

**TRABAJO FINAL DE LA CARRERA DE POSGRADO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO (UNR)**

**Olivares Rubén Andrés**

**E-mail: [medicinaydocencia@yahoo.com.ar](mailto:medicinaydocencia@yahoo.com.ar)**

**Tutor: Prof. Dr. Parodi Roberto Leandro**

**Estrategias de  
control metabólico  
de la diabetes tipo 2  
Puesta al día y  
revisión de la  
literatura**

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

## **INTRODUCCIÓN**

La **diabetes tipo 2** es actualmente una **epidemia mundial**. La atención de los individuos con diabetes suele acarrear gastos en atención médica que son cada vez mayores. Por lo tanto, la enfermedad no es sólo un problema individual, sino que también es un problema de salud pública. El dramático incremento de la diabetes tipo 2 en nuestra sociedad se relaciona con el estilo de vida sedentario. La creciente prevalencia de **obesidad y sedentarismo es una asociación que conduce al incremento de la diabetes mellitus tipo 2**. (1) Además, se ha convertido en un problema importante debido a la aparición de diabetes tipo 2 en los niños. La diabetes tipo 2 es responsable de cerca del 95% de todos los casos de diabetes y de casi el 100% de los casos no diagnosticados de diabetes. (2)

El aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus en todo el mundo ha llevado a una situación donde aproximadamente **360 millones de personas tenían diabetes mellitus en 2011**, de los cuales más del 95% correspondía a diabetes tipo 2. Este número se estima que aumente a **552 millones en 2030** y se estima que **sólo cerca de la mitad conocerá su diagnóstico**. (3) En un cálculo reciente de Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimaron que el **8,3% de la población tiene diabetes**. **La frecuencia del trastorno aumenta con el envejecimiento**. En 2010 se calculó que la prevalencia de diabetes en Estados Unidos era del 11,3% en mayores de 20 años de edad. En sujetos >60 años la prevalencia fue del 26,9%. Las estimaciones a nivel mundial indican que en el año 2030 el mayor número de diabéticos tendrá entre 45 y 64 años de edad. (4) En la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) que se realizó en nuestro país en el 2005, en base a auto reporte de adultos de 18 años y más, registró una prevalencia nacional de hiperglucemia y/o DM de 11,9% entre aquellos encuestados que reconocieron haberse efectuado algún control de glucemia y del 8,5% en el total de la población adulta encuestada.

Cambios relativamente pequeños en el estilo de vida como reducir la ingesta calórica y aumentar la actividad física pueden retrasar o prevenir la transición desde una tolerancia alterada a la glucosa hasta la diabetes tipo 2. Existe evidencia sólida y coherente en cuanto a que el manejo de la obesidad puede demorar la evolución de la prediabetes a diabetes tipo 2 y beneficiar el tratamiento de la diabetes tipo 2. (1) Se deberá **aconsejar a los adultos con diabetes** que realicen 150 minutos/semana, como mínimo, de **actividad física** aeróbica de moderada intensiva (50-70 % de la frecuencia cardíaca máxima) dividida en 3 días/semana como mínimo, con un máximo de dos días consecutivos sin actividad física (recomendación con nivel de evidencia A). Se deberá alentar a todos los individuos, incluidos aquellos con diabetes, a que reduzcan las horas de sedentarismo, en particular, mediante la fragmentación del período prolongado (> 90 minutos) que permanecen en posición sentada (recomendación

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

con nivel de evidencia B). En ausencia de contraindicaciones, se deberá alentar a los adultos con diabetes tipo 2 un entrenamiento de resistencia por lo menos dos veces por semana (recomendación con nivel de evidencia A). Las recomendaciones enfocadas al desarrollo de mejores hábitos de vida (alimentación sana, actividad física, reducción del estrés psicosocial, control de los factores de riesgo cardiovasculares modificables) parecen razonables cuando se alinean hacia la obtención de una vida más larga y de mejor calidad. (5)

La obesidad conduce a la hiperinsulinemia compensatoria y en última instancia a la insuficiencia de las células beta y a la diabetes tipo 2. (3) Inicialmente, los niveles de glucemia en ayunas se mantienen dentro de los rangos normales; sin embargo, estos niveles comienzan a aumentar a medida que se va disminuyendo la secreción de la insulina y su acción sobre la glucosa, al mismo tiempo que aumenta la producción de glucosa por parte del hígado.

La prediabetes es una condición asintomática en la cual se presentan niveles altos de glucemia, con valores superiores a los normales, pero inferiores a los establecidos para el diagnóstico de diabetes. (6,7) **Prediabetes es el término utilizado para personas con glicemia en ayunas alterada y/o intolerancia a la glucosa; indica un riesgo relativamente alto para el desarrollo futuro de diabetes.** (8) En 1997 y 2003 el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes reconoció un grupo de individuos cuyos valores de glicemia no cumplían con los criterios de diabetes, pero eran demasiado altos para considerarlos normales. Se trata de personas con glicemia en ayunas alterada (100-125 mg/dl), con alteración en la tolerancia a la glucosa con PTOG a las 2 horas de 140-199 mg/dl y HbA1c 5,7-6,4%. Cabe mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y un número de otras organizaciones definen el punto de corte para la glicemia en ayunas en 110 mg/dl.

**La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia.** La **diabetes tipo 2** resulta de un defecto progresivo en la secreción de insulina en un contexto de insulinoresistencia. Los pacientes con este tipo de diabetes pueden tener niveles de insulina aparentemente normales o elevados, pero las concentraciones de insulina están siempre bajas con respecto a las concentraciones elevadas de glucosa plasmática. Por lo tanto, la secreción de insulina resulta insuficiente para compensar el grado de insulinoresistencia. Si bien la diabetes tipo 2 se asocia con una fuerte predisposición genética, ésta es compleja y no está claramente definida. El riesgo de padecer la misma aumenta con la edad, la obesidad y la inactividad física. La diabetes tipo 2 ocurre más frecuentemente en mujeres con diabetes gestacional anterior y en individuos con hipertensión y dislipidemia.

La cetoacidosis ocurre raramente en la diabetes tipo 2 pero puede originarse en asociación con el estrés de otra enfermedad. La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes. La diabetes tipo 1 comprende los casos en que hay destrucción de las

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

células- $\beta$  pancreáticas y predisposición a la cetoacidosis, que se atribuyen a un proceso autoinmune (tipo 1 mediada inmunológicamente) o etiología desconocida (tipo 1 idiopática). La tasa de destrucción de células- $\beta$  es más rápida en los niños y más lenta en adultos; lo que explica que los niños puedan presentarse con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Los adultos pueden retener una suficiente función residual de la células- $\beta$  para prevenir la cetoacidosis durante varios años. Algunos pacientes con diabetes tipo 1 tienen insulinopenia permanente y predisposición a la cetoacidosis sin evidencias de autoinmunidad. Esta forma de diabetes se denomina diabetes tipo 1 idiopática; es fuertemente hereditaria pero carece de evidencia inmunológica para la autoinmunidad de las células- $\beta$  y no está asociada con el HLA. (2) Un estudio reciente informó el riesgo de progresión a diabetes tipo 1 al momento de la seroconversión de autoanticuerpos en tres cohortes pediátricas de Finlandia, Alemania y los EE.UU. De los 585 niños que desarrollaron más de dos autoanticuerpos, casi el 70% desarrolló diabetes tipo 1 en el plazo de 10 años y el 84% en el plazo de 15 años. (9,10)

Además, **se reconocen otros 8 tipos específicos de diabetes** que representan < 3% de todas las personas con diabetes y la **diabetes gestacional**. La diabetes gestacional es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo. (3) El estudio (HAPO) “*The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*” es un estudio multinacional a gran escala en el que participaron 25.000 embarazadas, el mismo demostró los efectos adversos de la madre, feto y neonato cuando están incrementados los niveles de glicemia en la embarazada entre las 24 y 28 semanas. (8) En mujeres con (DMG) se recomienda realizar PTOG a las 6-12 semanas del posparto. (11) Las mujeres con antecedente de (DMG) deberían hacerse una revisión durante toda la vida, en busca de diabetes tipo 2, al menos cada 3 años. (8) Las mujeres con historia de diabetes gestacional tienen un gran riesgo de diabetes posterior y deberá hacerse un seguimiento y modificar el estilo de vida. (12,13)

**La diabetes tipo 2 con frecuencia no se diagnostica hasta que aparecen las complicaciones.** Hay pruebas que sugieren que el diagnóstico temprano puede limitar las complicaciones agudas. (14) Un gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de diabetes mellitus son asintomáticos y no se percatan de que la padecen. **Hay estudios epidemiológicos sugieren que puede existir diabetes mellitus tipo 2 hasta por un decenio antes de establecerse el diagnóstico.** Algunos individuos con diabetes mellitus tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes al momento de su diagnóstico. (4)

Las personas con prediabetes a menudo tienen otros factores de riesgo cardiovascular, tales como obesidad, hipertensión, dislipidemia y tienen un riesgo aumentado para eventos cardiovasculares. “Las crecientes tendencias de sobrepeso y

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

obesidad justifican la atención a tiempo por parte de quienes están a cargo de tomar decisiones en relación a la política de salud y al sistema de atención médica”. (15) Al actualizar el análisis del sobrepeso y la obesidad en los EE. UU. según la edad, el sexo y la etnicidad realizado por Must y colegas en la década de 1990, Yang y Colditz analizaron los datos de 2007 a 2012 en la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición (NHANES). En general, las tendencias en el peso fueron similares entre los grupos raciales y étnicos, con excepción de las mujeres afroamericanas, quienes tuvieron el mayor aumento de sobrepeso y obesidad. Las mujeres de raza blanca tenían más probabilidades de tener un peso normal que sobrepeso. Los investigadores advierten que las tendencias actuales de evaluar sólo a las poblaciones de alto riesgo para enfermedades crónicas asociadas con el peso pueden poner a individuos de peso normal en riesgo de ser subdiagnosticados. “Se requieren estrategias poblacionales que ayuden a reducir los factores de riesgo modificables, como las intervenciones en el ambiente físico, reforzando los esfuerzos en la atención primaria para prevenir y tratar la obesidad, y alterando las normas sociales de conductas”. (15)

### **OBJETIVO DE LA REVISIÓN**

El objetivo de la siguiente revisión de la literatura es desarrollar las mejores estrategias para prevención de daño macro y microvascular en la diabetes; mediante análisis, integración y actualización de los parámetros que se utilizan para evaluar el control metabólico de la diabetes tipo 2. Se realizó la búsqueda de información en bases de datos de publicaciones científicas como Medline y Pub Med.gov - Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU., procediendo al análisis de ensayos clínicos, meta-análisis, guías y publicaciones originales. También se incluyó la revisión de expertos y capítulos de libros especializados en la temática. Se buscaron publicaciones preferentemente de los últimos diez años, en idioma inglés y español.

### **DESARROLLO DE AFIRMACIONES CONTROVERSIALES**

**Las pruebas que sirven para diagnosticar diabetes y detectar personas con prediabetes, deberán considerarse en adultos de cualquier edad con índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup> (recomendación con nivel de evidencia A) sino las pruebas deberán iniciarse a los 45 años de edad (recomendación con nivel de evidencia B). Si el resultado de las pruebas es normal, es razonable repetir las pruebas con intervalos de tres años como mínimo (recomendación con evidencia c).** La justificación del intervalo de tres años se basa en que resulta poco probable que un individuo desarrolle complicaciones significativas de la diabetes dentro de los tres años de una prueba negativa (16) **Los**

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

intervalos serán más breves dependiendo del estado de riesgo; por ejemplo, en la **prediabetes deberá hacerse anualmente**. (8) El sistema de clasificación de la *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION* (año 2016) utiliza las letras A, B, C y E para mostrar el nivel de evidencia que avala cada recomendación: (17)

**A: evidencia clara proveniente de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, generalizables, bien efectuados**

**B: evidencia sólida de estudios de cohortes bien efectuados**

**C: evidencia sólida proveniente de estudios clínicos no controlados o controlados inadecuadamente**

E: consenso de expertos o experiencia clínica

En otra publicación se hace la referencia de **buscar diabetes en adultos asintomáticos con (IMC) > o = 25 Kg/m<sup>2</sup> que tienen factores de riesgo adicionales:** sedentarismo; familiar de 1° con diabetes; grupos raciales y étnicos de alto riesgo como afroamericanos, latinos, nativos americanos, asiáticos, islas del Pacífico; mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional; hipertensos; nivel de HDL colesterol < 35 mg/dl y/o nivel de triglicéridos > 250 mg/dl; mujeres con síndrome de ovario poliquístico; prediabetes; otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina como obesidad severa y acantosis nigricans; historia de enfermedad cardiovascular. **En ausencia de estos criterios, la búsqueda de diabetes deberá realizarse a partir de los 45 años de edad, coincidiendo con la anterior publicación.** (8)

Una vez definida la persona a estudiar hay que hacer uso de las pruebas para diagnóstico de diabetes. **Cuando hay resultados discordantes entre dos pruebas diferentes, hay que repetir la prueba cuyo resultado esté por encima del umbral diagnóstico.** Cuando se repite una prueba, es probable que el resultado que antes era anormal, muestre un resultado por debajo del umbral diagnóstico. Esto es menos probable con A1c, más probable con la glicemia en ayunas y mucho más probable con la PTOG. La HbA1c tiene menor variación de un día a otro y es menos influenciado por el estrés.

**En este caso el profesional de la salud puede optar por seguir de cerca al paciente y repetir la prueba en 3-6 meses.** (8) Aquí vemos otra controversia, en este caso sobre cuál es el intervalo más adecuado para repetir las pruebas diagnósticas, ya que anteriormente se había mencionado un intervalo de 1 año en prediabéticos.

**Una de las pruebas diagnósticas de diabetes es la HbA1c.** La prueba debe ser efectuada en un laboratorio mediante el empleo de un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina y estandarizado para el ensayo de

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

Control de la Diabetes y sus Complicaciones. Debido a la estandarización alcanzada en la prueba en los últimos años, la (ADA) la incorporó recientemente como el **primer criterio de diagnóstico de diabetes en individuos asintomáticos o con sospecha clínica de esta enfermedad**. La ADA ha definido tres puntos de corte para la HbA1c:  $\leq 5,6\%$ , nivel no diabético; entre 5,7% y 6,4%, nivel prediabético; y  $\geq 6,5\%$  compatible con el diagnóstico de diabetes. La HbA1c puede ser utilizada como criterio de diagnóstico tanto de la diabetes tipo 1 como de la diabetes tipo 2. Además, la HbA1c que es el **parámetro más fiel para evaluar el control metabólico de los pacientes diabéticos**. La HbA1c rápidamente se convirtió en el **“estándar de oro” para evaluar la respuesta al tratamiento instalado** (38,39) y así lo ha ratificado en los últimos años la ADA (18,19,20) y los demás organismos internacionales relacionados con el manejo de la diabetes, como la *Canadian Diabetes Association*. (21,22), el *American College of Obstetricians* (23), la *National Kidney Foundation* (46), el *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* (24), la *European Society of Cardiology* (25) y la *Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)* (26), en nuestro medio, sólo para enunciar algunos ejemplos.

Vuelve a presentarse un nuevo interrogante referido a cómo es más correcto denominar a la HbA1c. La **hemoglobina glicada o glicohemoglobina**, más conocida con la sigla HbA1c o simplemente A1C, tradicionalmente mal denominada hemoglobina glicosilada, de acuerdo con la definición de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. (27) El término "glicosilada" está mal empleado, es más adecuado hablar de hemoglobina "glicada", pues la glicosilación es un proceso altamente regulado, en tanto que la glicación es un proceso espontáneo y aleatorio.

En condiciones normales el eritrocito vive en la circulación un promedio de 120 días. El mayor componente del eritrocito es la hemoglobina; el 97% de la hemoglobina total corresponde a la HbA (a partir del 1º año de vida), el 2,5% corresponde a HbA2 y la Hb fetal corresponde a menos del 1%. Tras el contacto permanente del eritrocito con la glucosa, ésta se incorpora a la estructura molecular de la hemoglobina dando lugar a la **HbA1c por glicación no enzimática irreversible**. La glicación se presenta con la mayoría de las proteínas del organismo.

La HbA1c es el primer criterio para diagnóstico de diabetes y el mejor parámetro para evaluar su control metabólico. Sin embargo, no sólo tiene bondades, sino también desventajas. Tiene mayor costo en comparación con la glucemia y menor disponibilidad en algunos países en vías de desarrollo. No es posible usarla en situaciones como embarazo o reciente pérdida de sangre. (8) La **HbA1c presenta una disminución espuria** en situaciones clínicas en las que se acorta la vida media de los eritrocitos (hemorragia aguda, hemólisis,

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

transfusión sanguínea). También se obtiene un resultado falsamente bajo de HbA1c en numerosas hemoglobinopatías. (28,29) Hay fármacos que producen una reducción falsa de la HbA1c como la ingestión de ácido acetilsalicílico, tratamiento antirretroviral, tratamiento con hidroxiurea por provocar aumento de la Hb fetal y las altas dosis de vitamina C, E y otros antioxidantes; también la presencia de hipertrigliceridemia pueden provocar el descenso de la HbA1c. (30) Por eso, a pesar de que la prueba no se afecta significativamente por la falta de ayuno, es preferible que la muestra se tome en ayunas y así evitar resultados espurios derivados de la turbidez de la muestra. En estos casos hay que utilizar las pruebas convencionales. **En estos pacientes el diagnóstico debe hacerse con los criterios de la glucosa.**

También hay situaciones donde la **HbA1c puede estar falsamente elevada** como sucede cuando hay eritropoyesis disminuida; por ejemplo, pacientes esplenectomizados, falla renal crónica. (31,32,33) En estos casos también hay que usar los criterios de la glucosa para hacer diagnóstico de diabetes mellitus.

Un estudio epidemiológico reciente encontró que los afroamericanos con y sin diabetes tienen A1c y niveles de fructosamina más elevados que los blancos no hispanos, lo que sugiere una mayor carga glucémica postprandial. (8)

No está claro si debe usarse el mismo punto de corte de A1c para diagnosticar diabetes en niños y adolescentes, ya que los estudios epidemiológicos han sido realizados en poblaciones adultas. (12,13) En la última década, la incidencia de diabetes tipo 2 en adolescentes ha aumentado drásticamente. La prueba para detectar diabetes tipo 2 debe considerarse en niños y adolescentes con sobrepeso. (34) La ADA reconoce la limitación de la A1c para diagnosticar diabetes en niños y adolescentes, así mismo la sigue recomendando. (35,36)

**Otro criterio para el diagnóstico de (DM) es la Glucosa plasmática en ayunas > o = 126 mg/dl.** El ayuno se define como la ausencia de ingestión calórica durante al menos 8 horas.

**La tercera forma de hacer el diagnóstico de DM es mediante una glucosa plasmática a las dos horas > o = 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).** La prueba debe ser realizada tal como fuera descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante el uso de una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. **La (PTOG) puede efectuarse en pacientes con A1c elevada pero no diagnóstica o con una glicemia en ayunas alterada.** (3)



## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

**La cuarta forma de hacer el diagnóstico es cuando el paciente tiene los síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, pérdida de peso no intencional) con una glucosa plasmática al azar  $> o = 200$  mg/dl. La extracción es “al azar”, cuando se hace sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimento.**

Además, aunque la **HbA1c es altamente específica para el diagnóstico de diabetes, es menos sensible que la glicemia en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)**. El punto de corte de HbA1c 6,5% identifica un tercio menos de casos de diabetes en comparación con la glicemia en ayunas. (3,8) **En este punto se presenta una nueva contradicción ya que los datos epidemiológicos muestran una relación parecida entre la HbA1c y el riesgo de desarrollar retinopatía diabética, como se ven con la glicemia en ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)**. La reducción de la HbA1c se relaciona con disminución de las complicaciones crónicas. La HbA1c rápidamente se convirtió en el “estándar de oro” para evaluar la respuesta al **tratamiento instalado** (37,38) y así lo ha ratificado en los últimos años la ADA (18,19,20) y los demás organismos internacionales relacionados con el manejo de la diabetes, como la *Canadian Diabetes Association*. (21,22), el *American College of Obstetricians* (23), la *National Kidney Foundation* (39), el *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (24), la *European Society of Cardiology* (25) y la *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD) (26), en nuestro medio, sólo para enunciar algunos ejemplos. Actualmente la HbA1c no sólo es un parámetro de control metabólico de la diabetes, sino que además es el primer criterio diagnóstico de diabetes.

De acuerdo con los actuales criterios de la ADA, existen cuatro formas de diagnosticar la diabetes. Cada una debe ser confirmada el día posterior mediante uno de los cuatro métodos. Cuando un individuo no presenta síntomas clínicos, el diagnóstico de diabetes es más difícil. Si el diagnóstico inicial es sugerido sobre la base de una HbA1c  $> o = 6,5\%$  o una glucosa en ayunas de  $> o = 126$  mg%, una prueba positiva debe ser repetida para confirmar el resultado. Si dos pruebas diferentes son positivas, por ejemplo, HbA1c y glicemia en ayunas, también se confirma el diagnóstico de diabetes. Cuando hay resultados discordantes entre dos pruebas diferentes, hay que repetir la prueba cuyo resultado esté por

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

encima del umbral diagnóstico. A continuación, se resume en un cuadro los criterios diagnósticos de diabetes según ADA (año 2016).

<b>Hb A1c</b>	<b>&gt; o = 6,5 %</b>
<b>Glicemia en ayunas</b>	<b>&gt; o = 126 mg/dl</b>
<b>PTOG a las 2 hs</b>	<b>&gt; o = 200 mg/dl</b>
<b>Glicemia al azar</b>	<b>&gt; o = 200 mg/dl</b>

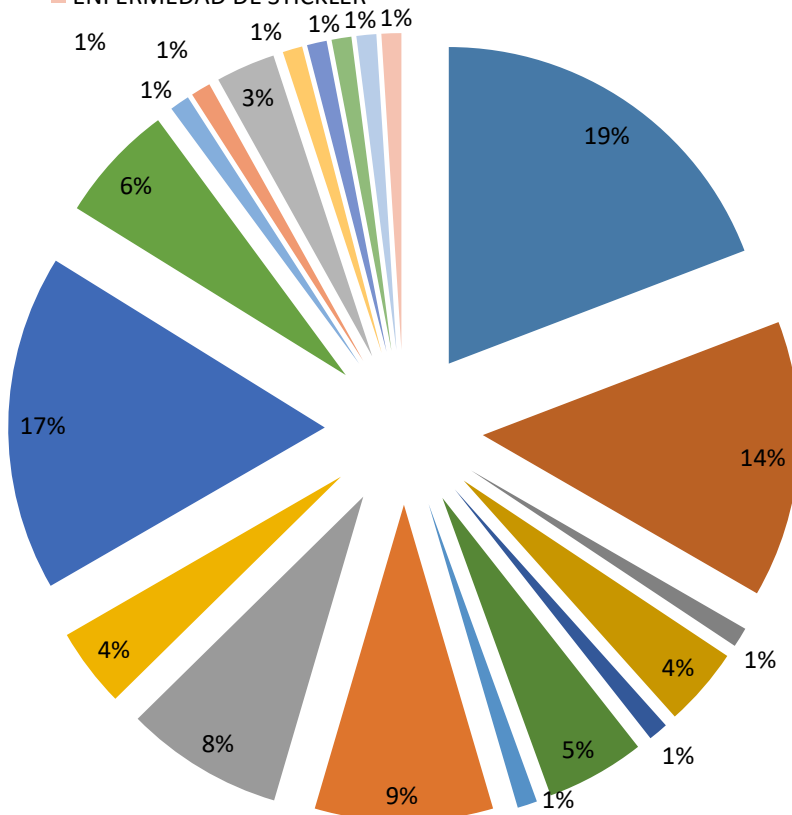
Es muy importante tener identificado al paciente con diabetes mellitus ya que nos da la oportunidad de realizar intervenciones terapéuticas y reducir complicaciones macro y microvasculares. Dentro de las manifestaciones microvasculares se incluyen la retinopatía con posibilidad de evolucionar a ceguera (40,41,42), la nefropatía que puede progresar a insuficiencia renal crónica (43,44) y la neuropatía con posibilidad de desarrollar complicaciones como úlceras en los pies, amputaciones de extremidades (45), artropatía de Charcot y manifestaciones de disfunción autonómica, incluida la disfunción sexual.

La retinopatía es un hallazgo común en mujeres hispánicas embarazadas con diabetes mellitus preexistente y también se observa en el 3,6% de estas pacientes con diabetes mellitus gestacional. Por lo tanto, el examen rutinario de la retina también debe ser parte integral e importante del manejo de la diabetes en mujeres hispánicas embarazadas con diabetes preexistente (46) Recientemente se ha realizado en el Centro de Rehabilitación Visual “Luis Braille” de la ciudad de Rosario, una estadística sobre la población que asiste a la dicha institución (año 2016). Pudo corroborarse que la retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en adultos, tal como lo representa el siguiente gráfico:

**Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**  
**Puesta al día y revisión de la literatura**

**ESTADÍSTICA DEL CENTRO DE REHABILITACIÓN "LUIS BRAILLE" DE ROSARIO (AÑO 2016)**

- DIABETES
- SECUELAS NEUROLÓGICAS
- SÍNDROME DE MARFAN
- TRAUMATISMO DE CRÁNEO/HERIDA ARMA DE FUEGO
- OCLUSIÓN VENA CENTRAL DE LA RETINA
- GLAUCOMA
- SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON CON FIBROSIS CONJUNTIVAL
- MACULOPATÍA
- MALFORMACIONES CONGÉNITAS
- DESPRENDIMIENTO DE RETINA (GENÉTICA/DESCONOCIDA)
- RETINOPATÍA DEL PREMATURO
- RETINITIS PIGMENTARIA
- QUERATOCONO
- RUBÉOLA CONGÉNITA
- CORIORRETINITIS POR CMV
- NEUROPATÍA ÓPTICA CAUSA DESCONOCIDA
- RETINOPATÍA MIÓPICA SEVERA
- SÍNDROME DE VOGT KOYANAGI HARADA
- GRANULOMATOSIS DE WEGENER
- ENFERMEDAD DE STICKLER

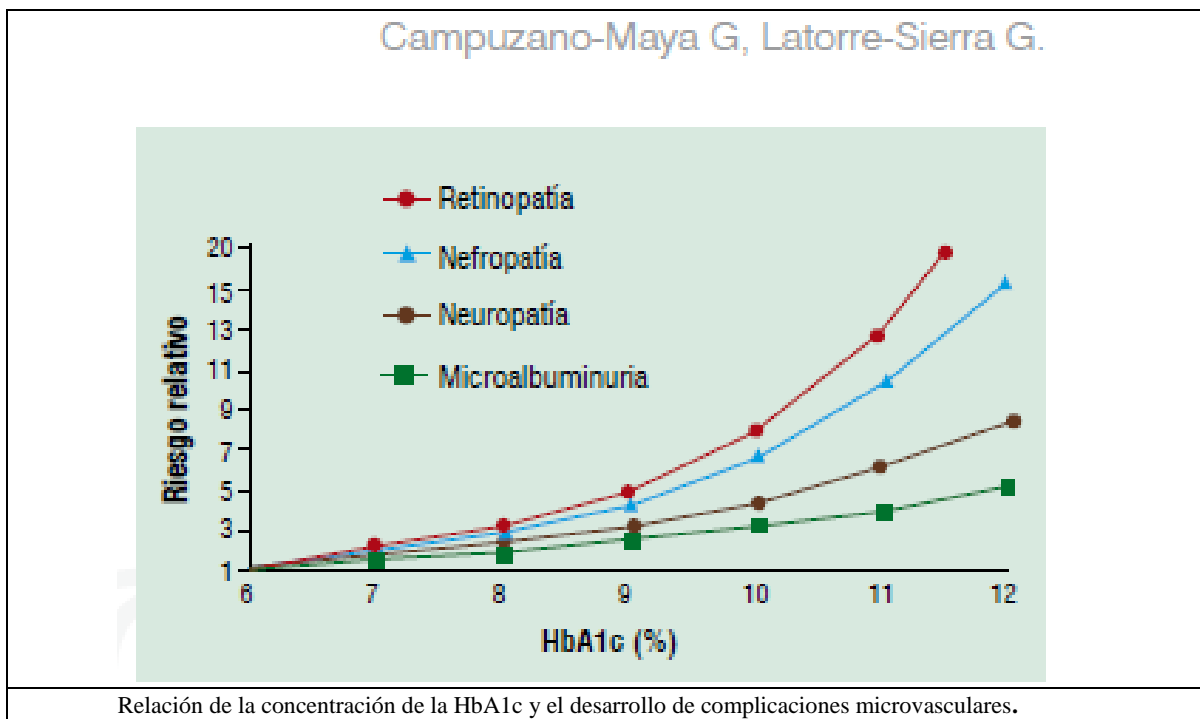


## Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2

### Puesta al día y revisión de la literatura

La diabetes mellitus es la primera causa de ceguera en adultos y la causa más frecuente de nefropatía en etapa terminal. También es la primera causa de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores. (4) La mayor parte de las amputaciones de extremidades inferiores de origen no traumático ocurren en personas con diabetes. El 40 % de los pacientes amputados serán sometidos a una nueva amputación en el lapso de cinco años y la mitad fallecerá dentro de los tres años siguientes a la primera amputación. La secuencia de ulceración, infección y gangrena precede a la gran mayoría de las amputaciones. Cuando se previene la ulceración disminuyen las amputaciones. (47)

La lesión característica de la microangiopatía diabética es el engrosamiento de las membranas basales capilares, engrosamiento que posteriormente induce una oclusión con hipoxia y daño tisular. En la mayoría de estas complicaciones hay una buena correlación con la severidad y la duración de la hiperglucemia y pueden aparecer entre 5 a 10 años después de haberse iniciado la enfermedad. **Las manifestaciones microvasculares generan secuelas discapacitantes. Las complicaciones microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía) se reducen en forma significativa con el control estricto de la glicemia.** El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) demostró que el control intensivo ( $HbA1c < 6,5\%$ ) redujo eventos microvasculares, sin reducción significativa en resultados macrovasculares. (48,49)



## Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2

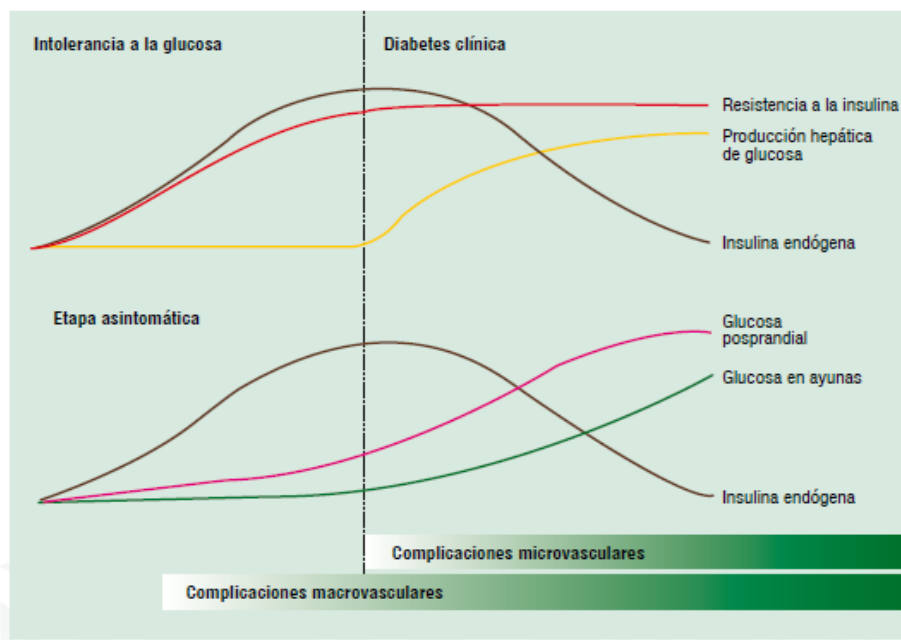
### Puesta al día y revisión de la literatura

Las manifestaciones macrovasculares como la enfermedad coronaria y la trombosis no son exclusivas de la diabetes y son una causa muy importante de mortalidad. (50,51,52) La diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardíaca y de trombosis. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo occidental. A través de una serie de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas es posible prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La glucosa incrementa el estrés oxidativo y provoca efectos indeseables sobre la pared arterial. La auto oxidación de la glucosa conduce a la formación de varias especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido (8,12,17) Las reacciones de glucooxidación de los diabéticos contribuyen a las enfermedades macrovasculares por el daño que produce en el microambiente de los tejidos de la pared vascular. Las fluctuaciones de las concentraciones de la glucemia aceleran la progresión de la aterosclerosis. (53,54)

Se ha demostrado que la reducción de la HbA1c reduce los eventos macrovasculares. (55) En el ensayo ADVANCE no hubo una reducción significativa de los eventos macrovasculares mayores, aunque no se pudo descartar un beneficio modesto. No obstante, la prevención de las complicaciones macrovasculares de la diabetes requiere un enfoque multifactorial frente a los principales factores de riesgo modificables, incluyendo presión arterial y los lípidos en sangre. (56)

Como puede apreciarse en el gráfico, las complicaciones macrovasculares comienzan a generarse durante la etapa asintomática de la diabetes mellitus.

Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G.



## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

Con las intervenciones terapéuticas se trata de evitar las complicaciones; en definitiva, se trata de mejorar la calidad de vida de los enfermos y reducir costos para la sociedad. Un enfoque terapéutico centrado en el paciente debe incluir un plan integral para reducir el riesgo cardiovascular abordando el control de la presión arterial y los lípidos, el abandono del tabaquismo, el control del peso, la actividad física regular y opciones de estilo de vida saludable. El control de la diabetes requiere estrategias individualizadas, centradas en el paciente y culturalmente adecuadas. La falta de vivienda y la alfabetización reducida, por lo general se combinan con inseguridad alimentaria. La inseguridad alimentaria es la disponibilidad inestable de alimentos nutritivos y la incapacidad de obtener alimentos de manera constante. La hiperglucemia y la hipoglucemia son más comunes en las personas con diabetes e inseguridad alimentaria.

**Hay que individualizar los objetivos de tratamiento y controlar los múltiples factores de riesgo. Hay que abandonar la visión glucocéntrica a la hora de implementar el tratamiento de la diabetes.** (57) Es de fundamental importancia la educación del paciente para la prevención de complicaciones agudas y crónicas. La educación hace que los pacientes se involucren más con el cumplimiento del tratamiento. Es necesario enseñar las “habilidades de supervivencia” que incluyen la administración de la medicación, el monitoreo de la glucosa en sangre, la planificación de las comidas y la identificación de la hipoglucemia y su tratamiento. (58) La educación que recibe el paciente diabético redundará en una mejoría significativa de la HbA1c y una reducción de las complicaciones. (59) Estas intervenciones sirven para prevenir la progresión de la prediabetes a diabetes y para reducir el riesgo de complicaciones de la diabetes. (8)

En la diabetes tipo 2, la hipoglucemia grave se asocia con la reducción de la función cognitiva, y aquellos con deterioro de la función cognitiva tienen hipoglucemia más grave. La demencia es la forma más grave de disfunción cognitiva. En aquellas personas con diabetes tipo 2, el grado y la duración de la hiperglucemia se relacionan con la demencia. El deterioro cognitivo más rápido se relaciona con el aumento del valor de HbA1c y la duración más prolongada de la diabetes. (17) Hemos visto que la diabetes mellitus debe ser controlada para evitar la progresión de las complicaciones crónicas discapacitantes.

Algunas de las complicaciones de la diabetes están relacionadas con fenómenos de glicación como sucede con la glicación del cristalino con su consecuente catarata. También es posible la glicación de la **fructosamina** que se utiliza cuando la HbA1c no está indicada como sucede en la diabetes gestacional. La fructosamina sólo refleja el estado de la glucemia en las dos a tres semanas anteriores al momento en que se toma la muestra. (60,61) En cambio, la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra. La concentración de HbA1c se incrementa a medida que el eritrocito

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

envejece. Como la HbA1c es la media aritmética de los valores de glicemia de los últimos 4 meses, uno podría hacerse las siguientes preguntas: ¿Cómo se llegó a ese promedio en un paciente en particular?; ¿Con valores regulares de glicemia o con valores de hipoglicemia e hiperglicemia? Por lo tanto, podríamos tener dos pacientes con una HbA1c similar, pero con diferente pronóstico. **La variación biológica interindividual de la HbA1c podría significar que los pacientes con aparentemente el mismo control metabólico, podrían tener concentraciones diferentes de glicemia en los últimos 4 meses.** (62)

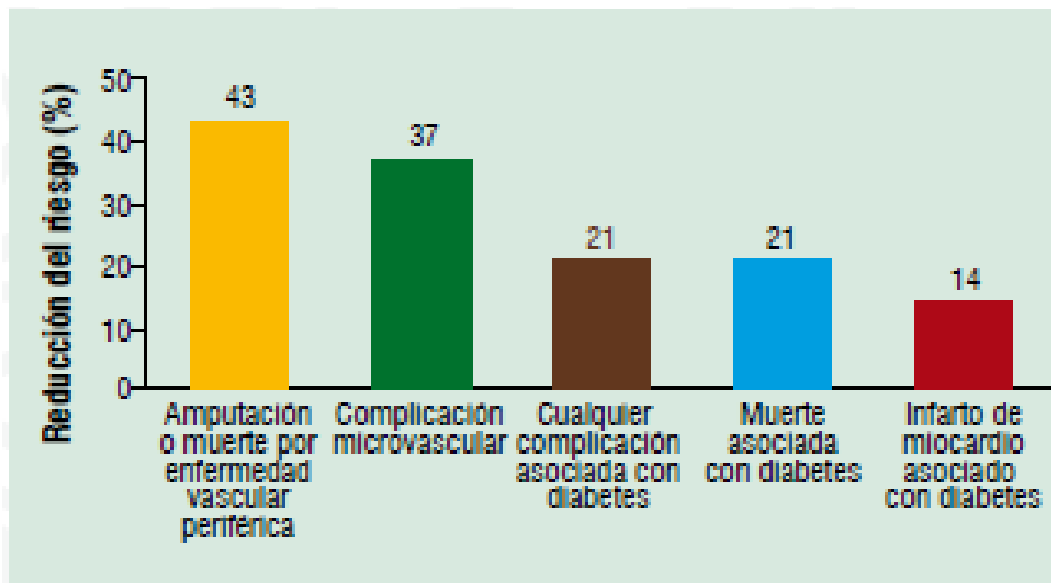
**Los efectos del control intensivo de la glucosa sobre los resultados vasculares siguen siendo inciertos según el ensayo aleatorizado y controlado ADVANCE**, ensayo que fue diseñado para evaluar los efectos vasculares al bajar el valor de la hemoglobina glicosilada a un objetivo de 6,5% o menos en pacientes con diabetes tipo 2. (56,62) El estudio se realizó con un total de 2125 participantes que tuvieron como antecedente algún evento macro o microvascular mayor. Fue realizado en 215 centros colaboradores en 20 países de Asia, Australia, Europa y América del Norte. El control intensivo de la glucosa se asoció con un aumento del riesgo de hipoglucemia grave y una mayor tasa de hospitalización, en comparación con el control estándar.

**El principal beneficio conferido por el régimen de tratamiento ADVANCE fue una reducción de las complicaciones renales**, lo que indica que el control intensivo de la glucosa tiene un papel importante en la prevención de las complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 2. La reducción de la nefropatía que se demostró en el estudio ADVANCE es importante, porque los índices de insuficiencia renal están fuertemente asociados con el futuro riesgo de eventos vasculares, enfermedad renal en etapa terminal y la muerte en pacientes con diabetes.

Asimismo, se considera que la reducción de 1% en el valor de la HbA1c produce un descenso del 14% en la aparición de un infarto de miocardio. (63) En el siguiente gráfico se muestra la reducción del riesgo relativo de complicaciones a medida que se reduce el valor de HbA1.

## Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2

### Puesta al día y revisión de la literatura



Reducción del riesgo de complicaciones de la diabetes tipo 2 por cada 1% de reducción de la HbA1c en pacientes del estudio UKPDS (estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido)

La **glicemia media estimada** no es un nuevo parámetro, sino una **nueva forma de expresar el porcentaje de HbA1c**, que consiste en convertir el resultado de la HbA1c en un nivel promedio de glucosa en sangre expresado en mg/dl. Con este resultado tanto la ADA como la American Association for Clinical Chemistry (AACC) esperan que sea de mayor utilidad para los pacientes diabéticos por resultar un valor más familiar. Existe una relación lineal entre HbA1c y la glucosa promedio (AG); se propone convertir los valores de HbA1c en un valor estimado del promedio de glucosa en mg/dl mediante la siguiente ecuación: (64,65)

$$eAG = 28,7 \times A1c - 46,7$$

La HbA1c y la glucemia media estimada permiten medir el control metabólico alcanzado con tratamiento del paciente diabético. (65,66)

La meta de las guías europeas para la HbA1c es de **7,5%** tanto para la diabetes tipo 1 como para la diabetes tipo 2.

La meta del tratamiento, de acuerdo con la ADA, es llevar la HbA1c a un porcentaje  $\leq 7\%$  con lo cual se logra reducir significativamente las complicaciones relacionadas con la diabetes. (67)



## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

La meta de la *International Diabetes Federation (IDF)* es de 6,5%, la misma ha sido cuestionada en los estudios **VADT** (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) y **ADVANCE** (*Action in Diabetes and Vascular Disease*). (68) Los resultados in vitro y en modelos animales sostienen lo observado en el estudio **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) donde el control intensivo de la glucemia en la diabetes como principal objetivo terapéutico para la reducción de las enfermedades cardiovasculares debería considerar no eliminar totalmente la hiperglucemia. En este estudio se tuvo que suspender el control intensivo de la glucemia por el incremento del número de muertes de origen cardiovascular. La ausencia de efectos favorables pudo haberse debido a la calidad de los pacientes reclutados para este estudio donde el control extremo de la glucemia produjo un resultado desfavorable, dado que los pacientes añosos pueden tener una mayor susceptibilidad a los efectos adversos de la hipoglucemia y a los efectos adversos de las drogas utilizadas. (69) **El estudio tuvo que ser frenado precozmente por aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo (HbA1c < 6%).**

#### **Tratamiento intensivo vs. Tratamiento estándar en los distintos estudios**

ADVANCE (HbA1c 6,5% vs. 7,3%)

ACCORD (HbA1c 6,4% vs. 7,5%)

VADT (HbA1c 6,9% vs. 8,4%)

UKPDS (HbA1c 7% vs. 7,9%)

Con respecto a cuál es el objetivo óptimo de la glicemia en pacientes diabéticos, los resultados del estudio **NICE-SUGAR** demostraron que **un control estricto de la glucemia en pacientes críticamente enfermos aumentaba el riesgo de mortalidad.**

Continuando con las contradicciones, en el estudio **Whitehall**, 17.869 hombres fueron seguidos por 33 años; se observó una relación lineal entre la mortalidad por enfermedad coronaria y los niveles de glicemia desde valores de 83 mg/dl. (70) Es decir, a mayor valor de glicemia corresponde mayor mortalidad por enfermedad coronaria. La intolerancia a la glucosa es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Como se

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

mencionó en otro apartado, las complicaciones macrovasculares comienzan a generarse durante la etapa asintomática de la diabetes.

En el Estudio **Nurses' Health** realizado con 117.629 mujeres sanas, se demostró que el desarrollo de DM durante seguimiento de 20 años tuvo un riesgo relativo de 2.8 para infarto de miocardio y stroke. (71)

En **DCCT/ EDIC** hubo una tendencia a menor riesgo de eventos cardiovasculares con control intensivo de la glicemia y reducción del 57% de riesgo de IAM no fatal, stroke o muerte cardiovascular. (72) Este beneficio se observó con control glicémico estricto en pacientes con corta evolución de su enfermedad (< 12 años); no hubo beneficio en el grupo con 12 a 16 años de duración de la DM y peores resultados con duración de la enfermedad por más de 16 años. (73) Los individuos con menos aterosclerosis son más beneficiados con el control intensivo que aquellos con enfermedad vascular aterosclerótica extensiva (**UKPDS/EDIC**) En un meta-análisis pudo llegarse a la conclusión que por cada 1% de aumento de la HbA1c se incrementan los eventos coronarios en un 13%, los eventos coronarios fatales en un 16% y el riesgo de stroke en un 17%. El análisis de subgrupos sugiere la posibilidad de efectos diferenciales para eventos cardiovasculares en participantes con y sin enfermedad macrovascular establecida. (74,75)

**En el estudio UKPDS participaron 5102 personas con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular. Se demostró que el control intensivo de la glicemia redujo en forma significativa los eventos microvasculares, con disminución del 37% de retinopatía, neuropatía y nefropatía por cada 1% de descenso de la HbA1c (p<0,0001). En el seguimiento a largo plazo se observó persistencia de los beneficios microvasculares. (76,77)**

**Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT mostraron que menores valores de HbA1C se asociaron con reducción en el inicio o progresión de complicaciones microvasculares. (78,79,80)** En el estudio **DCCT** (Diabetes Control and Complications Trial) en pacientes con DM tipo 1, hay una reducción significativa del riesgo de eventos microvasculares.

El control intensivo de la glicemia reduce las complicaciones microvasculares, pero no necesariamente las complicaciones macrovasculares. Estas últimas se reducen si la diabetes es de corta evolución, es decir, cuando la evolución de la diabetes es menor de 12 años. Cuando la enfermedad tiene una evolución mayor de 16 años, el control intensivo de la glicemia se asocia con más eventos macrovasculares. El riesgo del control intensivo sobrepasa a los beneficios en pacientes con larga duración de la diabetes.

En todos los casos, el control intensivo de la glicemia se asocia con menos manifestaciones microvasculares, pero son los eventos macrovasculares los que más mortalidad producen. En el estudio VADT, el control intensivo de la glucosa en pacientes

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

con diabetes tipo 2 mal controlada no tuvo un efecto significativo sobre las tasas de eventos cardiovasculares mayores. (73) En dicho estudio se asignaron al azar 1791 veteranos militares (edad media, 60,4 años). Los niveles de HbA1c fueron 8,4% en el grupo de terapia estándar y 6,9% en el grupo de terapia intensiva. Las tasas de eventos adversos, predominantemente hipoglucemia, fueron 17,6% en el grupo de terapia estándar y 24,1% en el grupo de terapia intensiva.

## **CONCLUSIONES**

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja y crónica que requiere una atención médica continua, con estrategias de reducción de factores riesgo, más allá del control de la glucemia. **Hay que abandonar la visión glucocéntrica a la hora de implementar el tratamiento de la diabetes. (57) El tratamiento debe ser integral.** Tener presente el aforismo “no hay enfermedades sino pacientes”.

**La HbA1c es el parámetro más fiel para evaluar el control metabólico de los pacientes diabéticos.**

La ADA mantiene como meta en el tratamiento del paciente diabético un nivel de HbA1c  $\leq 7\%$ ; pudiendo hacerse un control intensivo sólo en diabetes tipo 2 de corta evolución ( $< 12$  años). La AAEC considera como meta una HbA1c  $< 6,5\%$  (control intensivo) para pacientes saludables sin enfermedades concurrentes y bajo riesgo de hipoglicemia; y una HbA1c  $> 6,5\%$  para pacientes con enfermedades concurrentes y riesgo de hipoglicemia. La rigurosidad del tratamiento va a depender de la adherencia que tenga el paciente al tratamiento, de los riesgos potenciales de hipoglicemia, del tiempo de evolución de la diabetes, de la expectativa de vida, de la presencia de comorbilidades y de la presencia de enfermedades vasculares. Se trata de alcanzar los valores más bajos de glicemia para evitar complicaciones. **Pero el valor más bajo de glicemia a alcanzar depende de cual sea el contexto clínico del paciente. Pacientes de alto riesgo, con DM tipo 2 de más de 12 años de evolución, no se benefician con el uso de terapia intensiva para alcanzar niveles normales de HbA1c, ya que aumenta la morbimortalidad. El tratamiento intensivo para llegar a un valor normal de HbA1c, debe reservarse para el diabético tipo 2 de corta evolución y sin eventos cardiovasculares previos.**

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

#### **Bibliografía**

- 1-European Heart Journal (2013) 34, 3035–3087 doi:10.1093/eurheartj/eh108 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.
- 2- Dyck R, Osgood N, Lin TH, Gao A, Stang MR. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. CMAJ 2010; 182: 249-256.
- 3-Medical Management of Type 2 Diabetes. SÉPTIMA EDICIÓN. Editado por Charles F. Burant, MD y Laura A. Young, MD. American Diabetes Association. Enero, 2016.
- 4-HARRISON 18 edición. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. EDITORES Dan L. Longo, MD; Dennis L. Kasper, MD; J. Larry Jameson, MD, PhD; Anthony S. Fauci, MD; Stephen L. Hauser, MD; Joseph Loscalzo, MD, PhD. 2012.
- 5-DIABETOLOGÍA CARDIOVASCULAR ISBN 978-99967-651-6-2 Hai Editorial 2012 Ricardo J. Esper/ Jorge O. Vilaríño.
- 6- Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. Diabetes Care 2009; 32: 287-294.
- 7- Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. Diabetes Care 2009; 32: 342-347.
- 8-Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014 Standards of Medical Care in Diabetes 2014. American Diabetes Association.
- 9- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA 2013; 309: 2473–2479
- 10- Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2013; 36:2615–2620.
- 11- Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34:1949–1951.
- 12-Nowicka P, Santoro N, Liu H, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. Diabetes Care 2011; 34:1306–1311
- 13- García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Albaladejo Oñon MD. The value of hemoglobin A1c for diagnosis of diabetes mellitus and other changes in carbohydrate metabolism in women with recent gestational diabetes mellitus. Endocrinology Nutrition 2012; 59:362–366.
- 14- Erickson SC, Le L, Zakharyan A, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. J Am Geriatr Soc 2012; 60:474–479
- 15-Yang L, et al. JAMA Intern Med. 2015; doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2405.
- 16- Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. Lancet 2010; 375:1365–1374
- 17-Clinical Diabetes. www.diabetes.org/clinicaldiabetes. INFORMACIÓN PRÁCTICA PARA CUIDADOS PRIMARIOS. ABRIL, 2016. Jefe de edición. Davida F. Kruger, MSN, APN-BC-ADM. Abril, 2016.
- 18- Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
- 19- Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23 Suppl 1: S32-42.
- 20- Standards of medical care in diabetes--2009. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1: S13-61.

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

- 21- Harris SB, Lank CN. Recommendations from the Canadian Diabetes Association. 2003 guide-lines for prevention and management of diabetes and related cardiovascular risk factors. *Can Fam Physician* 2004; 50: 425-433.
- 22- Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. *CMAJ* 2008; 179:920-926.
- 23- Holt RI, Jacklin PB, Round JA, Muggleston MA, Hughes RG. Gestational diabetes mellitus: NICE for the U.S.? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines with the U.K. National Institute for Health and clinical excellence guidelines: response to Simmons et al. *Diabetes Care* 2010; 33: e46-47; author reply e48.
- 24- 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: 27-35.
- 25- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- 26- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 2007.
- 27-Jepsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89.
- 28-Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 780-785.
- 29-Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-128.
- 30-Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 206-209.
- 31-Hoberman HD, Chiodo SM. Elevation of the hemoglobin A1 fraction in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1982; 6: 260-266.
- 32-Koskinen LK, Korpela MM, Lahtela JT, Laippa la PJ, Pikkarainen PH, Koivula TA. Effect of acetaldehyde and acetylsalicylic acid on HbA1c chromatography in the FPLC method with Mono S cation exchanger. *Clin Chim Acta* 1998; 275: 53-61
- 33-McCready F, Cundy T. Effects of splenectomy for hereditary spherocytosis on glycated haemoglobin in a woman with Type 2 diabetes. *DiabetMed* 2009; 26: 570-571.
- 34- Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin A(1c) versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Diabetes Care* 2013; 36:429-435.
- 35- Kester LM, Hey H, Hannon TS. Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? *J Adolesc Health* 2012;50: 321-323.
- 36-. Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Costeffectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* 2013; 167:32-39.
- 37- Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
- 38- Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 3: C35-38.
- 39- Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif* 2007; 25: 112-114.
- 40- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124-136.

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

- 41- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-156.
- 42- Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 48-58.
- 43- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.
- 44- Joseph AJ, Friedman EA. Diabetic nephropathy in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 373-389.
- 45- Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 85-103.
- 46-Congreso Científico & Clínico de la AACE. NASHVILLE, TENN. MAYO 13-17, 2015. Russo C, et al. Abstract 242.
- 47-Medicina Ambulatoria. Problemas frecuentes en el consultorio. UN ENFOQUE ACTUALIZADO EN SITUACIONES DE MANEJO DIFÍCIL. Alcides Greca. Roberto Gallo. Roberto Parodi. 1ª edición. 2007.
- 48-ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease—preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetología* 2008; 44: 1118-20.
- 49- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 50-Carmethon MR, Biggs ML, Barzilay J, Kuller LH, Mozaffarian D, Mukamal K, et al. Diabetes and coronary heart disease as risk factors for mortality in older adults. *Am J Med* 2010; 123: 556 e551-559.
- 51-Colwell JA. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 8-11.
- 52-Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol* 2009; 25: e217-219.
- 53-Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F-2 alpha and platelet activation in diabetes mellitus—Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99: 224-29.
- 54-Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Comm* 2007; 358: 679-85.
- 55- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes. *Lancet* 2010; 376: 419-430.
- 56- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, y cols. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-2572. June 12, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- 57- Simposio Internacional: “Infarto Agudo de Miocardio: de la prevención a la rehabilitación”. El control de la glicemia, ¿disminuye el riesgo cardiovascular? Dr. Roberto Parodi (Sociedad de Cardiología de Rosario año 2015).
- 58-ENDOCRINE TODAY. CLINICAL NEWS ON DIABETES AND ENDOCRINE DISORDERS. Volumen 4-Número 3-2015.ISSN 2250-625X.
- 59- Sesiones científicas de la Asociación Norteamericana de Diabetes. BOSTON. JUNIO 5-9, 2015. Zgibor JC, et al. Abstract 208-OR.
- 60-Youssef D, El Abbassi A, Jordan RM, Peiris AN Fructosamine—an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review. *Tenn Med* 2008; 101: 31-33.
- 61- Doery JC, Regan J, Healy D, Bishop S, Tippett C. Fructosamine in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1635-1636.

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

62- Bonke, FC, Donnachie, E., Schneider, A., Mehring M. *Diabetologia*. 2016; 59: 286-29330 de junio de 2016 Relación de la tasa promedio de cambio en la HbA1c con las complicaciones graves: una evaluación longitudinal de datos del Programa Bávaro de Control de la Enfermedad para Pacientes con Diabetes Mellitus de tipo 2.

63- Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 1055-1060.

64- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes* 2010; 59: 1585-1590.

65- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.

66- A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *DiabetMed* 1999; 16: 716-730.121.

67- Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 211-241. Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 80. Editora Médica Colombiana S.A., 2010

68- Dluhy RG, McMahan GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.

69- For Safety, NHLBI Changes Intensive Blood Sugar Treatment Strategy in Clinical Trial of Diabetes and Cardiovascular Disease (news release). National Heart, Lung and blood Institute Communication Office. <http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?Id=2551> (accessed Mar 7, 2006)

70- Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall study. *Diabetes Care* 2006; 29:26e31.

71- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129e1134.

72- Nathan DM, Cleary PA, Blacklund JY, et al.; DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.

73- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129-139.

74- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421e431.

75- *Diabetología* (2009) 52: 2288-2298 DOI 10.1007/s00125-009-1470-0 META-ANALYSIS. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes.

76- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998; 352:854-865.

77- Holman RR, Paul SK, Bethel MA. 10 years, follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.

78- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572 June 12, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.

79- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342: 381-389.

80- Rodney A. Hayward, MD, Peter D. Reaven, MD, Wyndy L. Wiitala, Ph.D., Gideon D. Bahn, Ph.D., Domenic J. Reda, Ph.D., Ling Ge, MS, Madeline McCarran, Ph.D., William C. Duckworth, MD, y Nicholas V. Emanuele, MD, por los investigadores VADT Follow-up of

## **Estrategias de control metabólico de la diabetes tipo 2**

### **Puesta al día y revisión de la literatura**

Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Original Article. The New England Journal of Medicine, for the VADT investigators. N Engl J Med 2015; 372: 2197-2206; june 2015 DOI: 10.1056 / NEJMoal414266.