

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

San Martín de Porres, 30 de julio de 2018

Visto, el Exp. N°17425-2018, con el Informe N°019-2018-DME/HCH, del Departamento de Medicina, sobre la aprobación de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 del Servicio de Endocrinología Unidad de Diabetes del Hospital Cayetano Heredia;

CONSIDERANDO:

Que, mediante el Título Preliminar de la Ley N°26842, Ley General de Salud establece que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo. La protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, mediante Resolución Ministerial N°850-2016-MINSA del 28 de octubre del 2016 se aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", la cual establece disposiciones relacionadas con los procesos de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud. Estableciendo que las Guías Técnicas son Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Las mismas que pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario; cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC);

Que, mediante Resolución Ministerial N°302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica N°117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, mediante Resolución Ministerial N°414-2015-MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, la misma, que tiene la finalidad de contribuir a la mejorar de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;



Que, estando a lo solicitado por el Jefe del Departamento de Medicina, con el Informe Técnico de la Oficina de Gestión de la Calidad y lo opinado por la Asesoría Jurídica en el Informe N°623-2018-OAJ/HCH;

Con visto de las Jefaturas de las Oficinas de Gestión de Calidad, Asesoría Jurídica y el Departamento de Medicina;

De conformidad, con lo dispuesto en el TUO de la Ley del Procedimiento Administrativo General N°27444 y las facultades previstas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Cayetano Heredia aprobado por Resolución Ministerial N°216-2007/MINSA, y;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la "Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 del Servicio de Endocrinología Unidad de Diabetes del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, la cual tendrá una vigencia de tres (3) años, la cual se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- ENCARGAR al Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, adopte las acciones administrativas para el cumplimiento y aplicación de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 del Servicio de Endocrinología Unidad de Diabetes del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia

Artículo 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones efectúe la publicación y difusión de la presente Resolución Directoral en el portal de transparencia estándar del Hospital Cayetano Heredia.

Regístrese y Comuníquese.

 MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E./9834

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
EL PRESENTE DOCUMENTO ES COPIA
FIEL DEL ORIGINAL

31 JUL. 2018

EMILIANO ELIAS SUAREZ OLIVERA
ASISTENTE ADMINISTRATIVO
FEDATARIO TITULAR

ACRPR/BIC/PDRG
DME
OGC
OAJ
OCOM
S.ENDOCRINOLOGIA



PERÚ

Ministerio de Salud

**Hospital
Cayetano Heredia**

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

**HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UNIDAD DE DIABETES**

**GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

**LIMA- PERU
2018**

GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

I. FINALIDAD

Contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad de las personas con diabetes mellitus tipo 2.

II. OBJETIVO

Establecer criterios técnicos para el diagnóstico, tratamiento, control y valoración de complicaciones en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivos específicos:

- Establecer criterios técnicos para diagnosticar la DM2.
- nivel de atención.
- Establecer criterios técnicos para el tratamiento y control de las personas con DM2.
- Establecer criterios técnicos para la búsqueda de complicaciones en personas con DM2.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía técnica tiene como ámbito de aplicación el Servicio de Endocrinología y otros servicios del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, involucrados en la atención integral de las personas con DM2. También servirá como referente para los demás establecimientos de salud del primer nivel de atención del Ministerio de Salud interconectados por el sistema de referencia-contrarreferencia para una atención articulada en DM2 entre los diferentes niveles de atención.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR:

Diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre

- ❖ Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (Diabetes Tipo 2)

- con Coma (Estado Hiperosmolar, incluye Estado Mixto)
- con Cetosis (Cetoacidosis Diabética)
- con complicaciones renales
- con complicaciones oftalmológicas
- con complicaciones neurológicas
- con complicaciones circulatorias periféricas (incluye Pie Diabético)
- con otras complicaciones especificadas
- con complicaciones múltiples
- con complicaciones no especificadas
- sin mención de complicación

Código CIE-10

E11.0
E11.1
E11.2
E11.3
E11.4
E11.5
E11.6
E11.7
E11.8
E11.9

- ❖ Anormalidades en la prueba de tolerancia a la glucosa (Intolerancia a la Glucosa)

R73.0

- ❖ Hiperglucemia, no especificada (Glucosa de ayunas alterada)

R73.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

Diabetes Mellitus: Es un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.



5.2 ETIOLOGÍA

La causa de la diabetes mellitus (DM) es multifactorial y su origen puede variar según el tipo.

Clasificación:

La DM es una enfermedad que se clasifica fundamentalmente en base a su etiología y características fisiopatológicas.

La clasificación de la diabetes mellitus contempla cuatro grupos:

- **Diabetes Tipo 1 (DM1):** En la DM1 las células del páncreas se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune, pero existen casos de DM1 de origen idiopático. El tratamiento de este tipo de diabetes consiste en un plan de alimentación adecuado, actividad física y aplicación de Insulina.
- **Diabetes Tipo 2 (DM2):** La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina, pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de la misma, que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Si bien no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina, mientras que la pérdida de peso una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentando en niños y adolescentes obesos. Este tipo de diabetes es la más frecuente alrededor de 90-95% de pacientes diabéticos y el tratamiento incluye un plan de alimentación, actividad física, antidiabéticos orales e Insulina.
- **Diabetes Gestacional (DG):** Ésta se define como una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo, y se aplica independientemente de si se requiere o no insulina. Se excluye pacientes con diabetes preexistente. La prevalencia de DMG varía según el criterio diagnóstico utilizado. En nuestro medio, los estudios realizados han encontrado una prevalencia alrededor del 4% al 5%². La prevalencia de DG se ha ido incrementando en las últimas décadas.
- **Otros tipos específicos de diabetes:** Defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing), cromosomopatías (síndrome de Down, síndrome de Turner) o relacionado al uso de medicamentos (glucocorticoides, pentamidina, diazóxido) entre otros.

5.3 FISIOPATOLOGÍA

Diabetes Mellitus tipo 2:

Clásicamente se le ha atribuido a la insulinoresistencia hepática y muscular la principal responsabilidad en la etiopatogenia de la DM2. El aumento de la síntesis hepática de la glucosa y la disminución de su captación por el músculo llevarían al aumento progresivo de los niveles de glucemia, lo que asociado a una secreción deficiente de insulina por la célula beta pancreática determinarían la aparición del cuadro clínico de la DM2. En la actualidad se ha demostrado la participación de otros componentes en la progresión de la DM2 como el tejido adiposo, el tejido gastrointestinal, célula alfa del islote pancreático, el riñón y el cerebro.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De los estudios de prevalencia realizados en algunas poblaciones en nuestro país, S. Seclén en el año 1999, encontró: 7.5% en Chiclayo, 7.6% en Lima, 6.7% en Piura, 4.4% en Tarapoto y 1.3% en Huaráz.

Según la Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales relacionados con las Enfermedades Crónicas Degenerativas (NINBSC-ENT 2005), la prevalencia de Diabetes mellitus (DM) en la población peruana de 20 a más años, indica que el 2.8% de la población encuestada presenta Diabetes mellitus.



Los estudios de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles (FRENT) realizados por la Dirección General de Epidemiología en cuatro ciudades del país mostro una prevalencia de Diabetes Mellitus de 2.77% en Villa El Salvador (2003), 3.15% en Trujillo (2004), 3.01% en Huancayo (2005) y 3.9% en Lima Metropolitana y Callao (2006).

Para el 2017, en el Perú según la IDF, la diabetes mellitus afectaba a un 5.6% de la población adulta entre 20 a 79 años.

En nuestro país, se realizó el estudio PERUDIAB, un estudio representativo de la población peruana con población de 25 o más años, residente en las zonas urbanas/suburbanas, para determinar la prevalencia nacional de diabetes mellitus tipo 2. Según este estudio, la prevalencia de diabetes en el país es 7% (40% desconocían que padecían la enfermedad). La prevalencia de la diabetes según regiones geográficas, en la costa es de 8.2%, siendo la prevalencia de DM2 en Lima de 8.4% y para el resto de la costa 7.8%. Además, se encontró mayor prevalencia en la sierra (4.5%) que en la selva (3.5%). Según un último reporte de PERUDIAB, en nuestro país el número de personas con diabetes está incrementándose rápidamente, con una incidencia de 19.5 casos nuevos casos por 1000 personas-año.

Las condiciones que determinan la aparición de la DM2 y sus comorbilidades* están presentes desde el nacimiento. El informe del Estado Nutricional en el Perú, basado en el cuestionario del componente nutricional diseñado por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) de la Encuesta Nacional de Hogares durante el 2009 y 2010 en todos los departamentos del Perú, muestra en miembros del hogar mayores de 24 años el sobrepeso afecta al 42.8% de varones y al 39.6% de mujeres. También se observó que las mujeres tienen una mayor prevalencia de obesidad (23.3%) en comparación con los varones (13.8%). Con algunas diferencias, los resultados de otros estudios de representación nacional también muestran que aproximadamente dos de cada tres adultos peruanos tuvieron exceso de peso (sobrepeso u obesidad). La hiperglucemia en ayunas tiene una prevalencia de 23.5% según PERUDIAB. Según este mismo estudio, a menor grado de instrucción existe una mayor prevalencia de DM2 (18.8 % en personas sin grado de instrucción versus 6.4% en personas con grado de instrucción superior). Un alto porcentaje de los pacientes afectados de DM2 tiene al menos una condición reconocida como un factor de riesgo cardiovascular.

La diabetes y sus complicaciones constituyen las principales causas de discapacidad y muerte prematura en muchos países, siendo la enfermedad cardióvascular (ECV) una causa importante. En DM2 hasta 27 personas por cada 1.000 mueren anualmente por ECV, un tercio de ellas por accidente cerebrovascular y un cuarto muere por infarto de miocardio. En nuestro medio, las infecciones aun constituyen una causa importante de muerte, en pacientes diabéticos hospitalizados.

Aproximadamente 4 millones de personas con edades comprendidas entre los 20 y 79 años, murieron por diabetes en el 2017, equivalente a una muerte cada 8 segundos. La diabetes es la responsable del 10.7% de la mortalidad global por todas las causas en este grupo etario.

La diabetes ocupa el primer lugar como causa de ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores e insuficiencia renal crónica terminal. La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera entre adultos de 20 a 65 años (edad laboral). En el Perú, la retinopatía afecta al 23.1% de los diabéticos. Del 20 al 40 % de personas con DM2 presenta algún grado de nefropatía. El diabético tiene dos a seis veces más posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular que las personas sin diabetes.



5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1 Medio Ambiente

- Migración de un área rural a un área urbana, lo que conlleva a modificación de estilos de vida (sedentarismo, estrés y cambios de hábitos nutricionales).

5.5.2 Estilo de Vida

- **Sedentarismo:** existe asociación entre la poca (menor a 150 minutos por semana) o nula actividad física, con el riesgo a desarrollar diabetes mellitus.
- **Malos hábitos alimentarios:** El bajo consumo de verduras, frutas, fibra y el alto consumo de alimentos energéticamente densos.
- **Sobrepeso y obesidad:** El riesgo de desarrollar DM2 es directamente proporcional al exceso de peso, siendo el factor de riesgo más importante para la DM2 el IMC mayor o igual a 25 kg/m² en adultos.
- **Obesidad abdominal:** El valor de perímetro abdominal mayor o igual a 88 cm en la mujer y 102 cm en el hombre, según los criterios del III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU. (NCEP/ATP III).
- **Síndrome metabólico(SM):** El SM está asociado a un incremento en la prevalencia de DM2.
- **Dislipidemia:** Hipertrigliceridemia (>250mg/dl) y niveles bajos de colesterol HDL (<35 mg/dl).
- **Hipertensión Arterial:** Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o estar en terapia para hipertensión arterial.
- **Estado pre diabético:** Glucosa de Ayunas Alterada-GAA (glucosa en ayunas entre 100mg/dl y 125mg/dl) o Intolerancia a la Glucosa-ITG (glucosa a las 2 horas post-PTGO entre 140mg/dl y 199mg/dl) o HbA1c entre 5.7 y 6.4 % en una prueba anterior. La progresión de la GAA o ITG a DM2, oscila en un rango de 5%-10% por año y está progresa a tasas más altas si tiene las dos anormalidades de la glucemia.
- **Historia de enfermedad cardiovascular:** infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, entre otros.
- **Acantosis nigricans.**
- **Condiciones clínicas como:** esteatosis hepática, síndrome de apnea-sueño, hiperuricemia.

5.5.3 Factores hereditarios

- **Antecedente familiar:** Existe riesgo de susceptibilidad en todos los familiares de personas con DM2, principalmente en aquellos de primer grado de consanguinidad.

5.5.4 Otros

- **Edad:** Se considera mayor riesgo en las personas mayores de 45 años, la prevalencia de DM2 es directamente proporcional al incremento de la edad cronológica.
- **Etnia:** El riesgo de desarrollar DM2 es mayor en nativos americanos y población mestiza latinoamericana, raza negra, asiáticos y menor en caucásicos que en el resto de etnias.
- **Antecedentes obstétricos de Diabetes gestacional:** El riesgo de desarrollar DM2 es mayor en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.
- **Antecedente de hijos macrosómicos:** Recién nacido con peso mayor de 4000gr.
- **Antecedente de bajo peso al nacer:** Recién nacido con peso menor a 2500gr y/o prematuridad.
- **Síndrome de ovario poliquístico.**
- **Bajo grado de Instrucción**



VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

6.1.1 Signos y Síntomas.

Dependiendo en la etapa del desarrollo de la enfermedad que se encuentre la persona al momento del diagnóstico:

A. Asintomáticos: Son aquellas personas con DM2 que no advierten los síntomas clásicos. Esta es una condición clínica de duración variable (entre 6 y 12 años).

B. Sintomáticos: Los síntomas clásicos son poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso. Adicionalmente podría presentar visión borrosa, debilidad, prurito.

Las manifestaciones clínicas pueden variar según las complicaciones que presenta el paciente como adormecimientos, calambres, parestesias, dolor tipo quemazón o electricidad en miembros inferiores en caso de neuropatía diabética; claudicación intermitente en caso de enfermedad arterial periférica.

También la persona puede llegar a desarrollar una crisis hiperglicémica cuyas manifestaciones clínicas pueden ser: deshidratación moderada a severa, compromiso del sensorio, polipnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, respiración de Kussmaul.

Comorbilidades asociadas: Infecciones a repetición (vulvovaginitis, balanitis, infección urinaria, etc.).

6.1.2 Interacción cronológica

Prediabetes: Es un estado que precede al diagnóstico de DM2. Esta condición es frecuente, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por la elevación en la concentración de glucemia en ayunas más allá de los niveles normales (100-125 mg/dl) sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar también a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Glucosa a las 2h, post carga de glucosa entre 140 -199 mg/dl), o a través de la hemoglobina glicosilada A1c (5.7-6.4%). Al identificar este estado, e intervenir en los estilos de vida, estaríamos contribuyendo en la disminución de su evolución a diabetes.

Diabetes Mellitus tipo 2: Para muchos individuos el diagnóstico de DM2 es tardío y es muy frecuente que coexistan e incluso le antecedan otros factores de daño vascular que forman parte del síndrome metabólico, como la dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e inclusive que haya presentado alguna complicación vascular antes del diagnóstico de DM2.

Algunos pacientes al momento del diagnóstico ya tienen, retinopatía, neuropatía y microalbuminuria.

Cuanto más precoz sea el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad, se retarda la aparición y progresión de complicaciones de la enfermedad en los órganos blanco (riñón, corazón, cerebro, otros).

Las complicaciones crónicas de la enfermedad se clasifican en dos grupos:

- Complicaciones Microvasculares: Neuropatía Diabética, Nefropatía Diabética, Retinopatía Diabética.
- Complicaciones Macrovasculares: Enfermedad Arterial Periférica, Infarto Agudo de Miocardio y Accidente Cerebrovascular.



Las complicaciones agudas se pueden presentar en cualquier momento de descompensación de la enfermedad estas son:

- Crisis hiperglicémicas (cetoacidosis y/o estado hiperosmolar)
- Hipoglucemia.

6.2 DIAGNOSTICO

Para el adecuado diagnóstico debe realizarse una detallada historia clínica, con la finalidad de identificar:

- Síntomas (hiperglucemia, parestesias, claudicación), factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas (HTA, dislipidemia, enfermedad coronaria, ACV).
- Examen clínico para evaluar: antropometría (peso, talla, IMC, perímetro abdominal), acantosis nigricans, sistema cardiovascular (medición de presión arterial, pulsos periféricos).
- Resultados de exámenes previos, entre otros:

Se debe realizar tamizaje para una detección temprana de la DM2 en:

- Todas las personas ≥ 45 años.
- En personas de < 45 años de edad, si tienen sobrepeso/obesidad y otro factor de riesgo para DM2.

Para el tamizaje como examen inicial se recomienda la prueba de Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA):

- Si el análisis es normal, repetir mínimo cada 3 años.
- Si la glucemia está entre 100-125mg/dl, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa-PTOG.

6.2.1 Criterios Diagnósticos.

Para el diagnóstico de la DM2, la Glucosa Plasmática en ayunas y la Glucosa Plasmática a las 2 horas post carga de 75 g de glucosa anhidra, son los métodos más recomendados (Flujograma N° 1).

El examen de glucosa capilar usando tira reactiva no debe ser usado como método diagnóstico.

Para el diagnóstico de diabetes mellitus se pueden utilizar cualquiera de los siguientes criterios.

- Glucemia en ayunas medidas en plasma venoso, igual o mayor a 126 mg/dl, en dos oportunidades.** Ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas. El paciente puede estar asintomático.
- Síntomas clásicos de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso igual o mayor de 200 mg/dl.** Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
- Glucemia medida en plasma venoso igual o mayor a 200mg/dl dos horas después de una carga de 75 gr. de glucosa anhidra por vía oral durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).**

6.2.2 Diagnóstico Diferencial.

- Diabetes secundaria al uso de corticoides, diuréticos tiazídicos, entre otros.
- Situaciones de estrés: Traumatismo grave, sepsis, infarto agudo de miocardio, que pueden cursar con hiperglucemia. El diagnóstico se determinará cuando la situación de estrés se haya resuelto.



- Polidipsia psicógena.
- Endocrinopatías: hipertiroidismo, hipercortisolismo, acromegalia, feocromocitoma.
- Enfermedad del páncreas exocrino.
- Pancreatitis.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

Se deberá llevar a cabo una valoración integral (clínica, bioquímica, imágenes y evaluaciones complementarias multidisciplinarias) inicial y posteriormente de manera periódica (ver Anexo N° 1) que nos permita monitorizar el logro de un control metabólico adecuado de la DM2, así como vigilar el desarrollo o progresión de las complicaciones micro y macro vasculares. Los exámenes auxiliares a ser utilizados son:

6.3.1 De patología clínica

- **Glucosa en ayunas en suero / plasma venoso.**
- **Glucosa postprandial en suero / plasma venoso**
- **Hemoglobina glicosilada A1C (HbA1c):** La HbA1c se debe determinar cada tres meses en personas con diabetes no controlada y por al menos cada seis meses en diabetes controlada.
- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).**
- **Glucosa capilar:** puede ser utilizada para fines de seguimiento y automonitoreo, pero no con fines de diagnóstico.
- **Orina completa.**
- **Hemograma completo.**
- **Urea-Creatinina en sangre:** con la creatinina se evaluará la función renal mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) usando la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*:

Tasa filtración glomerular estimada (MDRD)=
 $186 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl}) \times (\text{edad en años}) \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.210 \text{ si es de raza negra})$
 El valor se reporta en ml/min/1.73 m² de superficie corporal.
 Se puede calcular en: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.cfm

Fuente: Guías ALAD sobre el Diagnostico Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medina Basada en Evidencia. Edición 2013.ALAD 2013

Alternativamente se puede usar la fórmula de Cockcroft y Gault:

Depuración de creatinina estimada (ml/min)=

$$\frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{Peso corporal (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica}} \times 0.85 \text{ en mujeres}$$

- **Perfil lipídico.**
- **Transaminasas (aminotransferasas):** a fin de identificar daño hepático como en esteatosis hepática no alcohólica, así como para el seguimiento de personas con tratamiento con estatinas y algunos antidiabéticos orales.
- **Albuminuria:**
 - a. **Normal:** < 30 mg/24 horas o < 30µg/mg de creatinina urinaria.
 - b. **Albuminuria persistente:** ≥ 30 mg/24horas o ≥ 30µg/mg de creatinina urinaria.
- **Proteinuria 24 horas.**
- **Análisis de gases arteriales (AGA) y electrolitos en sangre:** en el paciente diabético descompensado agudamente en crisis hiperglucémica.



6.3.2 De Imágenes

- **Radiografía de Tórax:** para descartar tuberculosis pulmonar, con alta prevalencia en nuestra población.
- **Radiografía simple de pie:** en casos de pie diabético para determinar si existe evidencia de osteomielitis, infección productora de gas en tejidos blandos y calcificación de las arterias del pie.
- **Electrocardiograma:** indicado en todos los pacientes con sintomatología cardiovascular. Se recomienda realizar un electrocardiograma anualmente en los pacientes asintomáticos.
- **Ecocardiograma:** en HTA, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

6.3.3 Otros exámenes específicos complementarios

Solo los exámenes auxiliares de mayor complejidad serán realizados en el III nivel de atención.

- **Fondo de ojo**
- **Índice tobillo/brazo:** De gran utilidad para una detección objetiva temprana de la enfermedad vascular periférica, cuyo manejo oportuno puede evitar el desarrollo de pie diabético. Esta medida compara la presión sistólica de las arterias de los tobillos (tibiales posteriores y pedias) con las arterias braquiales (humerales). Es una técnica fácilmente aplicable con una alta sensibilidad y especificidad en la detección de Enfermedad Vascular Periférica. Para realizar esta medición es necesario contar con un equipo doppler continuo portátil y un esfigmomanómetro convencional con brazalete.
- **Ecografía doppler arterial de miembros inferiores:** para evaluación complementaria de enfermedad vascular periférica
- **Velocidad de conducción nerviosa y electromiografía:** este estudio electrofisiológico no es indispensable para el estudio de neuropatía diabética debiendo realizarse en solo en casos específicos.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas

Todo paciente con DM2 debería ingresar a un programa educativo desde el momento del diagnóstico, que permita al paciente conocer su enfermedad, lograr el autocontrol y mejorar su adherencia al tratamiento.

Educación al paciente con DM2:

La educación al paciente diabético debe ser centrada en el paciente, orientada para el autocuidado(autocontrol), como parte integral de la atención de todas las personas con diabetes tipo 2:

- Desde el momento del diagnóstico.
- De manera continua.
- A solicitud.

La debe realizar idealmente un equipo multidisciplinario debidamente capacitado para proporcionar educación a los grupos de personas con diabetes.

La educación debe brindarse al paciente y se debe incluir un miembro de la familia.

La educación debe ser accesible para todas las personas con diabetes, teniendo en cuenta las características de su cultura, origen étnico, característica psicosocial y de discapacidad.

Se recomienda utilizar técnicas de aprendizaje activo (participación en el proceso de aprendizaje y con contenidos relacionados con la experiencia personal).

La educación debe incluir idealmente sesiones grupales de 5 a 10 personas y debe ser dictado por un profesional de salud (médico o enfermera) capacitado.

Recomendaciones Nutricionales:

Todas las personas diagnosticadas con DM2 deben recibir consulta nutricional en forma personalizada.

Una dieta adecuada para pacientes diabéticos es aquella que considera:

- Fraccionamiento de las comidas, reduciendo los picos glicémicos postprandiales. Los alimentos se distribuirán en cinco comidas o ingestas diarias como máximo (desayuno, refrigerio media mañana, almuerzo, refrigerio de media tarde, cena).



Sólo, los pacientes con insulina nocturna consumirán un refrigerio antes de acostarse.

- La ingesta diaria de calorías deberá estar de acuerdo al peso del paciente y su actividad física. En los pacientes con sobrepeso y obesidad, una reducción entre el 5% y 10% del peso corporal le brinda beneficios significativos en el control metabólico, no siendo necesario para ello alcanzar el peso ideal.
- La ingesta de grasas debe estar entre 20 y 35% de la energía diaria consumida.
 - o La ingesta de grasas saturadas debe representar menos del 10 % del VCT (si presentase enfermedad coronaria el porcentaje debe ser menor al 7% del VCT).
 - o La ingesta de grasas monoinsaturadas hasta el 20 % del VCT.
 - o La ingesta de grasas polinsaturadas las restantes hasta el 10 % del VCT.
 - o La ingesta de grasas trans debe ser mínima o nula.
- La ingesta de proteínas debe ser entre el 15 a 20% de la ingesta calórica diaria correspondiendo entre 1 y 1,5 gramos por kilo de peso corporal como en la población general. En pacientes con nefropatía crónica no debe exceder de 0,8 gramos por kilo de peso corporal.
- La ingesta de carbohidratos debe ser entre 45 y 55% del VCT.
 - o El consumo de carbohidratos con bajo índice glicémico brinda una ventaja adicional en el control de la hemoglobina glicosilada.
 - o El consumo moderado de sacarosa de hasta el 10% del total de carbohidratos no afecta el control metabólico.
 - o Los edulcorantes aprobados para el consumo son: sacarina, aspartame, sucralosa, estevia y acesulfame).
- Se recomienda la ingesta de fibra entre 25 a 50 gramos por día o 15 a 25 gramos por 1000 kcal consumidas.
- En cuanto al consumo de alcohol se debe tener la misma precaución para la población general, es decir, no debe excederse de 15 gramos al día en mujeres (1 trago) ni de 30 gramos al día en hombres (2 tragos). Un trago estándar (15 gramos de alcohol) equivale a 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino, 1.5 onzas de destilados.

Algunas técnicas recomendadas para la planificación de las comidas son: el método del plato (ver Anexo N° 2), el método de equivalencias, lista de intercambios de alimentos y conteo de carbohidratos. Consolidando estas 4 técnicas, podemos integrarlas en pautas nutricionales fundamentales en toda consejería nutricional:

- o Consumir frutas 2-3 porciones al día.
- o Consumir carbohidratos complejos (cereales integrales, tubérculos y leguminosas). No mezclar harinas: Puede comer uno solo de los tres por vez: cereales (por ejemplo, arroz, trigo, quinua, sémola, etc.) o tubérculos (como, por ejemplo, papas, camotes, yucas, ollucos, choclo) o menestras (frejol, garbanzo, lentejas, etc.).
- o Evitar el consumo de azúcar y productos azucarados (gaseosas, golosinas, bebidas azucaradas, galletas dulces, postres que contengan azúcar. Se debe usar edulcorante.
- o Consumir siempre aceite vegetal y evitar las grasas saturadas (no margarina ni mantequillas), así como los aceites recalentados.
- o Preferir el consumo de pescado o carnes blancas (pollo, pavo, etc.).
- o Consumir carnes rojas con moderación preferiblemente carnes magras.
- o Consumir lácteos y derivados bajos en grasa y azúcar.
- o Evitar agregar más sal a las comidas.
- o Controlar su peso por lo menos una vez al mes y evitar el sobrepeso u obesidad.
- o Preferir beber agua es muy importante. Crear hábitos de consumo de agua aproximadamente 8 vasos (1.5 a 2 litros) de agua natural por día.



Actividad física:

- Para adultos de 18 a 64 años, realizar como mínimo 150 minutos semanales de actividad física aeróbica, de intensidad moderada, o bien 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa cada semana. Pueden realizar actividades de fortalecimiento de los grandes grupos musculares, dos o más veces por semana.
- En las personas mayores de 64 años considerar lo siguiente:
 - Con movilidad reducida realicen actividades físicas para mejorar su equilibrio e impedir las caídas, tres días o más a la semana.
 - Realizar actividades que fortalezcan los principales grupos de músculos dos o más días a la semana.
 - Cuando los adultos de mayor edad no puedan realizar la actividad física recomendada debido a su estado de salud, se mantendrán físicamente activos en la medida en que se lo permita su estado.
- Se debe advertir al paciente sobre el riesgo de hipoglucemia durante la práctica del ejercicio físico sobretodo en pacientes que usan insulina y secretagogos de insulina, quienes deberán consumir una ración de carbohidratos extra si el nivel de glucemia previo al ejercicio es menor de 100 mg/dl.
- La actividad física recomendada debe ser progresiva, supervisada y de manera individual, previa evaluación por personal calificado.

Tabaco:

Se debe evitar el hábito de fumar porque incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

6.4.2 Terapéutica

▪ Metas generales de control cardiometabólico:

- Glucosa en ayunas 80 a 130 mg/dl.
- Glucosa post prandial menor de 180mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada menor de 7 %.
- Colesterol LDL menor de 100 mg/dl, y en pacientes coronarios < 70 mg/dl.
- Colesterol HDL mayor igual de 40 mg/dl en hombres y mayor igual de 50 mg/dl en mujeres.
- Triglicérido menor de 150 mg/dl.
- Presión arterial sistólica menor de 140 mmHg y diastólica menor de 90 mmHg, y en pacientes con alto riesgo cardiovascular Presión arterial menor de 130/80 mmHg.

Las metas de control deben ser individualizadas dependiendo de la edad del paciente, el tiempo de la enfermedad, la presencia de comorbilidades (enfermedad coronaria) y la de complicaciones crónicas. En adultos < 40 años con reciente diagnóstico la meta de hemoglobina glicosilada puede ser menos de 6.5 %. En personas mayores de 60 años con largo tiempo de enfermedad y presencia de comorbilidades y complicaciones o riesgo de hipoglucemia, la meta de hemoglobina glicosilada puede ser menos de 8%.

▪ Manejo Farmacológico:

Actualmente existen diferentes grupos de medicación para tratar la diabetes mellitus que actúan a diferentes niveles de la alteración fisiopatológica (ver Anexo N° 3).

❖ Inicio de tratamiento:

- En caso de pacientes con signos descompensación aguda (deshidratación, trastorno del sensorio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, polipnea, cuerpos cetónicos en orina), debe referirse al paciente a emergencia.



- En caso de pacientes estables sin signos de descompensación aguda, el tratamiento se realizará en forma ambulatoria (Flujograma N° 2). En el caso de pacientes muy sintomáticos con evidencia de deshidratación, pérdida ponderal marcada, deberá considerarse manejo inicial con insulina o terapia combinada.
- En todo momento considerar el uso de insulina como opción terapéutica si el paciente está muy alejado de la meta fijada de HbA1c o si ésta es mayor de 9 %.
- El tratamiento del paciente se realizará de la siguiente manera:
 - Intervención intensiva sobre estilos de vida: plan de alimentación y actividad física.
 - Iniciar tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico de la DM2, junto con la modificación de estilos de vida.
- **Metformina:**
 - Es la droga de primera línea como monoterapia en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se iniciará la terapia con metformina, a menos que ésta esté contraindicada o no sea tolerada. Su efecto principal es disminuir la producción hepática de glucosa. Asimismo, mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. La metformina es el fármaco de elección por ser eficaz, por reducir el peso corporal, disminuir el riesgo cardiovascular y su bajo costo.
 - Titulación de Metformina:
 - Debe tomarse con o inmediatamente después de las comidas principales.
 - Iniciar con dosis bajas de 500 mg por día o 850 mg por día, dosis única.
 - Incremento de 500mg a 850 mg cada 1 a 2 semanas, hasta alcanzar de forma progresiva la dosis máxima de 2550mg si fuera necesario.
 - La metformina está contraindicada en pacientes con creatinina ≥ 1.4 mg/dl en mujeres y ≥ 1.5 mg/dl en varones o en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min/1.73m². En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria o hepática y en pacientes con alcoholismo.
 - Hay que revisar la dosis y monitorizar la creatinina cada 3 a 6 meses cuando la depuración está entre 31 a 45 ml/min/1.73m².
 - Los eventos colaterales más frecuentes de la metformina son gastrointestinales y cuando estos son intolerables, puede usarse la formulación farmacéutica de liberación sostenida que disminuye la frecuencia de estos eventos y permite una toma diaria.
 - La acidosis láctica es rara con metformina a la dosis terapéutica y similar a la de otros tratamientos para la diabetes.
- En caso de intolerancia a metformina puede iniciarse la terapia con sulfonilureas o en aquellos con riesgo de hipoglicemia con un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV).
- Solicitar una hemoglobina glicosilada de control a los tres meses de iniciado el tratamiento.
- Si la HbA1c es menor de 7% o si ha llegado a la meta individualizada fijada para el paciente, reforzar la modificación de los estilos de vida, continuar con el tratamiento farmacológico instalado y solicitar una HbA1c por lo menos cada 6 meses.

❖ **Adición de un segundo fármaco:**

- Si la HbA1c es mayor o igual a 7% o si no se ha llegado a la meta individualizada fijada, para el paciente, revisar el cumplimiento del tratamiento no farmacológico y que el paciente haya cumplido regularmente el tratamiento con metformina a la dosis adecuada. Si es así, se debe añadir un segundo fármaco.
- Todos los fármacos asociados a metformina tienen en general la misma eficacia en cuanto a bajar la HbA1c, lo cual depende de la HbA1c basal. Para la elección del



segundo fármaco debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglicemia, el efecto sobre el peso, los costos y la disponibilidad de los medicamentos. En base a esto se recomienda añadir los siguientes fármacos en el siguiente orden:

— **Sulfonilureas:**

- Son drogas que estimulan la secreción de insulina del páncreas independientemente del nivel de glucosa sanguínea, por lo cual, tienen una mayor tasa de hipoglicemia. Las drogas disponibles en nuestro medio son: glibenclamida, glimepirida y gliclazida. Los efectos colaterales más frecuentes son hipoglicemia y aumento de peso.
- Glibenclamida tiene un riesgo más elevado de hipoglucemias que el resto de sulfonilureas (glimepirida y gliclazida). De ser posible debe preferirse el uso de glimepirida y gliclazida en pacientes con riesgo de hipoglicemia (ancianos, enfermedad renal crónica leve a moderada).
- La combinación de metformina con sulfonilureas, tiene la tasa costo efectividad más alta.
- Iniciar con dosis bajas e ir aumentando la dosis cada 1 o 2 semanas hasta conseguir el control glucémico deseado o hasta que se alcance la dosis máxima permitida.
- En el caso de glibenclamida y glimepiride tiene que ajustarse la dosis de acuerdo a la función renal del paciente.
- A pesar de la adición de estas drogas a metformina el control metabólico continúa deteriorándose en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

— **Insulina basal:**

- Es el fármaco más eficaz para bajar la glucosa con un rango amplio de dosis y se puede utilizar en todos los pacientes a la dosis apropiada.
- Considerar el uso de insulina como opción prioritaria si el paciente está muy sintomático, con pérdida ponderal y HbA1c > 9 %
- Promueve la captación de glucosa en el músculo esquelético y adiposo e inhibe la producción hepática de glucosa.
- En nuestro medio tenemos disponible la insulina NPH humana y los análogos de acción prolongada: insulina glargina e insulina detemir. Reservar el uso de análogos para pacientes en riesgo de hipoglicemia.
- El efecto colateral más frecuente es el aumento de peso y la hipoglicemia. Los análogos de insulina producen una menor frecuencia de hipoglicemia nocturna que la insulina humana, siendo su eficacia similar a la de insulina NPH.
- Asociado a metformina es eficaz y permite además la utilización de una menor dosis de insulina y menor ganancia de peso.
- La dosis de insulina debe titularse de acuerdo a la glucosa matutina hasta alcanzar la meta de glucemia entre 90 mg/dl a 130 mg/dl, en promedio 100 mg/dl.
- El uso de insulina implica una educación y capacitación cuidadosa al paciente explicándole los beneficios y riesgos del tratamiento y preferentemente el uso de un glucómetro para el auto monitoreo y titulación de dosis.
- El tratamiento se inicia con una inyección de insulina NPH humana o un análogo antes de acostarse en dosis inicial de 0,2 U/Kg peso o 10 UI por vía subcutánea:
 - La dosis se ajustará según los controles de glucemia en ayunas o controles de glucosa capilar cada 3 a 7 días según disponibilidad del automonitoreo o análisis de laboratorio.
 - Incrementar 2 UI hasta alcanzar la meta de glucosa en ayunas en promedio de 100 mg/dl (90-130 mg/dl).
 - Incrementar 4 UI si la glucosa en ayunas es mayor de 180 mg/dl.
 - Si ocurre hipoglicemia se debe reducir la dosis a 4 UI o el 10% de la dosis actual (lo que sea mayor).

— **Inhibidores DPPIV:**

- Al inhibir la enzima DPP4, estos fármacos prolongan la vida media de las incretinas, particularmente del análogo similar al glucagón (GLP-1), el cual



estimula la secreción de insulina por la célula β del páncreas de una manera dependiente de la glucosa sanguínea. Son eficaces en disminuir la HbA1c, y lo son más asociados a metformina. No incrementan el peso corporal y producen menor riesgo de hipoglicemia que las sulfonilureas. No incrementan el riesgo cardiovascular de los pacientes. Tienen mínimos efectos colaterales.

- Los fármacos disponibles en nuestro medio son sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y saxagliptina.
- Hay que ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal crónica, excepto con linagliptina. Están contraindicados en falla hepática severa.
- Tienen una tasa costo efectividad favorable.

– **Tiazolidinodionas (glitazonas):**

- Son fármacos que actúan a nivel genómico, activando la expresión de genes que tiene que ver con el metabolismo de glucosa y lípidos a nivel de los receptores gamma del proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), disminuyen la resistencia a la insulina a nivel del músculo y tejido adiposo y tienen un efecto sobre el proceso de aterosclerosis.
- La droga disponible en nuestro medio es la pioglitazona.
- Es efectiva en combinación con metformina. Indicada en los casos que tienen mayor resistencia a la insulina (acantosis nigricans severa, obesidad. II-III).
- Los efectos colaterales más frecuentes son el aumento de peso, retención hídrica, lo cual ocasiona edemas y mayor riesgo de insuficiencia cardiaca. Incrementan el riesgo de fracturas no osteoporóticas. Hay controversia sobre un mayor riesgo de cáncer de vejiga sobre todo con dosis mayores y por tiempo prolongado. El índice costo/beneficio es incierto.

- Solicitar una hemoglobina glicosilada de control a los tres meses de iniciado el tratamiento combinado.

- Si la HbA1c es menor de 7% o si ha llegado a la meta individualizada fijada para el paciente, reforzar la modificación de los estilos de vida, continuar con el tratamiento farmacológico instalado y solicitar una HbA1c por lo menos cada 6 meses.

❖ **Adición de un tercer fármaco:**

- Si la HbA1c es mayor o igual a 7% o si no se ha llegado a la meta individualizada fijada, revisar el cumplimiento del tratamiento no farmacológico y que el paciente haya cumplido regularmente el tratamiento combinado con metformina y el segundo fármaco elegido a la dosis adecuada. Si es así, se debe remitir al paciente al endocrinólogo o médico internista con experiencia en el manejo de estos pacientes para un progreso en el tratamiento individualizado.
- Los fármacos que se pueden añadir son: sulfonilureas, inhibidores de DPP-IV, pioglitazona, insulina basal o insulina/análogos premezclados y análogos de GLP-1.
- Considerar el inicio de insulina basal o pre-mezcladas como prioridad cuando la HbA1c en pacientes con dos o más agentes orales sea $>8\%$.
- La insulina tiene el mayor índice costo efectividad.
- Si la HbA1c es menor de 7% o si ha llegado a la meta individualizada fijada para el paciente, reforzar la modificación de estilos de vida, continuar con el tratamiento instalado y solicitar una HbA1c por lo menos cada 6 meses.

❖ **Insulinoterapia intensiva**

- Si la HbA1c es mayor o igual a 7% o si no se ha llegado a la meta individualizada fijada, con el tratamiento triple, revisar el cumplimiento del tratamiento no farmacológico y que el paciente haya cumplido regularmente el tratamiento



combinado elegido a la dosis adecuada. Si el paciente no controla con este esquema:

- Si el paciente no recibe insulina, iniciar insulina basal o insulina/análogos premezclados.
- Si el paciente está recibiendo insulina basal, añadir insulina regular o análogos de acción rápida antes de la comida principal (esquema basal plus).
- Si el paciente no alcanza la meta de HbA1c fijada con los esquemas anteriores iniciar insulina basal más bolos de insulina regular o análogos de insulina de acción rápida antes de las comidas (esquema basal bolo).

- Los pacientes en terapia combinada de agentes orales + insulina, con los esquemas basal plus y basal bolo, deberán ser controlados en por un endocrinólogo o médico internista con experiencia en el manejo de estos pacientes.

6.4.3 Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

De acuerdo al medicamento o grupo terapéutico correspondiente, revisar en punto 7.2.

6.4.4 Signos de Alarma

Los signos de descompensación aguda tales como: deshidratación, trastornos del sensorio, intolerancia oral (nauseas/vómitos), dolor abdominal, polipnea, cuerpos cetónicos en orina.

En el caso de paciente diabético con sospecha clínica o bioquímica de descompensación aguda, debe ser referido a la sala de emergencia para evaluación y manejo.

6.4.5 Criterios de Alta

No se consideran criterios de alta por ser una enfermedad crónica no transmisible.

6.4.6 Pronóstico

El pronóstico de las personas con DM2, al igual que ocurre con otras formas de diabetes mellitus, está en función del diagnóstico oportuno, adherencia al tratamiento, presencia de complicaciones crónicas y la presencia de enfermedades concomitantes.

Sin embargo, si la persona adopta estilos de vida saludable además de recibir su tratamiento farmacológico en forma oportuna y adecuada, el pronóstico es bueno.

6.5 COMPLICACIONES:

6.5.1 Complicaciones Agudas

- Hipoglucemia:** Es la complicación aguda más frecuente del tratamiento de la diabetes. Se define como una concentración de glucosa menor de 70mg/dl, con o sin síntomas. Si es prolongada puede producir daño cerebral y hasta podría ser mortal. Los síntomas de hipoglucemia suelen aliviarse tan pronto como la persona bebe o come un poco de azúcar. Algunas personas con diabetes pueden tener síntomas antes de alcanzar esta cifra debido a descensos rápidos y/o bruscos de la glucosa.

Factores de Riesgo

La hipoglucemia severa en la persona con DM2 es más frecuente cuando se busca un control estricto de la glucemia, sobre todo en los que reciben sulfonilureas o insulina.

El aumento de la frecuencia de hipoglucemias puede indicar el inicio o progresión de una falla renal que tiende a prolongar la vida media de la insulina circulante.

Las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia en las personas con diabetes mellitus son:



- Retrasarse en comer u omitir una comida
- Equivocarse en la dosis del hipoglucemiante oral o insulina
- Incremento de la actividad física
- Beber alcohol
- Hipotiroidismo, hipocortisolismo

Cuadro Clínico

Los síntomas de hipoglucemia son inespecíficos y son de dos tipos:

- Autonómicos: temblor, palpitaciones, ansiedad/excitación (mediada por catecolaminas) sudoración, hambre y parestesias (mediada por acetilcolina).
- Neuroglucopénicos: deterioro cognitivo, cambios de conducta, alteraciones psicomotoras y a concentraciones de glucosa plasmática más bajas, convulsiones y coma.

Tratamiento

Para el manejo de la hipoglucemia se debe seguir los siguientes pasos:

En hipoglucemia sintomática, si el paciente está consciente y puede deglutir, se debe:

- Administrar 15-20 gr. de un azúcar de absorción rápida o carbohidrato simple. Puede ser un vaso de agua con una cucharada sopera de azúcar, media taza (120 ml) de gaseosa regular, media taza (120ml) de un jugo de frutas con azúcar, una taza (240ml) de leche o una cucharada de miel.
- Control de glucosa capilar luego de 5 minutos. Si continua en hipoglucemia repetir el tratamiento.
- Si con tratamiento la hipoglucemia cede, el paciente debe ser monitorizado en su glucemia cada hora hasta que se estabilice y ponerse en contacto con médico tratante para reevaluar tratamiento.

Si la persona ha perdido el conocimiento o se encuentra desorientada, se le debe administrar un bolo intravenoso de 25 gr de glucosa (4 ampollas de dextrosa al 33%) y permanecer en la emergencia para monitoreo mínimo 24 horas. Si esto no está disponible, debe colocarse gel de glucosa o miel o mermelada en el surco gingivolabial. La hipoglucemia asintomática o uno o más episodios de hipoglucemia severa deben llevarnos a replantear las metas de control glucémico y/o la reevaluación del régimen terapéutico.

- b. **Crisis Hiperglucémica:** Se define como todos aquellos episodios que cursan con elevadas concentraciones plasmáticas de glucosa (generalmente mayor de 250mg/dl), en las que el grado de alteración metabólica es lo suficientemente severo como para justificar la hospitalización de emergencia para la corrección inmediata con hidratación e insulina.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos incluyen: polidipsia, poliuria, polipnea, pérdida ponderal, debilidad, postración, trastorno del sensorio, deshidratación, respiración de Kussmaul (en cetoacidosis diabética), taquicardia, hipotensión, coma.

Las dos formas de presentación de la descompensación hiperglucémica aguda severa son el estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) y la cetoacidosis diabética (CAD). Las características de ambos estados²⁴ se describen en el Anexo 4: Características de las complicaciones agudas hiperglucémicas en la DM

Tratamiento

Una vez identificados estos signos por sospecha clínica o bioquímica deberán realizarse el manejo correspondiente en el servicio de emergencia.

Ambos tipos de complicaciones glicémicas comparten características comunes y su manejo terapéutico es muy similar y requiere de manejo hospitalario especializado.



6.5.2 Complicaciones crónicas

- a. **Enfermedad Cardiovascular:** Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con diabetes. La hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia, condiciones comunes que coexistentes con la son claros factores de riesgo para ECV y la diabetes por si misma confiere ya un riesgo independiente.

Factores de Riesgo

- **Hipertensión Arterial:**

La presión arterial deberá ser medida rutinariamente en cada visita.

Las personas con DM2 e HTA deberán ser tratadas a fin de alcanzar una presión arterial sistólica <140mmHg y una presión arterial diastólica <80mmHg.

Los pacientes con una Presión Arterial >120/80mmHg deben realizar cambios en el estilo de vida para reducir la presión arterial.

Pacientes con PA $\geq$ 140/80 mmHg aparte de los cambios en el estilo de vida deberán iniciar terapia farmacológica.

La terapia farmacológica para pacientes con DM2 e HTA deberá incluir un inhibidor ACE o un ARB.

- **Dislipidemia**

En los pacientes con DM2 se recomienda evaluar el perfil lipídico anualmente.

En individuos con enfermedad cardiovascular manifiesta la meta del colesterol LDL es <70 mg/dl y en individuos sin enfermedad cardiovascular la meta del colesterol LDL es <100 mg/dl.

La terapia con estatinas deberá ser añadida a los cambios de los estilos de vida independientemente de los niveles de lípidos basales para pacientes con DM2:

a.- Con enfermedad cardiovascular manifiesta

b- Sin enfermedad cardiovascular manifiesta, quienes son mayores de 40 años que tienen uno o más factores de riesgo cardiovascular adicional (historia familiar de ECV, HTA, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria).

Para pacientes con bajo riesgo (sin enfermedad vascular manifiesta y menores de 40 años) la terapia con estatinas deberá ser considerada en adición a los cambios en los estilos de vida si el colesterol LDL se mantiene por encima de 100 mg/dl o en aquellos con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Si los pacientes tratados farmacológicamente no alcanzan las metas arriba mencionadas con la terapia de estatinas a dosis máxima tolerada, la reducción en el colesterol LDL aproximadamente en un 30%-40% de la cifra basal es una meta terapéutica alternativa.

Los niveles de triglicéridos <150mg/dl y el colesterol HDL >40mg/dl en hombres y >50mg/dl en mujeres son deseables. Sin embargo, la terapia con estatinas dirigida hacia el colesterol LDL sigue siendo el objetivo principal.

La terapia combinada no ha mostrado ningún beneficio cardiovascular adicional a la terapia con estatinas sola.

La terapia con estatinas está contraindicada en el embarazo.

- **Tabaquismo:** aconsejar a todos los pacientes no fumar

Tamizaje

A todos los pacientes con DM2 se debe realizar, al menos anualmente, un examen cardiovascular que incluya:

- Evaluación de pulso y la presencia de soplos en las arterias carótidas.
- Evaluación de la presencia de los pulsos periférico: femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio en ambas extremidades inferiores.



- Evaluación del Índice tobillo brazo Índice tobillo/brazo (técnica fácilmente aplicable con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad vascular periférica en miembros inferiores).
- Se realizará EKG anualmente, por la posibilidad que tiene el paciente con diabetes de tener infarto cardiaco sin padecer dolor alguno, o cuando exista dolor torácico.

Tratamiento

En pacientes con ECV conocida se deberá considerar la terapia con inhibidores ACE y el uso de aspirina y terapia de estatina sino está contraindicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

En pacientes con un evento de infarto al miocardio previo continuar con betabloqueadores hasta dos años después del evento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática evitar el tratamiento con tiazolidinediona.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable, la metformina puede ser utilizada si la función renal es normal, pero debe ser evitado en pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva inestable o hospitalizado

- b. Nefropatía** La diabetes es la causa más común de insuficiencia renal crónica terminal.

Tamizaje

Para detectar el daño en una etapa inicial, todos los pacientes con DM2 al momento del diagnóstico y por lo menos una vez al año, deben realizarse:

- **Microalbuminuria:** Se deberá medir la relación albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar. Las recolecciones de 24 horas o minutas son más costosas y añaden poco a la predicción y exactitud.

Tener en cuenta que el ejercicio dentro de las 24 horas, infección, fiebre, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia o hipertensión marcadas, pueden elevar la excreción urinaria de albúmina por encima de los valores basales.

Se deberá recolectar dos o tres muestras de orina en un periodo de 3 a 6 meses las cuales deberán ser anormales antes de considerar que un paciente ha desarrollado un incremento en la excreción urinaria de albúmina o tiene una albuminuria en progresión.

La albuminuria persistente ha demostrado ser un marcador para el desarrollo de nefropatía en DM2 y un marcador establecido de riesgo cardiovascular incrementado.

- **Creatinina:** Se debe estimar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) usando la fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) validada en personas con diabetes o alternativamente usando fórmula de Cockcroft y Gault. (revisar punto 6.3).

Clasificación

La nefropatía diabética se clasifica según la Excreción de albumina y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG).

Tabla N° 7: Excreción de Albumina

Clasificación	Valores		
	Cociente Albuminuria/creatinuria Orina al azar	Orina 24 horas	Horaria
Normal	< 30 ug/mg creatinina	< 30 mg/24 horas	< 20 ug/min
Albuminuria	≥30 ug/mg creatinina	≥30 mg/24 horas	≥ 20 ug/min
- Microalbuminuria	30-300 ug/mg creatinina	30-300 mg/24 horas	20-200 ug/min
- Macroalbuminuria	>300 ug/mg creatinina	>300 mg/24 horas	>200 ug/min



Tábla N° 8: Estadios de la Enfermedad Renal Crónica

Estadios	Descripción	TFG (ml/min/1.73 m ² de superficie corporal)
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥90
2	TFG levemente disminuida	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG severamente disminuida	15-29
5	Insuficiencia renal crónica terminal	<15 o diálisis

Manejo/Tratamiento

El control óptimo de la glucosa y de la presión arterial reduce el riesgo o retrasa la progresión de la nefropatía.

Los inhibidores ACE o los BRAs (pero no ambos en combinación) son recomendados para el tratamiento de la paciente no gestante con elevación modesta (30-299 mg/24hrs) ó niveles altos (>300mg/24hrs) de excreción urinaria de albúmina.

Cuando los inhibidores ACE o BRAs o los diuréticos son usados se recomienda monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio.

Cuando la tasa filtración glomerular es < 60ml/min/1,73m² se deberá evaluar y manejar las posibles complicaciones de la enfermedad renal crónica en el III nivel de atención por un nefrólogo, así como cuando la etiología de la enfermedad renal sea incierta de difícil manejo o avanzada.

c. Neuropatía

La neuropatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes. Puede estar presente desde el momento del diagnóstico.

Cuadro Clínico

Las neuropatías diabéticas son heterogéneas con diversas manifestaciones clínicas (sensitivas, motoras, autonómicas), destacando entre ellas:

- La **polineuropatía distal simétrica**, es la presentación más común de neuropatía diabética y alrededor del 50% de los pacientes pueden ser asintomáticos con un riesgo incrementado de lesiones no dolorosas en los pies. Se caracteriza por dolor tipo quemazón, sensaciones eléctricas o punzantes, parestesias, hiperestesias; el dolor suele empeorar en la noche y los síntomas son más comúnmente experimentados en los pies y en las extremidades inferiores, aunque en algunos casos las manos pueden verse también afectadas.
- La **neuropatía diabética Autonómica**, tiene como cortejo sintomático, taquicardia de reposo, hipotensión ortostática (caída ≥20 mmHg en la presión arterial sistólica al ponerse de pie el paciente), constipación, gastroparesia, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, disminución de la sudoración de la piel, vejiga neurogénica que condiciona infecciones urinarias a repetición. Esta afectación autonómica puede condicionar que la hipoglicemia pase desapercibida por el paciente.

Tamizaje

Todos los pacientes deberían ser tamizados para polineuropatía distal simétrica al inicio del diagnóstico de DM2 y luego anualmente.

- Interrogar al paciente sobre la presencia de los síntomas y signos antes mencionados.
- Dentro de la exploración física se deben realizar:
 - Inspección de los pies- Evaluar la existencia de deformidades: dedos en garra, dedos en martillo, elevación del arco plantar, hallux valgus (juanete), callosidades.



- Evaluación neurológica de las extremidades inferiores: Mediante pruebas clínicas simples que tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico de neuropatía sensitivo-motora como son:
 - Evaluación de los reflejos osteotendinosos rotulianos y aquilianos.
 - Evaluación de la sensibilidad superficial con el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gr
- o Evaluación de la sensibilidad profunda vibratoria con el diapason de 128 Hz. La pérdida de la percepción al monofilamento y la reducción de la percepción vibratoria son pruebas sencillas, económicas y eficaces para detectar neuropatía diabética; predicen la formación de úlceras en miembros inferiores.
- o El diagnóstico es fundamentalmente clínico, solo en algunos casos necesitaremos de pruebas complementarias como la electromiografía.

Tratamiento

En primer lugar, se debe lograr el control de la glicemia.

En la Polineuropatía distal simétrica dos medicamentos han sido aprobados para el alivio del dolor de este tipo de neuropatía: pregabalina (150-600mg/día) y duloxetina(60-120mg/día). Sin embargo, otras opciones disponibles son: Amitriptilina(25-150mg/día), gabapentina(900-800mg/día), carbamazepina(200-400mg/día) y opioides (tramadol 50-400mg/día).

d. Retinopatía

La retinopatía diabética es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre los adultos de 20 a 74 años de edad. La retinopatía puede estar presente desde el momento del diagnóstico de la DM2. Además, los diabéticos pueden desarrollar cataratas o glaucoma con mayor frecuencia y a edad más temprana que las personas sin diabetes.

Tamizaje

Toda persona con DM2 debe ser evaluada al momento del diagnóstico y por lo menos una vez al año a partir de entonces o cuando aparezca algún síntoma como pérdida de la agudeza visual.

El diagnóstico se establece mediante la exploración del fondo de ojo. Los métodos más utilizados para ello, son la oftalmoscopia con dilatación de la pupila y las fotografías de la retina con cámara digital.

Si el examen de retina es normal, se debe repetir a los dos años, excepto si aparecen síntomas visuales antes de ese lapso.

Solo en algunos casos se deben practicar estudios más complejos como la angiografía con fluoresceína.

Tratamiento

El control intensivo de la diabetes con el objetivo de lograr un estado normo glicémico previene la aparición y retrasa la progresión de la retinopatía diabética.

La disminución de la presión arterial disminuye la progresión de la retinopatía.

Actualmente existen algunos tratamientos que se utilizan solos o combinados según el estado de avance de la retinopatía, entre ellos:

- Fotocoagulación con láser: En las fases tempranas puede evitar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de pérdida de visión. Está indicada en: algunos casos de retinopatía no proliferativa severa, retinopatía proliferativa o edema macular clínicamente significativo.
- Inyecciones intraoculares: Consisten en inyectar unos medicamentos en la cavidad vítrea ubicada detrás del cristalino.
- Tratamiento quirúrgico: cuando se produce una hemorragia vítrea severa persistente o un desprendimiento de retina traccional.



6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Se efectuará todo lo considerado:

- El médico efectuará la anamnesis y el examen físico identificando factores de riesgo y casos probables.
- A la persona identificada con mayor riesgo se le solicitará las pruebas diagnósticas correspondientes.
- En caso de identificar un caso confirmado de diabetes, el médico general capacitado en diabetes podrá brindar el tratamiento inicial.
- Todo paciente debe ser referido a consultorio de nutrición.
- Paciente con diagnóstico de DM2 con inadecuado control metabólico a pesar del tratamiento no farmacológico y farmacológico instaurado, debe ser manejado por médico internista o endocrinólogo
- En todo caso confirmado de diabetes, el médico general capacitado en diabetes, médico internista o endocrinólogo podrá realizar la valoración de las complicaciones y realizará y/o solicitará las evaluaciones complementarias o los exámenes de laboratorio requeridos para tal fin.
- Todo paciente con Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Gestacional debe ser referido al endocrinólogo.

Criterios de referencia

- Apoyo al diagnóstico: Solo de ser necesario para Doppler arterial de miembros inferiores, electromiografía.
- Infección aguda severa, derivar a emergencia.
- Diabetes Mellitus tipo 2 con sospecha clínica o bioquímica de descompensación o complicación aguda derivar a emergencia.
- Toda persona con DM2 con sintomatología o daño evidenciado de complicación crónica que requiera atención por un especialista (cardiólogo, neurólogo, y/o nefrólogo según corresponda):
 - Enfermedad coronaria
 - Insuficiencia cardíaca III-IV
 - Enfermedad vascular periférica
 - Accidente cerebrovascular
 - Neuropatía diabética autonómica
 - Albuminuria ≥ 30 ug/mg creatinina urinaria o > 300 mg/día,
 - Concentración de creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl en mujeres y ≥ 1.5 mg/dl en varones.
 - TFG < 60 ml/minuto (Enfermedad renal crónica estadio 3 o mayor)
 - Retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa
 - Retinopatía diabética proliferativa
 - Rehabilitación.
- Referencia a III nivel o instituto para seguimiento o tratamiento especializado o subespecializado:
 - Enfermedad crónica renal terminal para soporte dialítico.
 - Enfermedad oftalmológica de:
 - Edema macular.
 - Glaucoma neovascularizado.
 - Atención del diabético con retinopatía fotocoagulada o con indicación de la misma. vitrectomía o inyección de medicamentos intravítreos.

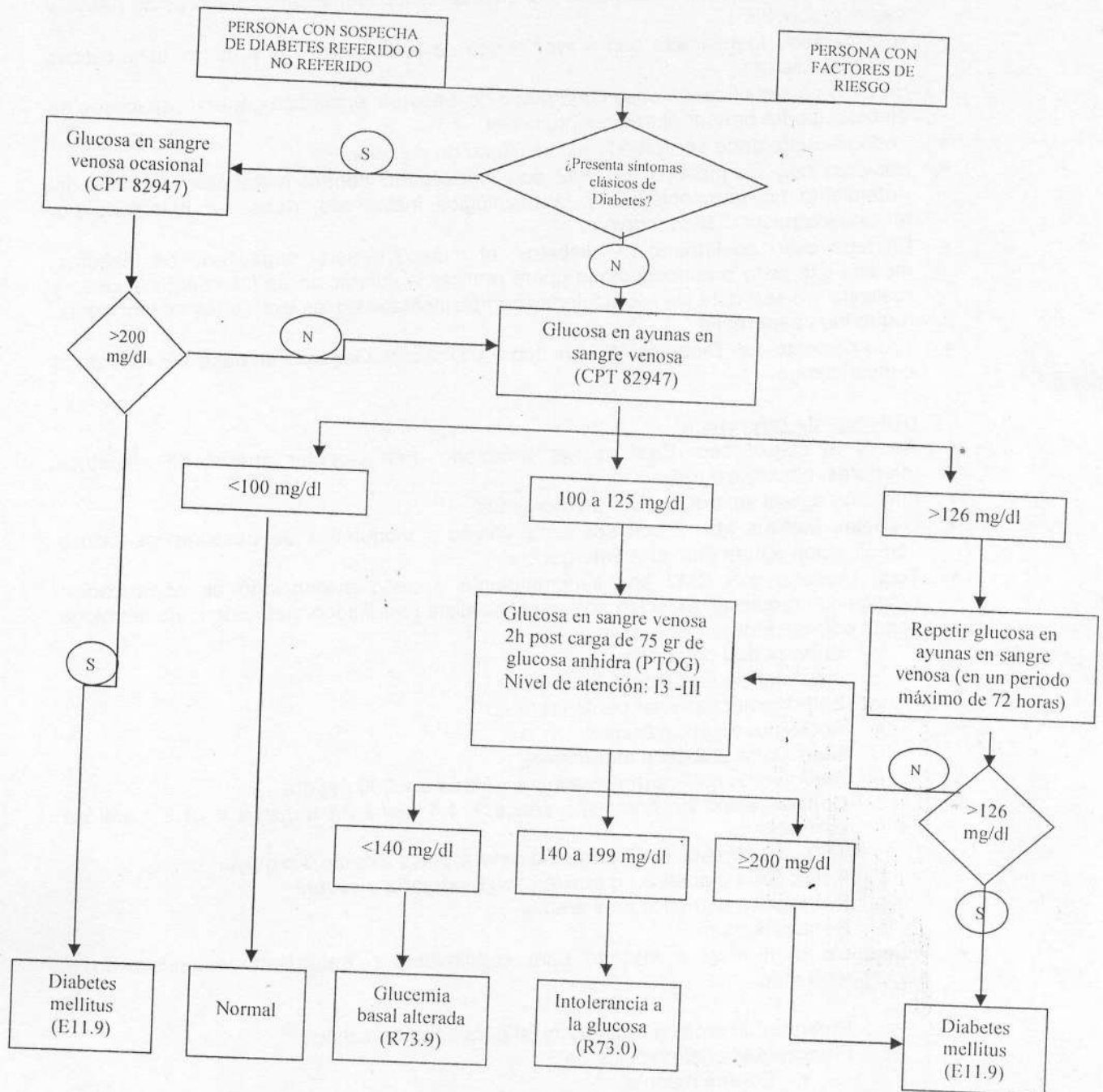
Criterios de contrarreferencia:

- Se efectuará contrarreferencia de aquellos pacientes que hayan logrado el control glucémico y que estén usando esquema simple de tratamiento farmacológico solo con antidiabéticos orales.

6.7 FLUJOGRAMAS

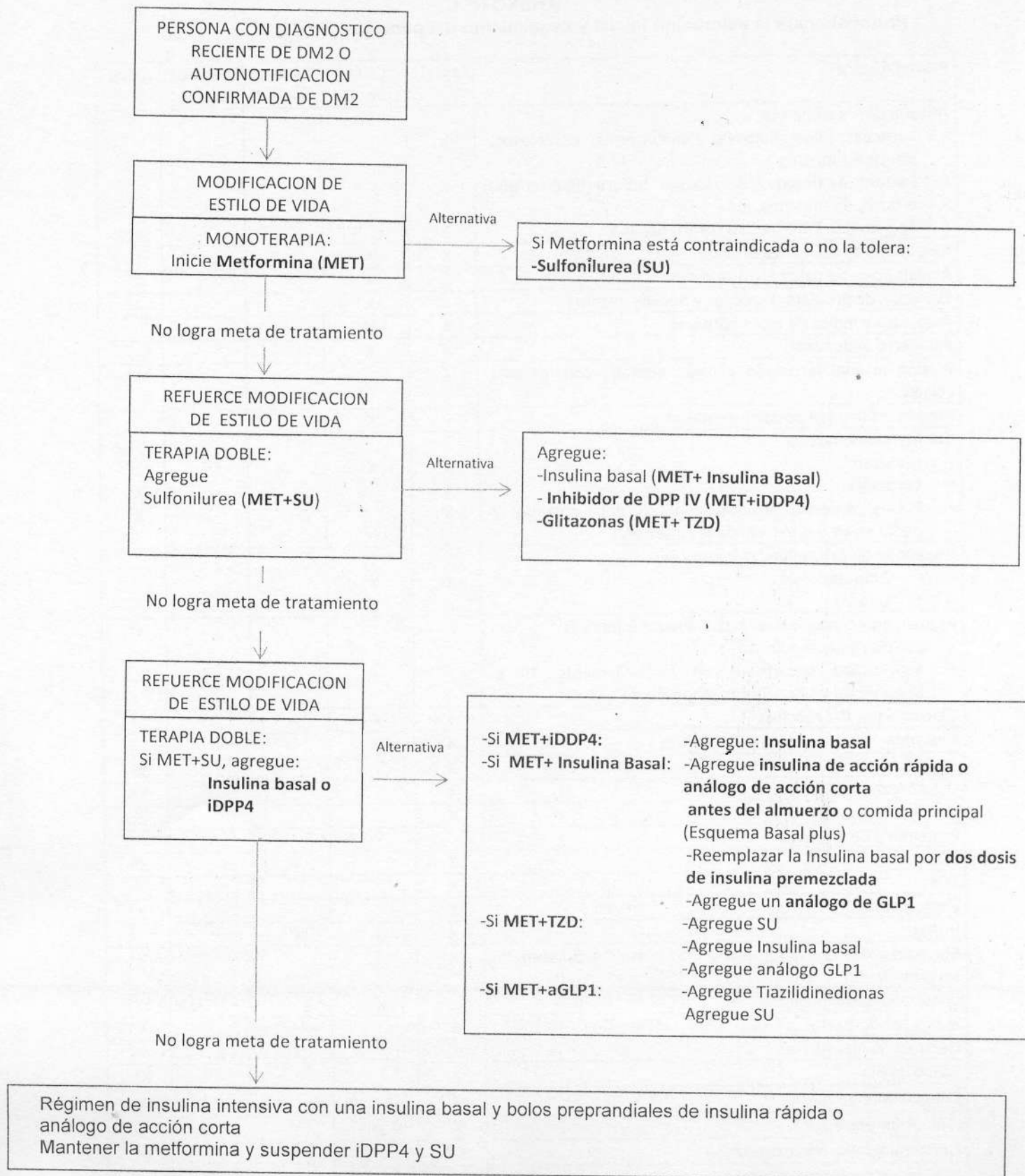


Flujograma N° 1
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2



Flujograma N° 2

MANEJO AMBULATORIO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



VII. ANEXOS

ANEXO N° 1

Protocolo para la valoración inicial y seguimiento del paciente con DM2

Procedimiento	Inicial	Cada consulta	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
Historia clínica completa					
• Síntomas (hiperglucemia, hipoglucemia, parestesias, claudicación, etc.)	X				
• Factores de riesgo cardiovascular: tabaco, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.	X				
• Angina, ICC, Enfermedad coronaria, ACV	X				
Resultados de exámenes previos	X	X			
Actualización de datos historia clínica		X			
Evolución de problemas activos y nuevos eventos		X			
Peso, talla e índice de masa corporal	X	X			
Perímetro abdominal	X	X			
Presión arterial (acostado y luego sentado con los pies colgando)	X				X ¹
Presión arterial (en posición sentada)		X			
Examen cardiovascular:					
• Corazón	X	X			
• Carótidas	X				X ¹
• Pulsos periférico: femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio en ambas extremidades inferiores	X				X ¹
Inspección de Extremidades inferiores:					
• Amputaciones	X	X			
• Úlceras	X	X			
Examen neurológico de las extremidades inferiores:	X				X ¹
• Reflejos osteotendinoso					
• Sensibilidad superficial con monofilamento 10 g					
• Sensibilidad vibratoria con diapasón de 128 Hz					
Glucemia por tira reactiva		X ²			
Glucemia	X				
Perfil lipídico	X				X ³
Urea-Creatinina	X				X ⁴
Examen de orina	X				X ⁵
Proteinuria de 24 horas					
TGO	X				X ⁶
TGP	X				X ⁶
Hemograma	X				X
HbA1c	X		X ⁷		
Microalbuminuria cuantitativa en orina (solo en pacientes sin proteinuria)	X				X
Consejería nutricional	X	X ⁷			
Índice Tobillo-Brazo	X				X
Electrocardiograma	X				X
Fondo de ojo	X				X ⁹
Examen odontológico	X				X
Evaluación psicológica	X				X
Electromiografía, una extremidad	X ¹⁰				X ¹⁰
Doppler de miembros inferiores en pie en riesgo	X				X



- (1) En DM2 sin neuropatía ni enfermedad vascular (macrovascular o enfermedad arterial periférica)
- (2) De no contar con glucosa por tira reactiva (glucosa capilar), deberá realizarse glucosa en sangre venosa para cada consulta
- (3) En pacientes sin antecedente de dislipidemia, cada 3 meses en paciente con dislipidemia
- (4) Paciente sin enfermedad renal crónica
- (5) En el examen bioquímico, se determinará presencia de proteinuria mediante tira reactiva. Si es negativa, medir microalbuminuria. Si es positiva, cuantificar proteinuria en orina de 24 horas.
- (6) Paciente sin dislipidemia o sospecha de enfermedad hepática grasa no alcohólica
- (7) Cada 3 meses hasta lograr HbA1c meta, luego podrá realizarse cada 6 meses
- (8) Cada mes hasta lograr HbA1c meta, luego podrá realizarse cada 6 meses
- (9) Paciente sin retinopatía diabética
- (10) Solo en caso de duda diagnóstica (cuadro clínico no concluyente)



ANEXO N° 2

Técnicas de planificación de comidas para para pacientes diabéticos: Método del plato

Es una manera fácil de planificación de menús saludables para la persona diabética y para toda su familia, teniendo en cuenta que corresponde a una dieta de 1200-1500 kcal en el almuerzo o cena. No es necesario pesar ni medir las porciones de los alimentos.

Todo lo que se necesita es un plato de aproximadamente 23 cm **centímetros de diámetro** (tamaño normal), en 3 partes y ubicar sus alimentos según se detalla a continuación:

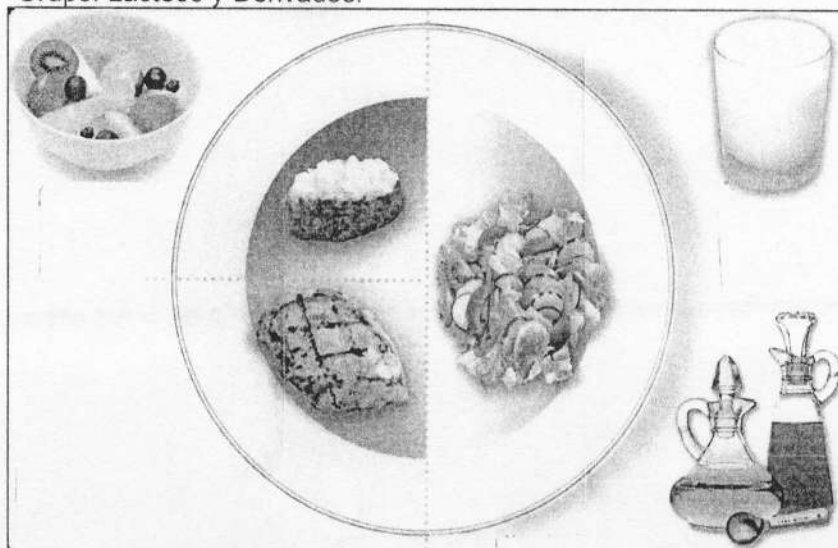
- En la primera mitad (1/2) del plato, introducir los vegetales (crudos o cocidos), estos tienen pocas calorías, por lo que hay que ingerirlos en mayor cantidad.
- En la segunda mitad del plato, hay que dividirla en dos cuartos:
 - El primero (1/4) va a contener los alimentos que destacan por su elevado aporte de proteínas, como son la carne, el pescado y los huevos (máximo 3 por semana). La porción de filete de carne o pescado no debe ser más grande que la palma de la mano.
 - El segundo (1/4) estará compuesto por los carbohidratos: como son los cereales, tubérculos y leguminosas. La cantidad recomendada de éste tipo de nutrientes, es de una taza o el equivalente de un puño cerrado
 - Todo lo mencionado, debe ir acompañado de, al menos, 2 litros de agua diarios y una pieza de fruta en cada comida o un vaso de yogurt.

Desayuno:

- 1/4 de su plato corresponde al Grupo: Carnes, pescado y huevos
- 1/4 de su plato corresponde al Grupo: Cereales, tubérculos y menestras.
- Deje vacío la otra mitad del plato
- Adicionar
 - Grupo: Frutas
 - Grupo: Lácteos y Derivados

Almuerzo y Cena:

- 1/4 del plato corresponde al Grupo: carnes, pescado y huevos.
- 1/4 del plato corresponde al Grupo: cereales, tubérculos y menestras.
- 1/2 del plato corresponde al Grupo: verduras:
- Adicionar
 - Grupo: Frutas.
 - Grupo: Lácteos y Derivados.

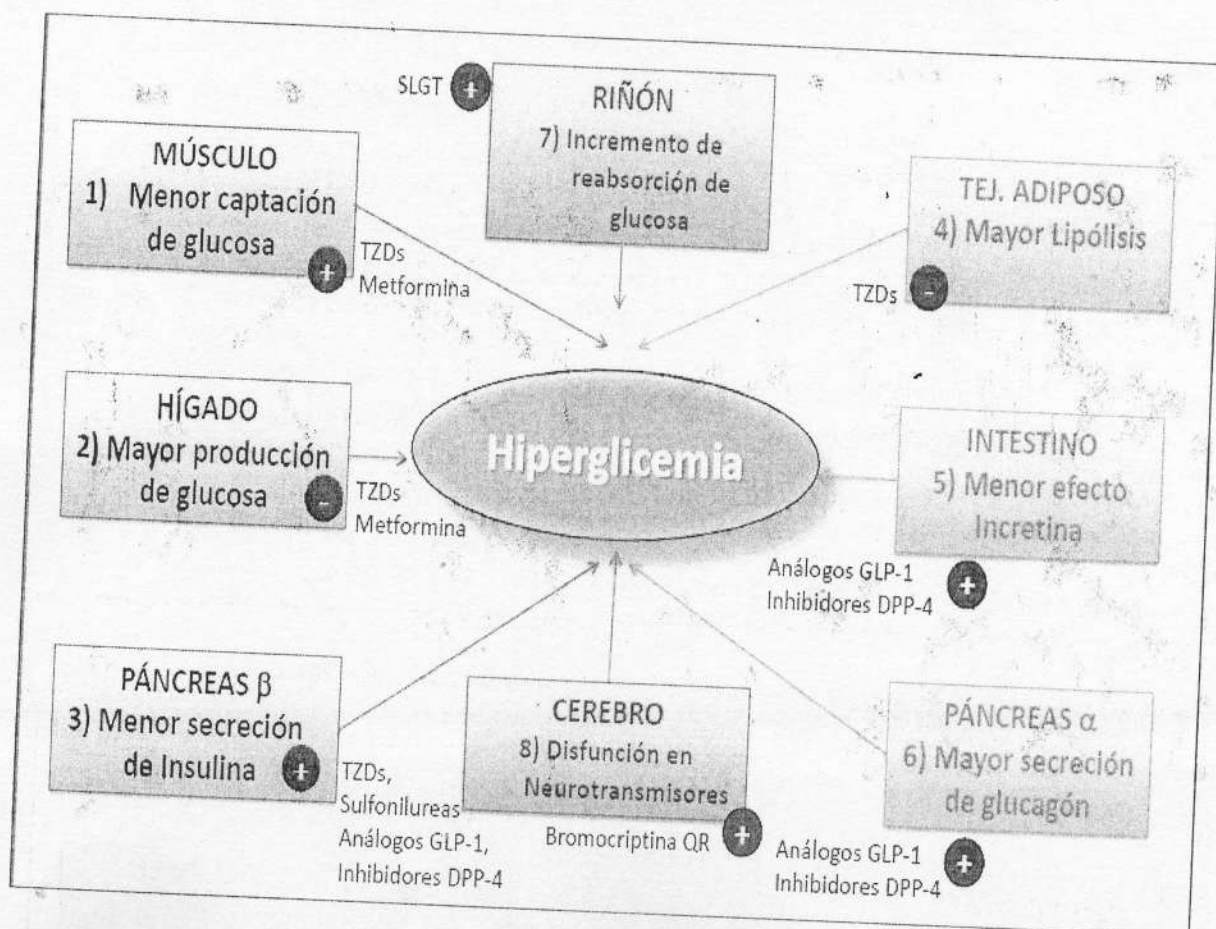


ANEXO N° 3

Grupos terapéuticos para el tratamiento de la Diabetes

1. Biguanidas: Metformina
2. Sulfonilureas: Glibenclamida, glipizida, glicazida, glimepirida
3. Meglitinidas (Glinidas): Repaglinida, Nateglinida
4. Tiazolidinedionas (Glitazonas): Pioglitazona, rosiglitazona
5. Inhibidores de α glucosidasa: Acarbosa, moglitol, voglibosa
6. Inhibidores de DPP4 (Gliptinas): Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina
7. Inhibidores de SGLT-2 (Gliflozinas): Canagliflozina, Dapagliflozina
8. Agonistas del Receptor GLP-1: Exenatide, Exenatide XR, liraglutide, lixisenatide
9. Amilina miméticos: Pramlintide
10. Agonistas de Dopamina: Bromocriptina
11. Secuestradores de ácidos biliares: Colesevelam
12. Insulinas: Humana regular, Humana NPH, Lispro, Aspart, Glulisina, glargina, detemir,

Enfoque terapéutico basado en la fisiopatología de la DM2



ANEXO N° 4

Principales características de las complicaciones agudas hiperglucémicas en la Diabetes Mellitus

Variable	EHH	CAD		
		Leve	Moderada	Severa
Glicemia (mg/dl)	>600	>250	>250	>250
pH	>7.30	7.25-7.30	7.0-7.24	<7.00
Bicarbonato (mEq/L)	>15	15-18	10-14.9	<10
Cetonuria	Baja	Positiva	Positiva	Positiva
Cetonemia	Baja	Positiva	Positiva	Positiva
Osmolaridad Sérica (mOsm/Kg)	>320	Variable	Variable	Variable
Anión gap	variable	>10	>12	>14
Estado mental	Estupor/coma	Alerta	Somnolencia	Estupor/coma



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

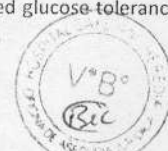
- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Rev Asoc Latinoam Diab. 2000; Suppl 1:1-70.
- Atlas de la Federación Internacional de Diabetes. Octava edición, Bruselas, Belgica, 2017.
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41, supplement 1:S13-27.
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010; 33, Supplement 1: S62-S69.
- IADPSG Consensus Panel International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33:676-682.
- Pacora P. Diabetes y embarazo: Vigilancia epidemiológica. Ginecol Obstet (Perú) 1996; 42:10-20.
- Ylave P, RB Gutarra. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en el Hospital Militar Central. Rev Per Ginecol Obstet. 2009; 55:135-142.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 2009; 58:773-795.
- Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. Acta Médica Peruana. 1999; 17:8-1.
- Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales; Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales Relacionados a las Enfermedades Crónicas Degenerativas. Lima, Peru: INS; 2006.
- Revilla L, Núñez E, Burga A, López T, Sánchez S, Zúñiga L, et al. Prevalencia de algunos factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú, 2003-2006: Resultados preliminares. Bol Epidemiol (Lima). 2009; 18(Supl. 1):S3-8.
- Seclén S, Rosas M, Arias A, Huayta E. Prevalence of type 2 diabetes in Peru: first wave prevalence report from PERUDIAB, a population-based three-wave longitudinal study. Pers Commun.; 2013.
- Seclén SN, Rosas ME, Arias AJ, Medina CA. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. BMJ Open Diab Res Care 2017;5(1):e000401.
- Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y nutrición (CENAN). Informe del Estado Nutricional en el Perú. Julio 2009-Junio 2010. Lima 2011.
- Gonzales N, Rodríguez EG, Manrique H. Características clínicas y factores asociados a morbilidad intrahospitalaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Soc Peru Med Interna 2013; 26 (4): 159-165.
- Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1): S105-S118.
- Villena JE, Yoshiyama CA, Sánchez JE, Hilario NL, Merin LM. Prevalence of diabetic retinopathy in Peruvian patients with type 2 diabetes: results of a hospital-based retinal telescreening program. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(5):408-14.
- Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. Diabetes Care. 2006 Jul;29(7):1697-9.
- Mathenge W, Foster A, Kuper H. Urbanization, ethnicity and cardiovascular risk in a population in transition in Nakuru, Kenya: a population-based survey. BMC Public Health 2010;10:569.
- Allender SJ, Wickramasinghe K, Goldacre M, Matthews D, Katulanda P. Quantifying urbanization as a risk factor for noncommunicable disease. J Urban Health 2011;88(5):906-918.
- Attard SM, Herring AH, Mayer-Davis EJ, Popkin BM, Meigs JB, Gordon-Larsen P. Multilevel examination of diabetes in modernizing China: what elements of urbanization are most associated with diabetes? Diabetologia 2012;55(12):3182-3192
- Miranda JJ, Wells JC, Smeeth L. Transiciones en contexto: Hallazgos vinculados a migración rural-urbana y enfermedades no transmisibles en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29: 366-71.
- Guías ALAD sobre el Diagnóstico Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. N Engl J Med 2001; 345(11):790-797.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, Khunti K, Yates T, Biddle SJ. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2012;55(11):2895-905.
- InterAct Consortium. Physical activity reduces the risk of incident type 2 diabetes in general and in abdominally lean and obese men and women: the EPIC-InterAct Study. Diabetologia. 2012;55(7):1944-52.
- Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(12):2361-9.
- Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of



- type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4229.
30. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(4):243-58.
 31. Cooper AJ, Forouhi ng, Ye Z, Buijsse B, Arriola L, Balkau B, Barricarte A et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(10):1082-92.
 32. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. The association between dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Sep 16. doi: 10.1111/jhn.12139.
 33. Xi B, Li S, Liu Z, Tian H, Yin X, Huai P, Tang W, Zhou D, Steffen LM. Intake of Fruit Juice and Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(3): e93471
 34. Bhupathiraju SN1, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014.
 35. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013; 37(Suppl 1):S1-212.
 36. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Härkänen T, Virtala E, Marniemi J, Aromaa A, Heliövaara M, Reunanen A. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(2):115-24.
 37. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):309-19.
 38. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):959-69.
 39. Ruan Y, Mo M, Joss-Moore L, Li YY, Yang QD, Shi L, Zhang H, Li R, Xu WH. Increased waist circumference and prevalence of type 2 diabetes and hypertension in Chinese adults: two population-based cross-sectional surveys in Shanghai, China. *BMJ Open*. 2013 28;3(10):e003408.
 40. Reis JP, Hankinson AL, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley T, Wei GS, Liu K, Reis JP, Hankinson AL, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley T, Wei GS, Liu K. Duration of abdominal obesity beginning in young adulthood and incident diabetes through middle age: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1241-7.
 41. Tarleton HP, Smith LV, Zhang ZF, Kuo T. Utility of anthropometric measures in a multiethnic population: their association with prevalent diabetes, hypertension and other chronic disease comorbidities. *J Community Health*. 2014;39(3):471-9.
 42. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-9.
 43. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11):1070-7
 44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
 45. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*. 1993;16(4):642-52.
 46. Wei GS, Coady SA, Goff DC Jr, Brancati FL, Levy D, Selvin E, Vasan RS, Fox CS. Blood pressure and the risk of developing diabetes in african americans and whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):873-9.
 47. Movahed MR, Sattur S, Hashemzadeh M. Independent association between type 2 diabetes mellitus and hypertension over a period of 10 years in a large inpatient population. *Clin Exp Hypertens* 2010;32 (3):198-201.
 48. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2937-43.
 49. Gerstein HC1, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12.
 50. Engberg, S, Vistisen D, Lau C, Glumer C, Jørgensen T, Pedersen O. Et al. Progression to Impaired Glucose Regulation and Diabetes in the Population-Based Inter99 Study. *Diabetes Care*, 32(4):606-601.
 51. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(2):228-233.
 52. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, Webb D. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56(7):1489-93.
 53. Knowler WC, Barret-Conner E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
 54. Sheehy AM, Flood GE, Tuan WJ, Liou JI, Coursin DB, Smith MA. Analysis of guidelines for screening diabetes mellitus in an ambulatory population. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):27-35.
 55. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783



- individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
56. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1845-50.
 57. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
 58. Silventoinen K, Pankow J, Lindstrom J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(5):451-8.
 59. Faeh D, William J, Yerly P, Paccaud F, Bovet P. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:32.
 60. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):741-50.
 61. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-49.
 62. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013;18(1):140-6.
 63. Qin Lv, Xian-Fang Meng, Fang-Fang He, Shan Chen, Hua Su, Jing Xiong, Pan Gao, Xiu-Juan Tian, Jian-She Liu, Zhong-Hua Zhu, Kai Huang, Chun Zhang. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56864
 64. Kramer CK, von Mühlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1272-3.
 65. InterAct Consortium. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60-9.
 66. Vassy JL, Shrader P, Jonsson A, Fox CS, Lysenko V, Isomaa B, Groop L, Meigs JB, Franks PW. Association between parental history of diabetes and type 2 diabetes genetic risk scores in the PPP-Botnia and Framingham Offspring Studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):e76-9.
 67. Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chang WT, Chen PC, Chen MF, Lee YT. Sibling and parental history in type 2 diabetes risk among ethnic Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(6):657-62.
 68. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
 69. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-34.
 70. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-524.
 71. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31.
 72. Baxter J, Hamman RF, Lopez TK, Marshall JA, Hoag S, Swenson CJ. Excess incidence of known non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Hispanics compared with non-Hispanic whites in the San Luis Valley, Colorado. *Ethn Dis*. 1993;3(1):11-21.
 73. Marshall JA, Hamman RF, Baxter J, Mayer EJ, Fulton DL, Orleans M, Rewers M, Jones RH. Ethnic differences in risk factors associated with the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol*. 1993;137(7):706-18.
 74. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*. 1997;46(4):701-10.
 75. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Hu FB. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1585-90.
 76. 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.
 77. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008;179(3):229-34.
 78. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, Chiang CC, Chuang LM. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care*. 2003;26(2):343-8.
 79. Naver KV, Secher NJ, Ovesen PG, Gorst-Rasmussen A, Lundbye-Christensen S, Nilas L. Offspring preterm birth and birth size are related to long-term risk of maternal diabetes. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(5):427-32.
 80. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and



- metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-63.
81. Maty SC, Everson-Rose SA, Haan MN, Raghunathan TE, Kaplan GA. Education, income, occupation, and the 34-year incidence (1965-99) of Type 2 diabetes in the Alameda County Study. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1274-81.
 82. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):804-18.
 83. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15(7):815-9.
 84. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault de la Longrais R, Trento M, Passera P, Taulaigo AV, Di Miceli S, Cenci A, Dalmaso P, Cavallo F. Estimating the Delay Between Onset and Diagnosis of Type 2 Diabetes From the Time Course of Retinopathy Prevalence. *Diabetes Care*. 2014 Apr 4. [Epub ahead of print].
 85. Singh BM, Jackson DM, Wills R, Davies J, Wise PH. Delayed diagnosis in non-insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ*. 1992 May 2;304(6835):1154-5.
 86. German MS: Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In Gardner DG, Shoback D (eds): *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2011, Chap. 17.
 87. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):501-5.
 88. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):513-6.
 89. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
 90. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Manninen M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
 91. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299.
 92. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
 93. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res*. 1990;13(1):1-11.
 94. Rajala U, Laakso M, Qao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1664-9.
 95. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):297-303.
 96. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B21-9.
 97. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002. 25(8):1410-17.
 98. Resolución Ministerial N° 184-2012/MINSA que aprueba la Guía Técnica para la Valoración Nutricional Antropométrica de la Persona Adulta.
 99. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20(7): 1183-1197, 1997.
 100. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organization, 1999:1-59.
 101. Guías ALAD 2006 de diagnóstico control y tratamiento de la diabetes.
 102. OPS. Paso a paso en la educación y el control de la diabetes. Pautas de atención integral, 2009.
 103. Manzano L, García-Díaz J, Gómez-Cerezo J, Mateos J, Del Valle F, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:662-70.
 104. Manzano L, Mostaza JM, Suárez C, Cairols M, Redondo R, Valdivielso P, et al. Modificación de la estratificación del riesgo vascular tras la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes sin enfermedad arterial conocida. Estudio MERITO. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:241-6.
 105. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 110 (2004), pp. 3075-80.
 106. Newman AB, Sciscovick DS, Manolio TA, Polak JF, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Heart Study (CHS)*



- Collaborative Research Group. *Circulation*, 88 (1993), pp. 837-45.
107. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*, 313 (1996), pp. 1440-4.
 108. McDermott. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med*, 133 (1999), pp. 33-40.
 109. Position Statement Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11): 3821-3842.
 110. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl. 1): S120-S140.
 111. Camelon KM, Hådelö K, Jämsén PT, Ketonen KJ, Kohtamäki HM, Mäkimäki S, Törmälä ML, Valve RH. The Plate Model: a visual method of teaching meal planning. DAIS Project Group. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(10):1155-8.
 112. Armstrong J. The plate model for dietary education. *Proc Nutr Soc*. 1993; 52: 19A.
 113. Harborview Medical Center. Plan Básico de comidas para Diabéticos. USA: HMC; 2009
 114. Rizer H, Smith M, Thomas K, y cols. Have you tried? The Idaho Plate Method. *American Dietetic Association. Diabetes Care and Education Practice Group. DCE Newsflash*. 1996; 17:18-20
 115. Rizer H, Smith M, Thomas K, y cols. Practical Nutrition: The Idaho Plate Method. *Practical Diabetology*. 1998; 17:42-45.
 116. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
 117. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JL, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm. *diabetol Pract*. 2013 ;9(2):327-36.
 118. Ash S, Reeves MM, Yeo S, Morrison G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with type II diabetes: a randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:797-802.
 119. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252-259.
 120. Nield L, Moore HJ, Hooper L, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004097
 121. Coppell KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorders SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment. *Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial*. *BMJ* 2010; 341:c3337
 122. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-1017.
 123. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-1383
 124. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46: 1071-1081.
 125. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:2692-2696.
 126. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
 127. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
 128. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
 129. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-579.
 130. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003;63(18):1879-94
 131. Rojas and Gomes: Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013 5:6.
 132. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2005;3:CD002966.
 133. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759-64.
 134. Bhansali A, Masoodi SR. Efficacy of once- or twice-daily extended release metformin compared with thrice-daily immediate release metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:441-5.
 135. Fujioka K(1), Brazg RL, Raz I, Bruce S, Joyal S, Swanink R, Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind,



- placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab.* 2005;(1):28-39.
136. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:16. doi: 10.1186/1758-5996-2-16
 137. Raz I, Delaet I, Goyvaerts H. Safety and efficacy of novel extended-release formulation of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49(Suppl 1):A363.
 138. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:338-342. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x.
 139. 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.* 2002;(2):CD002967.
 140. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
 141. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
 142. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67
 143. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes *Horm Metab Res.* 2009;41(12):905-9.
 144. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP; Sitagliptin Study 014 Investigators. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007 ;(6):1329-39.
 145. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):171-80.
 146. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2632-7.
 147. Åhrén , Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(12):2874-80.
 148. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes *JAMA.* 2010;303(14):1410-8.
 149. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613.
 150. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis *Open Med.* 2011;5(1):35-48.
 151. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):810-20.
 152. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.
 153. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: A New Look at Old Therapy *Current Diabetes Reports* February 2014, 14:473
 154. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Glud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009008.
 155. Roskamp R, Wernicke-Panten K, Draeger E. Clinical profile of the novel sulphonylurea glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996 Jul;31 Suppl:S33-42.
 156. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2014;9(2):e82880.
 157. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11(10):974-80.
 158. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients treated with glimepiride versus glibenclamide (Abstract). *Diabetologia* , 2000;43 (Suppl. 1):A40
 159. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus *Ann Intern Med.* 2007;147:386-399.
 160. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ.* 2011, 8;183(16):E1213-20.
 161. Zhang Y(1), McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line Agents for Glycemic Control for Type 2 Diabetes: Are Newer Agents
 162. 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.
163. Better?. *Diabetes Care*. 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]
 164. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care*. 2000;23(8):1130-6.
 165. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5.
 166. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane DB Syst Rev* 2009; CD005613.
 167. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes Care*. 2009;32(10):1789-95.
 168. Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, Lingvay I. β -cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1406-12.
 169. Bell DS(1), Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriEDstudy-II). *Diabetes Obes Metab*. 2011 ;13(9):800-5.
 170. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P; INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2238-43.
 171. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006;49(3):442-51.
 172. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; LisproMixture- Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26:2034-2044.
 173. Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane DB Syst Rev* 2004; 4: CD003418.
 174. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(6):623-31.
 175. Davies M, Lavallo-González F, Storms F, Gomis R; AT.LANTUS Study Group. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(5):387-99.
 176. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1282-8.
 177. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
 178. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 7-18, 2011.
 179. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011 ;13(7):594-603.
 180. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
 181. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):489-96.
 182. Scirica BM(1), Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
 183. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
 184. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37(4):386-98.
 185. Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(6): 481-92.
 186. Singh-Franco D(1), McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(8):694-708.



187. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 (Suppl 3):57-64.
188. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1453-69.
189. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10 Suppl 1:43-55.
190. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106-18.
191. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochellière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM; PERISCOPE Investigators Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-73.
192. Schöndorf T, Musholt PB, Hohberg C, Forst T, Lehmann U, Fuchs W, Löbig M, Müller J, Pfützner A. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):426-32.
193. Karamanos B, Thanopoulou A, Drossinos V, Charalampidou E, Sourmeli S, Archimandritis A; Hellenic ECLA Study Group Study comparing the effect of pioglitazone in combination with either metformin or sulphonylureas on lipid profile and glycaemic control in patients with type 2 diabetes (ECLA). *Curr Med Res Opin.* 2011;27(2):303-13.
194. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B; PROactive investigators Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet Med.* 2009;26(12):1242-9.
195. Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R *Curr Med Res Opin.* Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. 2009;25(12):2915-23.
196. Kaku K. Efficacy and safety of therapy with metformin plus pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(5):1111-9.
197. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):115-28.
198. Kung J, Henry RR Thiazolidinedione safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 ;11(4):565-79.
199. Ferwana M(1), Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, Murad MH. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies *Diabet Med.* 2013;30(9):1026-32.
200. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, Zambon A*, La Vecchia C, Corrao G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis *Oncologist.* 2013;18(2):148-56.
201. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006060.
202. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013 May; 36(5):1384-1395.
203. American Diabetes Association; Medical Management of Type 1 Diabetes by American Diabetes Association(Author), Bruce W. Bode, M.D.(Editor), Publisher: American Diabetes Association; Fourth Edition (2004)(Capitulo:) Hypoglycemia (pag.136-145).
204. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud 2001. Manual para educadores en diabetes mellitus: programa de educación en diabetes.
205. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.

