011.
  154. Eichenholtz S. Charcot Joints. Springfield (IL); Charles C. Thomas; 1966
  155. Michael S. Pinzur, Current Concepts Review: Charcot Arthropathy of the Foot and Ankle *FOOT & ANKLE INTERNATIONAL*. 2007.0952.
  156. Jeffcoate WJ, Game FL, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet* 2005; 366: 2058–2081.
  157. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-arthropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl 1): S62–S65
  158. Kimberlee B. Hobizal, DPM2, and Bedda Rosario, PhD4 Dane K. Wukich, MD1,2, Katherine M. Raspovic, DPM3, Radiographic Analysis of Diabetic Midfoot Charcot Neuroarthropathy With and Without Midfoot Ulceration

- Foot & Ankle International® 2014, Vol. 35(11) 1108–1115.
159. A Delcourt, D Huglo, T Prangeres, H. Bentiche, F Devemy, D Tsirotsikoulou, M Lepeut, P. Fontaine, M Steinling. Comparison between Leukoscan® (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab.* 2005 Apr; 31(2):125–133.
  160. Wesley P. C. Bevan, MBChB, FRACS; Matthew P. W. Tomlinson, MBChB, FRACS Auckland, New Zealand Radiographic Measures as a Predictor of Ulcer Formation in Diabetic Charcot Midfoot FOOT & ANKLE INTERNATIONAL.2008.0568
  161. Benjamin Lipsky. Infectious problems on the foot in diabetic patients. John H. Bowker, Michael Pfeifer, eds. Levin and O'Neal's The Diabetic Foot 6th edition, Mosby: 2001 pp 467–480.
  162. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.* 1999;70:457–70.
  163. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1999 Dec;4(1):1–6.
  164. Lorenzo S, Alvarez R, Andrade E, Piccardio V, Francia A, Massa F, et al. Periodontal conditions and associated factors among adults and the elderly: findings from the first National Oral Health Survey in Uruguay. *Cad Saúde Pública.* 2015;31(11):2425–36.
  165. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1996 Nov;1(1):1–36.
  166. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62:59–94.
  167. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993 Jan;16(1):329–34.
  168. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: A meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006;20:59–68.
  169. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:107–27.
  170. Nelson RC, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990 Aug;13(8):836–40.
  171. Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010 Jun;37(6):501–9.
  172. Litonjua LA, Andreana S, Bush PJ, Tobias TS, Cohen RE. Wedged cervical lesions produced by toothbrushing. *Am J Dent.* 2004 Aug;17(4):237–40.
  173. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1998 Jul;3(1):13–9.
  174. Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2008;13:1227–39.
  175. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe

- periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002 Jun;30(3):182–92.
176. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1085–93.
  177. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):27–32.
  178. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):306–11.
  179. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 1:S135–52.
  180. Carranza F. *Periodontología Clínica.* In: 11th ed. 2014.
  181. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2010;CD004714.
  182. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):958–73.
  183. NICE. *Clinical Guideline, Type 2 diabetes in adults: management.* London: National Institute for Clinical Excellence; Diciembre 2015.
  184. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y tratamiento de los Estadios 1–5 de la Enfermedad Renal Crónica.* 2012, *Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica* 2013.
  185. Estados Unidos y Méjico Reporte anual del Registro Americano accesible en: [https://www.usrds.org/2015/download/vol1\\_01\\_General\\_Pop\\_15.pdf](https://www.usrds.org/2015/download/vol1_01_General_Pop_15.pdf).
  186. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB SO *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):534
  187. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E SO *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):269



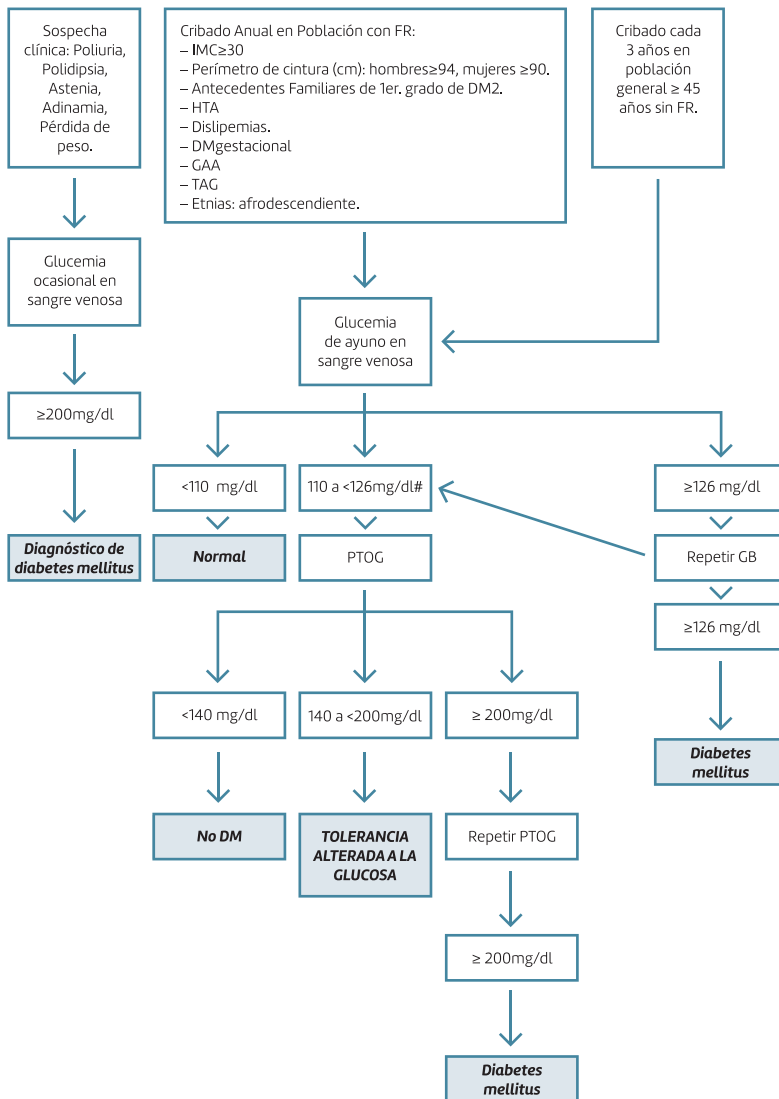




# Anexos

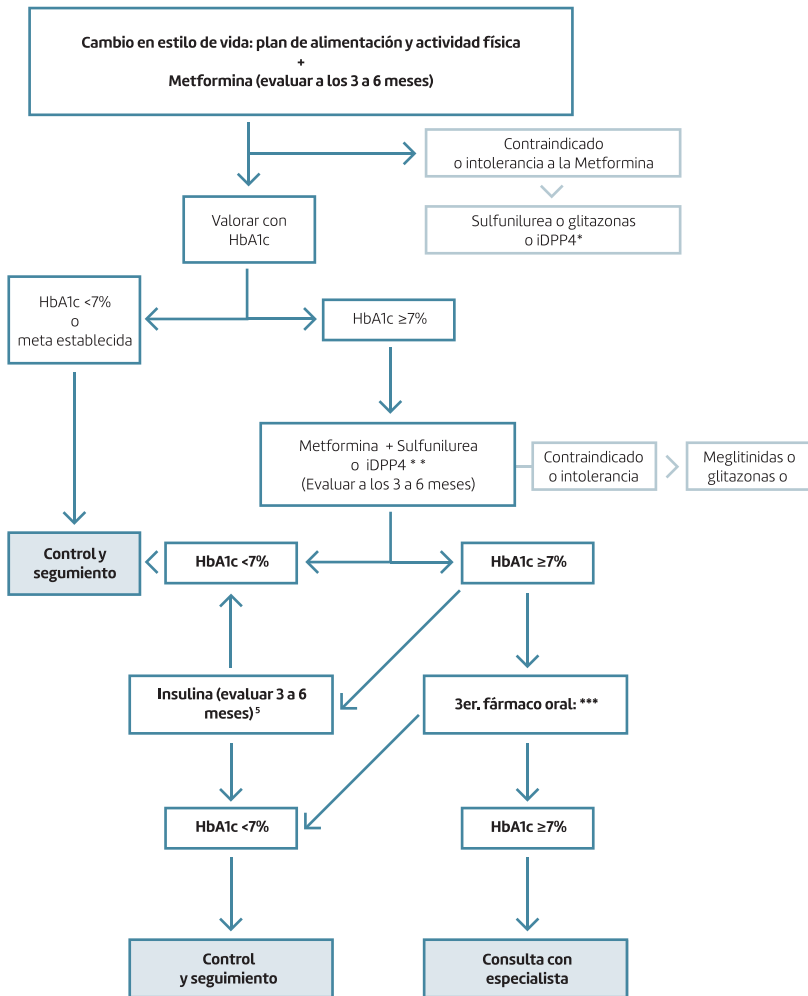


## Anexo 1: Algoritmo diagnóstico.



# En pacientes con múltiples factores de riesgo de desarrollar DM2, podría considerarse el valor  $\geq 100$  mg/dl como punto de corte.

## Anexo 2: Algoritmo de tratamiento en el paciente clínicamente estable.

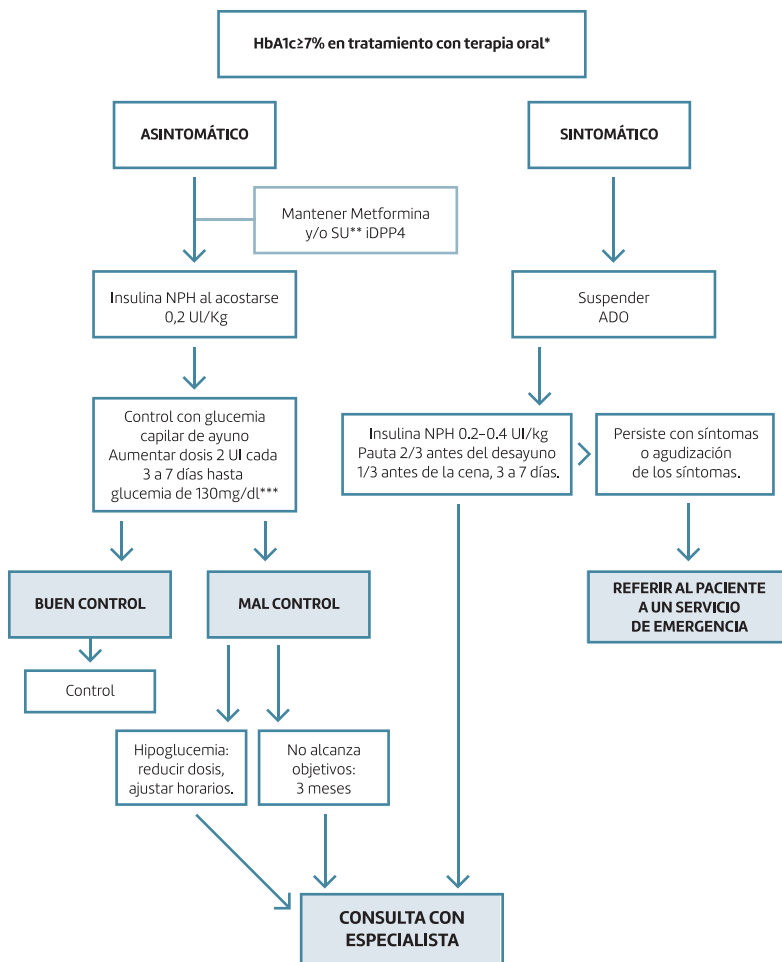


\* Los iDPP4 pueden ser considerados en aquellos pacientes con contraindicación a la metformina, sulfonilureas o glitazonas.

\*\* Su costo elevado condicionan su uso.

\*\*\* Se aconseja consulta con especialista.

### Anexo 3: Algoritmo de insulinización.



La frecuencia de contacto con el paciente debe ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia.

\* El valor de HbA1c es orientativo y la pauta de insulina debe ser individualizada en función del riesgo cardiovascular, edad, comorbilidad, evolución de la enfermedad, estilo de vida y preferencias del paciente.

\*\* Descender dosis de SU por riesgo de hipoglucemia.

\*\*\* De acuerdo a edad, comorbilidades y expectativa de vida del paciente.

## Anexo 4: Tablas de niveles de evidencia y grados de recomendación

### Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

#### Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. OSTEBA N° 2006/08

Niveles de Evidencia	
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

## Buena práctica clínica

Recomendación grupo elaborador de la guía	Práctica recomendada basada en experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
---	---

### Niveles de evidencia y grados de recomendación de OXFORD. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. OSTEBA N° 2006/08

Niveles de evidencia	Tipo de evidencia
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de <b>nivel 1</b>
Ib	Estudios de <b>nivel 1</b>
II	Estudios de <b>nivel 2</b> Revisión sistemática de estudios de <b>nivel 2</b>
III	Estudios de <b>nivel 3</b> Revisión sistemática de estudios de <b>nivel 3</b>
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita
Estudios de Nivel 1	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro») válida.</li> <li>• Espectro adecuado de pacientes</li> </ul>
Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba)</li> <li>• Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba a evaluar forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba a evaluar influye en la realización del patrón oro)</li> <li>• Comparación no enmascarada</li> <li>• Estudios casos control</li> </ul>
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

**Clasificación de los niveles de evidencia empleada en la Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento sobre la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia. Edición 2013. Revista ALAD, Asociación Latinoamericana de Diabetes.**

Niveles de Evidencia	Tipo de Estudio
1	ECC correctamente aleatorizado con un control explícito del error alfa y un poder suficiente. Meta-análisis de buena calidad
2	ECC correctamente aleatorizado pero sin un control explícito del error alfa y/o no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención. Análisis de subgrupo o poshoc de ECC que no alcanza un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención. Revisión sistemática Informe del comité de experto con metodología explícita
3	ECC sin una correcta aleatorización Estudios de cohorte
4	Series de antes y después Estudios con cohorte histórica Estudios de caso- control Otros series de caso, informes de casos, opinión de expertos, etc.



**Clasificación de los grados de recomendación empleada en la Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento sobre la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia. Edición 2013. Revista ALAD, Asociación Latinoamericana de Diabetes.**

Grados de recomendación	Niveles de evidencia sobre la cual se basa	Significado con relación a la intervención
AA	Al menos una evidencia de nivel 1 con un desenlace clínicamente significativo	Hay evidencia óptima para recomendarla
A	Al menos una evidencia de nivel 1	Hay buena evidencia para recomendarla
B	Evidencia de nivel 2. La revisión sistemática debe ser sometida a la aprobación del grupo de consenso	Hay evidencia aceptable para recomendarla
C	Evidencia de nivel 3 o 4. Debe ser sometido a la aprobación de consenso	Después de analizar las evidencias disponible con relación a posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención
Aceptada por consenso general	<p>Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda.</p> <p>Ó</p> <p>El efecto benéfico de la intervención no puede ser probado en ensayos clínicos aleatorizados (por ejemplo cesación del tabaco), pero el grupo considera por consenso que la intervención es favorable y la recomienda</p>	

**Niveles de evidencia utilizados en la Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial.**

<b>Nivel de evidencia A</b>	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
<b>Nivel de evidencia B</b>	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
<b>Nivel de evidencia C</b>	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

**Clases de recomendación utilizados en la Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial.**

<b>Clases de recomendación</b>	<b>Definición</b>	<b>Denominación propuesta</b>
<b>Clase I</b>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/ está indicado
<b>Clase II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
<b>Clase IIa</b>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
<b>Clase IIb</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
<b>Clase III</b>	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

## Glosario

**Cochane Library:** base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

**Ensayo clínico aleatorizado:** es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

**Estudio de cohorte:** consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

**Estudio de casos-control:** estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control). La relación entre uno o varios factores (por ejemplo el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

**Embbase:** base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

**Especificidad:** es la proporción (o el porcentaje) de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo. Es decir, la proporción de verdaderos negativos.

**Glucemia basal alterada (GBA):** es el estadio utilizado para definir la glucemia basal que se encuentra entre la glucemia normal y la diabetes. Se define entre los márgenes de 110–125 mg/dl según OMS/ FID (entre 100–125 mg/dl según la ADA).

**Intervalo de confianza:** es el intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de «intervalo de confianza al 95%» (o «límites de confianza al 95%»). Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% los casos.

**Intolerancia a la glucosa (IG):** Es el estadio definido por la glucemia plasmática en sangre venosa a las dos horas tras el test de tolerancia a la glucosa de 75 g que se encuentra entre 140 mg/dl y 200 mg/dl.

**Medline:** base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU.

**Metaanálisis:** es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

**NICE:** forma parte del NHS (National Health Service británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

**NNT/NNH:** es una medida de la eficacia de un tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar (NNT) con un tratamiento específico para producir, o evitar,

un evento adicional. Del mismo modo se define número necesario para perjudicar o «number needed to harm» (NNH) para evaluar efectos indeseables.

**Odds Ratio (OR):** es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p. e. dejar de fumar).

**Regla de Predicción Clínica:** es una herramienta clínica que cuantifica la contribución individual de varios componentes de la historia clínica, exploración física, y resultados de laboratorio u otras variables sobre el diagnóstico, el pronóstico o la respuesta más probable un tratamiento en un paciente concreto.

**Revisión sistemática (RS):** es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios pre-determinados. Puede incluir o no el metaanálisis.

**Riesgo Relativo (RR):** el cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

**SIGN:** agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

## Abreviaturas

- AAS: ácido acetilsalicílico
- ACCORD: action to control cardiovascular risk in diabetes
- ADA: american diabetes association
- ADO: antidiabéticos orales
- AGREE: appraisal of guidelines research & evaluation
- ALAD: asociación latinoamericana de diabetes.
- AVC: accidente vascular encefálico
- CP-: coeficiente de probabilidad negativo
- CP+: coeficiente de probabilidad
- CTEV: cambio terapéutico de estilo de vida
- CV: cardiovascular
- DM: diabetes mellitus
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- DPP4: dipeptidil peptidasa 4
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado
- ECV: enfermedad cardiovascular
- FINE: first basal insulin evaluation
- GABA: guía alimentaria basada en alimentos
- GBP: glicemia basal plasmática
- GPC: guía de práctica clínica
- HbA1c: hemoglobina glucosilada
- HTA: hipertensión arterial
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IC: índice de confianza
- IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- IG: intolerancia a la glucosa
- IMC: índice de masa corporal
- IRMA: anomalías microvasculares intraretinianas.
- NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
- NNT: number needed to treat
- OR: odd ratio
- PA: presión arterial
- PAD: presión arterial diastólica
- PAS: presión arterial sistólica
- PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa
- RD: retinopatía diabética
- RCVG: riesgo cardiovascular global
- RR: riesgo relativo
- RS: revisión sistemática
- TAV: tejido adiposo visceral

TG: triglicéridos

UKPDS: The UK Prospective Diabetes Study

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo