

Guía de Práctica Clínica Nacional
sobre Prevención, Diagnóstico
y Tratamiento de la
DIABETES MELLITUS TIPO 2

Para el Primer Nivel de Atención

AUTORIDADES NACIONALES

Presidente de la Nación

Dra. Cristina FERNÁNDEZ DE KIRCHNER

Ministro de Salud

Dr. Juan MANZUR

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo DIOSQUE

Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Fernando AVELLANEDA

Subsecretario de Prevención y Control de Riesgos

Dr. Gabriel YEDLIN

Director Nacional de Prevención de Enfermedades y Riesgos

Dr. Hugo FERNÁNDEZ

Director de Promoción y Protección de la Salud

Dr. Sebastián LASPIUR

Esta guía ha sido desarrollada mediante subsidio otorgado por el Ministerio de Salud, dentro del Convenio Marco de Cooperación Técnica

(Expediente 16135-06-04)

Aprobado por Resolución del Ministerio de Salud N° 850/2008

ISBN

Fecha de catalogación:

Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires

Pacheco de Melo 3081

(C1425AUM) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel-fax: (011) 4805-3592

Email: cie@epidemiologia.anm.edu.ar

www.epidemiologia.anm.edu.ar

AVALES

Organización Panamericana de la Salud

Sociedad Argentina de Diabetes

Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada

Federación Argentina de Diabetes

Liga Argentina de Protección al Diabético

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Federación Argentina de Medicina Familiar y General

Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural

Federación Argentina de Medicina General

Sociedad Argentina de Nutrición

Profesionales y otras personas que participaron en el desarrollo de la Guía

Equipo Técnico Interdisciplinario

Coordinación general:

De Luca, M. J. F., Esandi M. E., Chapman, E.

Miembros (en orden alfabético):

Bargiela, Maria del Mar Gladys

Médica

Servicio de Clínica Médica Hospital P.Piñero - CESAC N*13

Basile, Ricardo

Médico

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Nutrición

Battistella, Gabriel

Médico Especialista en Medicina Familiar

Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural

Bragagnolo, Julio

Médico Especialista en Nutrición

Jefe Unidad Nutrición y Diabetes del Hospital Dr. José M. Ramos Mejía - CABA

Carbonelli, Natacha

Diseñadora Multimedial

IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Chapman, Evelina

Médica - Magíster en Epidemiología Clínica -

IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Cintora, Héctor

Médico

Director Médico del Departamento de Diabetología del Centro Médico Faml - Junín - Bs.As.

Damiano, Mónica Mabel

Médica Especialista en Endocrinología

Sociedad Argentina de Diabetes

De Luca, Mario Javier F.

Médico especialista en Gestión de Calidad en Salud

IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Enrico, Maria Teresa

Médica Especialista en Nutrición

Liga Argentina de Protección al Diabético

Esandi, María Eugenia
Médica
IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Funes Molineri, Mariana
Licenciada en Psicología
Programa de Diabetes - Ministerio de salud. GCBA

Gagliardino, Juan José
Doctor en Ciencias Médicas
Director del CENEXA - La Plata

Galante, Mariana
Médica
IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

García Albarracín, Alicia Beatriz
Médica
Coordinadora del Programa de Prevención y Promoción de la Diabetes del GCBA

García, Lisandro
Médico
Jefe de la División Nutrición del Hospital Español de CABA.
Sociedad Argentina de Nutrición

Gil, Analía
Médica
Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural
Graffigna, Mabel Nora
Médica

Graffigna, Mabel
Médica especialista en Endocrinología.
Sociedad argentina de endocrinología y nutrición

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Grosembacher, Luis
Médico especialista en Endocrinología y Diabetología
Sociedad Argentina Endocrinología y Metabolismo - Liga Argentina de Protección al Diabético

Kohan, Mónica Beatriz
Médica especialista en medicina interna.
Plan médico de cabecera - Hospital Penna. CABA.

Lapertosa, Silvia
Médica
Coordinador Provincial Programa de Diabetes Ministerio de Salud de la Provincia de Corrientes

Laspiur, Sebastián
Médico
PRONADIA - Ministerio de Salud de la Nación

Lijteroff, Gabriel
Médico Magíster en Diabetología
Presidente de la Federación Argentina de Diabetes

Linari, María Amélia
Médica especialista en Diabetología
IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Martí, Manuel L.
Académico
Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Ortiz, Zulma
Médica
Jefe Docencia e Investigación
IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Pechieu, Marcelo
Médico Especialista en Medicina Familiar
Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural

Pons, Juan Carlos
Médico especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Angel C Padilla - Tucumán

Schapochnik, Norberto
Médico
IIE - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Serra, Leonardo
Médico Especialista en Nutrición
Servicio de Endocrinología y nutrición del Hospital Angel C Padilla - Tucumán

Sereday, Martha
Médica
Sociedad Argentina de Diabetes

Urquiza, Luciano
Médico Generalista
Unidad Sanitaria N° 18 Berazategui - Pcia Bs As

Varela, María Cristina
Médica
Secretaria de Comisión Directiva - Sociedad Argentina de Diabetes

Zambon, Fabio
Médico especialista en Nutrición y Diabetes
Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires

Redactores:

Cintora, Héctor
Chapman, Evelina
Damiano, Mónica
De Luca, Mario
Esandi, María Eugenia
Galante, Mariana
García Albarracín, Alicia
Gil, Analía
Graffigna, Mabel
Laspiur, Sebastián
Linari, María Amelia
Schaposnik, Norberto
Urquiza, Luciano
Varela, María Cristina
Zambon, Fabio

Comité Editorial:

Basile, Ricardo
Battistella, Gabriel
Bragagnolo, Julio
Gagliardino, Juan José
Grosembacher, Luis
Lapertosa, Silvia
Lijteroff, Gabriel
Martí, Manuel L.
Ortiz, Zulma

Panel de Revisión Externa:

Experto temático:
Dominguez, José Miguel
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista en Metabolismo
Ex-Jefe de la Unidad de Metabolismo del
Instituto de Investigaciones Médicas
“Alfredo Lanari”

Experto en metodología de adaptación de GPC:

Dr Gutiérrez-Ibarluzea, Iñaki
Médico
Osteba, Servicio de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de Euskadi
Departamento de sanidad - Gobierno Vasco

Colaboradores:

Bargiela, María
Chocobar, Cecilia
Enrico, María Teresa
Funes, Mariana
García, Lisandro
Kohan, Monica
Pechieu, Marcelo
Polar, Amanda
Sereday, Martha
Carbonelli, Natacha
Anciola, Julia
Serra, Leonardo
Pons, Juan Carlos

Índice de Contenidos

Introducción	15
Alcance	16
Metodología	24
Tabla de preguntas clínicas	36
Síntesis de Evidencia y Recomendaciones	42
Tabla de recomendaciones	40
Preguntas que requerirán “Elaboración de Novo”	114
Anexos	115
Referencias Bibliográficas	143

Glosario de abreviaturas

ACV Accidente cerebro vascular

ADO Antidiabeticos orales

AAS Acido acetil salicilico

ADA American Diabetes Association

AGER Recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación

AGREE

Appraisal of Guidelines Research and Evaluation for Europe

AIT Accidente isquémico transitorio

ANM Academia Nacional de Medicina Indice de masa corporal

ARA2 Bloqueabtes del receptor de angiotensina II

CV cardiovascular

DBT1 Diabetes mellitus tipo

DM Diabetes mellitus

DMP Diferencia de medias ponderada

DMT2 Diabetes mellitus tipo 2

EC Enfermedad coronaria

ECA Ensayo clínico aleatorizado

ECG Electrocardiograma

EMV Enfermedad macrovascular

ENFR Encuesta Nacional de Factores de Riesgo

ETI Equipo técnico interdisciplinario oral

FRCV Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares

GAA Glucemia en ayunas alterada

GLIA The Guideline Implementability Appraisal

GPC Guía de Práctica Clínica

HbA1c Hemoglobina glicosilada A1c HDLc o

HDL Colesterol HDL

HTA o HA Hipertension arterial

IAM Infarto agudo de miocardio

IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC Indice de masa corporal

LDLc o LDL Colesterol LDL

MA Metanálisis

MSN Ministerio de Salud de la Nación

NICE National Institute of Clinical Excellence

NNS Número necesario a tamizar

NNT Numero necesario a tratar

NPH Neutral Protamine Hagedorn

NZGG New Zealand Guideline Group

OMS Organización mundial de la Salud

PC Preguntas Clínicas

PNA Primer nivel de Atención

PTOG Prueba de tolerancia a la glucosa

PUFA ácidos grasos poli-insaturados

SAD Sociedad Argentina de Diabetes

SU Sulfonilureas

Introducción

En el año 2006, el Ministerio de Salud de la Nación (MSN) y la Academia Nacional de Medicina (ANM) decidieron, en el marco del acuerdo de cooperación firmado por ambas instituciones, poner en marcha un proyecto para el desarrollo-adaptación-difusión e implementación de Guías de Práctica Clínica (GPC) orientadas al Primer Nivel de Atención (PNA) de la Argentina.

Dicho proyecto surge como respuesta a la necesidad de revisar y mejorar la validez de las guías sobre los problemas prevalentes en el PNA y se basa en el supuesto de que la credibilidad y aceptabilidad de las GPC por parte de los profesionales de la salud aumenta en función de su calidad metodológica. La implementación de GPC basadas en la evidencia facilitarían la toma de decisiones apropiadas de los profesionales; mejoraría los procesos de atención clínica y sanitaria, disminuyendo consecuentemente su variabilidad; optimizaría el proceso de referencia y contrarreferencia; generaría mejores resultados medidos en términos de morbi-mortalidad de la población objetivo y disminuiría los costos humanos y económicos debidos a una atención inapropiada. En el caso de la presente GPC, a su vez, promovería la participación activa de las personas con diabetes y sus familiares en el control y tratamiento de su enfermedad, incrementando así su autonomía en la toma de decisiones, su responsabilidad en el cuidado de su salud y su grado de satisfacción con la experiencia asistencial.

Con el fin de optimizar los recursos disponibles para la producción de GPC basadas en la evidencia, las autoridades del MSN y la ANM, priorizaron una serie de tópicos considerando criterios de magnitud, severidad, posibilidad de prevención y potencial impacto económico y social. Asimismo, se decidió capitalizar la existencia de guías internacionales de elevada calidad producidas en otros países a través de su adaptación al contexto de nuestro país.

La prevención, detección, diagnóstico, control, seguimiento y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) constituye uno de los tópicos seleccionados. La presente guía aborda la DMT2 en el primer nivel de atención.

Alcance de la guía

Propósito y Objetivo General de la Guía

Esta guía tiene como propósito sistematizar las prácticas preventivas, de detección temprana, diagnósticas, terapéuticas, de control y seguimiento de la enfermedad en el PNA de nuestro país, con la finalidad de contribuir a la disminución de la incidencia y la prevalencia de la DMT2, mejorar su manejo clínico y reducir el desarrollo y progresión de sus complicaciones crónicas así como su impacto en la mortalidad y calidad de vida.

Su objetivo general es generar recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad, orientadas a lograr el propósito antes mencionado, mediante un riguroso proceso de adaptación-elaboración, previamente validado.^{2,3,4}

Población destinataria

La guía se dirige fundamentalmente a la población asistida en el PNA, independientemente del subsistema de salud al que ésta pertenezca. La población destinataria está constituida por personas de ambos sexos, mayores de 18 años, con o sin diagnóstico de DMT2.

No se incluyen en esta guía otros grupos de edad y/o pacientes con otros tipos de diabetes tales como la diabetes en el niño o adolescente, la diabetes tipo 1, la diabetes autoinmune del adulto (LADA), la diabetes gestacional y la diabetes consecutiva a otras causas). Tampoco se realizan recomendaciones dirigidas a la atención de urgencias ni destinadas a otros niveles de atención.

Población de usuarios

Para su utilización apropiada, esta guía está dirigida principalmente a profesionales con actividad asistencial en el PNA: médicos (generalista, de familia, clínicos), y otros integrantes del equipo de salud (profesionales de nutrición, podología y enfermería, agentes socio-sanitarios u otros que desarrollan actividades de prevención).

Planteamiento del problema

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, resultante de la disminución de la secreción y/o acción de la insulina. Su curso es progresivo, y se acompaña de lesiones micro (retina, riñón, nervios) y macrovasculares (cerebro, corazón, miembros inferiores), cuando no se trata adecuadamente la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados.

La clasificación de la DM se basa actualmente en su etiopatogenia, siendo la DMT2 (antes denominada no insulino dependiente) su forma más frecuente (90 y 95% de los casos de diabetes). Si bien su prevalencia aumenta con la edad puede aparecer en cualquier edad de la vida. El desarrollo de la DMT2 es la consecuencia de la incapacidad del páncreas endocrino de producir suficiente insulina para cubrir el incremento de su demanda debida a una menor respuesta de los tejidos periféricos a la hormona (insulinorresistencia). Si bien la mayor parte de los pacientes logra un control metabólico adecuado mediante adopción de estilos de vida saludables (práctica regular de actividad física y plan de alimentación) y antidiabéticos orales, durante el transcurso de la enfermedad un porcentaje variable de pacientes puede requerir insulina para lograr dicho control.

Las personas con DMT2 presentan antecedentes familiares de diabetes, historia previa de diabetes desarrollada durante el embarazo, recién nacidos con alto peso (mayores de 4,0 Kg, y abortos a repetición no provocados y sedentarismo, Está asociada habitualmente con otros factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial y dislipemia (niveles bajos de colesterol HDL y altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos). La tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y la glucemia de ayunas alterada (GAA) son estadios previos a la manifestación clínica de la diabetes y si bien representan un riesgo para su desarrollo pueden permanecer como tales, revertir a la normalidad o progresar hacia la DMT2.

Mundialmente, la prevalencia de la DMT2 va en continuo aumento, con una velocidad de crecimiento variable pero consistentemente mayor en los países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha previsto que los aproximadamente 180 millones de diabéticos que existen en el mundo, de los cuales 90% corresponden al Tipo 2, se duplicarán para el año 2030.⁵

Sin embargo, un estudio realizado por la Federación Internacional de Diabetes estima mayores prevalencias actuales y futuras: a partir de los datos correspondientes a 215 países, en el año 2007 habría 246 millones de personas con diabetes, lo cual superaría la predicción efectuada en 1994, que preveía 239 millones de diabéticos para el año 2010. Si no se toman medidas preventivas, la expectativa para 2025 sería de 380 millones de personas con diabetes en el mundo₆. El aumento de factores predisponentes como el sedentarismo, la alimentación inadecuada, el sobrepeso y la obesidad junto con el envejecimiento poblacional y el descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas, harán inevitables estas predicciones si no se adoptan intervenciones probadamente efectivas.

En el mundo desarrollado la prevalencia rondaría el 6% de la población total, y superaría el 7% de la población adulta. Los estudios de prevalencia en América Latina han sido esporádicos, difiriendo en variables metodológicas importantes (poblaciones estudiadas, edad, métodos de muestreo y criterios diagnósticos). Aún así, se podría concluir que la DM afecta a 6-8% de sus poblaciones adultas urbanas₈.

En Argentina, se estimaron 1.426.000 diabéticos en el año 2000 y se prevé que este número llegará a 2.457.000 en el año 2030₉. Esta tasa de crecimiento es menor a la del total de la región de las Américas, África o Asia, es similar a la de EEUU y Canadá y muy superior a la del conjunto de los países europeos.

Si en Argentina se vincula la cifra informada por la OMS con los datos del censo nacional de 2001, la prevalencia de diabetes superaría el 4% de la población total. Otras fuentes calculan una prevalencia en población general de un 6% (tabla 1)₁₀.

Tabla 1. La prevalencia estimada de DM en Argentina según la Federación Internacional de diabetes 2007 2025

Población	2007	2025
Población (20-79)	24.952	31.093
Prevalencia (%) nacional	6.0	5.6
Prevalencia (%)Comparativa	6.4	

Fuente: (International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Third Edition :Executive Summary. Prevalence and Projections. 2006; 1: 80-84). Nota: Toda comparación entre países se deberá hacer usando la prevalencia comparativa que está ajustada a la población mundial.

Algunos estudios de base poblacional que determinaron, mediante mediciones de glucemia, la prevalencia de DM en ciudades de nuestro país como Rosario,¹¹ La Plata,¹² y en cuatro ciudades de la región pampeana,¹³ registraron una prevalencia entre 6 y 7 % en mayores de 18 años. La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del 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.¹⁴ En esta encuesta, la frecuencia nacional de determinación de glucemia reportada fue mayor al 84% en personas mayores de 50 años, con frecuencias significativamente menores a edades más tempranas. El hecho sugiere que la indicación de cuándo efectuar una glucemia está en concordancia con las recomendaciones de la mayoría de las guías internacionales. Sin embargo, este porcentaje tiene notables variaciones regionales (95,5% en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires vs. 77,6 % en la región Noreste), así como también disminuye con el descenso del nivel de ingresos y el menor nivel educativo, señalando claras situaciones de inequidad.

Es probable que en algunos países de bajo y mediano ingreso, el número de personas con DMT2 no diagnosticadas exceda a quienes conocen su condición. Esta situación, común a varias enfermedades no transmisibles y factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (FRCV), es atribuible tanto al carácter silencioso de diversas etapas de la enfermedad, a las dificultades en el acceso a los sistemas de atención, así como a la escasa información sobre la enfermedad. Esto lleva a que el diagnóstico frecuentemente se produzca tardíamente ante la aparición de alguna de sus complicaciones.¹⁵

A su vez, gran parte de quienes conocen el diagnóstico, aún en presencia de síntomas, no efectúan tratamiento,¹⁶ y en hasta un 75% de pacientes en diversos países de América Latina, incluyendo el nuestro, no hay registro de indicadores de control metabólico, de presencia de FRCV asociados, o de existencia de complicaciones de la DM.¹⁷

En base a lo mencionado, no es extraña la elevada incidencia de complicaciones crónicas: en nuestro país, la diabetes es responsable de casi el 50% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores,¹⁸ una importante proporción de los infartos agudos de miocardio,¹⁹ accidentes cerebrovasculares,²⁰ e insuficiencia renal crónica en tratamiento dialítico,²¹ constituyendo la primera causa de ceguera no traumática en adultos.²²

La OMS ha calculado que en 2005 se produjeron en el mundo 1,1 millón de muertes debidas a la DM, de las cuales el 80% se registraron en países de ingresos bajos o medios. Dichas cifras, obtenidas de certificados de defunción, responderían solamente a los decesos en los que la DM ha sido la causa principal, subestimando su importancia como factor desencadenante de otras causas de muerte consignadas en dichos certificados, tales como las de tipo cardiovascular, renal o aquellas secundarias a complicaciones de amputaciones o infecciones.

Estudios que específicamente miden la mortalidad atribuible a DM, muestran que dicha mortalidad ascendería a 2,9 millones en el año 2000, representando el 5,2% de la mortalidad por todas las causas, con mayor representación en la mortalidad entre 55 y 59 años.²³ Según la misma fuente, el 75% de las muertes en diabéticos menores de 35 años fueron atribuibles a DM, cifra que alcanza a 59% de los diabéticos de 35 a 64 años y a 29% en diabéticos de 65 años y más.

Según la Iniciativa de Diabetes para las Américas de la Organización Panamericana de la Salud, las 45.000 muertes anuales atribuidas a la DM en América Latina y el Caribe podrían en realidad llegar a los 300.000 casos, dado el subregistro existente;²⁴ la tasa de mortalidad que informa para Argentina (año 1993) es de 20,1 por 100.000 habitantes, sin diferencias significativas por género.

Estudios nacionales que requieren actualización ubican a la DM como la quinta causa de muerte en mujeres de 45 a 64 años y como cuarta y sexta causa, respectivamente, en hombres y mujeres de 65 años y más.²⁵ Asimismo se ha atribuido a la DM aproximadamente el 5% de las defunciones anuales en Argentina (Tabla 2).²⁶

Tabla 2. Cantidad de muertes atribuibles a DM en hombres y mujeres según edad en Argentina

Población	Hombres	Mujeres
20-29 años	35	14
30-39 años	347	106
40-49 años	998	549
50-59 años	2230	1712
60-69 años	2998	2477
70-79 años	2062	2285
Total	8669	7143
DM como % de todas las muertes	7.1	9.7

Fuente: IDF Diabetes Atlas Third Edition. Diabetes mortality. 2006; 4.11: 231.

La calidad de atención de la DMT2 en el PNA de nuestro país presenta diversos problemas, cuya presencia y gravedad varía a lo largo de la extensa geografía nacional. Entre estos problemas se incluyen, por ejemplo, la discontinuidad del seguimiento, el manejo terapéutico inadecuado, la falta de acuerdo en los objetivos terapéuticos a alcanzar, el diagnóstico tardío de la enfermedad y de sus complicaciones, las repercusiones de los problemas socio económicos sobre la atención de la salud, la falta de insumos, distancia a los centros de atención y la carencia de programas de educación (de prestadores y pacientes) a largo plazo.

Como en otros problemas de salud, se observa una injustificada variabilidad en su abordaje. A modo de ejemplo los resultados del programa QUALIDIAB, que evalúa la calidad de atención recibida por personas con diabetes, demostró que el 62% de los diabéticos tipo 2 registrados no tenía ninguna determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el último año y que el 60 % tenía glucemias en ayunas superiores a 140 mg/dl.²⁷

Las fuentes documentales citadas revelan diversas situaciones vinculadas al PNA, como por ejemplo: baja tasa diagnóstica de diabéticos establecidos; escaso desarrollo de conocimientos y habilidades para el autocuidado; insuficientes acciones de promoción de alimentación y hábitos saludables en población sana y elevada cantidad de personas con factores de riesgo predisponentes para desarrollar la enfermedad. Por otra parte, en población con DMT2 tratada, se observó una gran variabilidad en la elección de antidiabéticos orales y una prescripción mayoritariamente medicamentosa escasa respecto a plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física como recursos preventivos y terapéuticos.

La DMT2 genera un elevado impacto económico sobre los presupuestos de salud pública y los de las familias y las personas. Por su carácter crónico, su alta morbilidad y su asociación con otros FRCV, la DMT2 aumenta significativamente los costos de atención y disminuye la calidad de vida de las personas que la padecen. Los gastos para tratar y prevenir la DM y sus complicaciones en 2007 fueron, a nivel mundial, de U\$D 232.0 billones y alcanzarán a U\$S 302.5 billones en 2025. Más del 80% de los gastos en cuidados en DM son erogados en los países más ricos, mientras 80% de las personas con DM viven en los países de menor poder económico, donde pocos recursos se destinan a prevenir la enfermedad cardiovascular y a tratar las complicaciones crónicas.²⁸ Por otra parte, el costo anual per cápita de las personas con DM es casi 5 veces mayor que los que no la padecen.²⁹

La prioridad para elegir la DMT2 para la elaboración de la presente GPC, deviene de su elevada prevalencia, su tendencia creciente, las graves consecuencias que pueden comprometer la sobrevida y calidad de vida, el importante impacto económico y social y la notable demanda de servicios de salud que genera por parte de la población.

Todo lo mencionado permite inferir que la DMT2 constituye en Argentina un problema de salud pública de gran relevancia. El aumento gradual de la prevalencia ya mencionado, la aparición a costos crecientes de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas y el aumento de la sobrevida esperable en los enfermos implican mayores desafíos para los ministerios de salud, los organismos financiadores y la sociedad en su conjunto. Sin embargo, estos desafíos no son fáciles de superar. Si son ciertas las estimaciones que sólo el 50% de las personas con DM son diagnosticadas, el 50% de ellas reciben cuidados y el 50% de ellas alcanzan las metas de tratamiento, entonces apenas el 6% de las personas con DM tendrán una evolución favorable. Si las intervenciones se incrementaran en un 75%, el porcentaje de personas con evolución favorable sería 5 veces mayor.²⁴

Aspectos de la atención que se abordarán

A partir del propósito y planteos efectuados, se define que esta guía contemplará aspectos de:

- Prevención primaria
- Prevención secundaria

La **prevención primaria** incluye los siguientes aspectos:

- Educación para la salud
- Plan de alimentación adecuado
- Control del peso
- Práctica regular de actividad física
- Utilización de algunos fármacos

La **prevención secundaria** incluye:

- Diagnóstico y tratamiento de complicaciones crónicas
- Diagnóstico y tratamiento de comorbilidades

Los procedimientos para el diagnóstico de la DMT2 incluyen anamnesis, examen físico y fundamentalmente pruebas de laboratorio.

Las intervenciones terapéuticas involucran acciones educativas sobre estilos de vida saludables (plan de alimentación, práctica regular de actividad física), monitoreo clínico y glucémico y la utilización de fármacos.

Finalmente, la prevención secundaria incorpora medidas generales, tratamientos farmacológicos y diagnóstico temprano de complicaciones y comorbilidades.

En todos los casos se contemplan acciones de referencia y contrarreferencia que permiten organizar el tránsito de los pacientes desde y hacia el PNA y otros niveles que con él se articulan.

Beneficios sanitarios esperados

Una GPC para el manejo de la DMT2, basada en la evidencia, beneficia tanto a los profesionales que atienden población diabética, como a sus pacientes y familiares. A los primeros, orientándolos en el correcto manejo de la patología y en la utilización adecuada de los recursos sanitarios disponibles; a los pacientes y grupo familiar, porque se benefician de una atención más homogénea y de mayor calidad que sin olvidar la individualidad procura una asistencia acorde con los estándares internacionales.

La guía pretende contribuir a uniformar el criterio clínico entre los diferentes profesionales de atención primaria que atienden población adulta en el PNA con la finalidad de mejorar su desempeño.

Metodología

Esta guía se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, teniendo en cuenta los estándares metodológicos propuestos por la Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe). Dichos estándares incluyen: la definición del alcance y objetivos de la guía, desarrollo y revisión por un equipo multidisciplinario, identificación sistemática de la evidencia científica, formulación explícita de las recomendaciones, claridad en la presentación de la guía y sus recomendaciones, aplicabilidad en el medio, actualización periódica e independencia editorial.³⁰

La metodología propuesta para la adaptación de la actual guía fue elaborada sobre la base de la lectura y evaluación crítica de trabajos internacionales que describen o reportan experiencias vinculadas a la adaptación de GPC (ya sea tanto a nivel macro como micro). En especial, se ha considerado la metodología mixta de **elaboración-**

adaptación-actualización publicada por un grupo español³¹, así como los manuales, instrumentos y publicaciones de otras agencias y organizaciones internacionales³²,³³,³⁴ como por ejemplo, el Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), el grupo neozelandés de GPC (New Zealand Guideline Group –NZGG-) y el National Institute of Clinical Excellence (NICE) de Gran Bretaña.

Debe destacarse que la evidencia considerada para la adaptación es la procedente de GPC y revisiones sistemáticas (RS) que superaron el proceso de selección en base a pertinencia y calidad metodológica, no considerándose la incorporación de evidencia de estudios primarios que no hayan sido incluidos en las mencionadas fuentes secundarias, lo cual por definición debería realizarse a través de un proceso de Elaboración de novo, mediante una revisión sistemática.

A continuación se resumen los pasos efectuados; para obtener una información más detallada acerca de la metodología es posible consultar la misma en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica, elaborada por investigadores de la Academia Nacional de Medicina y/o solicitar a las instituciones responsables (Instituto de Investigaciones Epidemiológicas o Ministerio de Salud de la Nación) el material producido durante el proceso.³⁵

GPC - DM2 - PNA Metodología

1. Conformación del equipo interdisciplinario

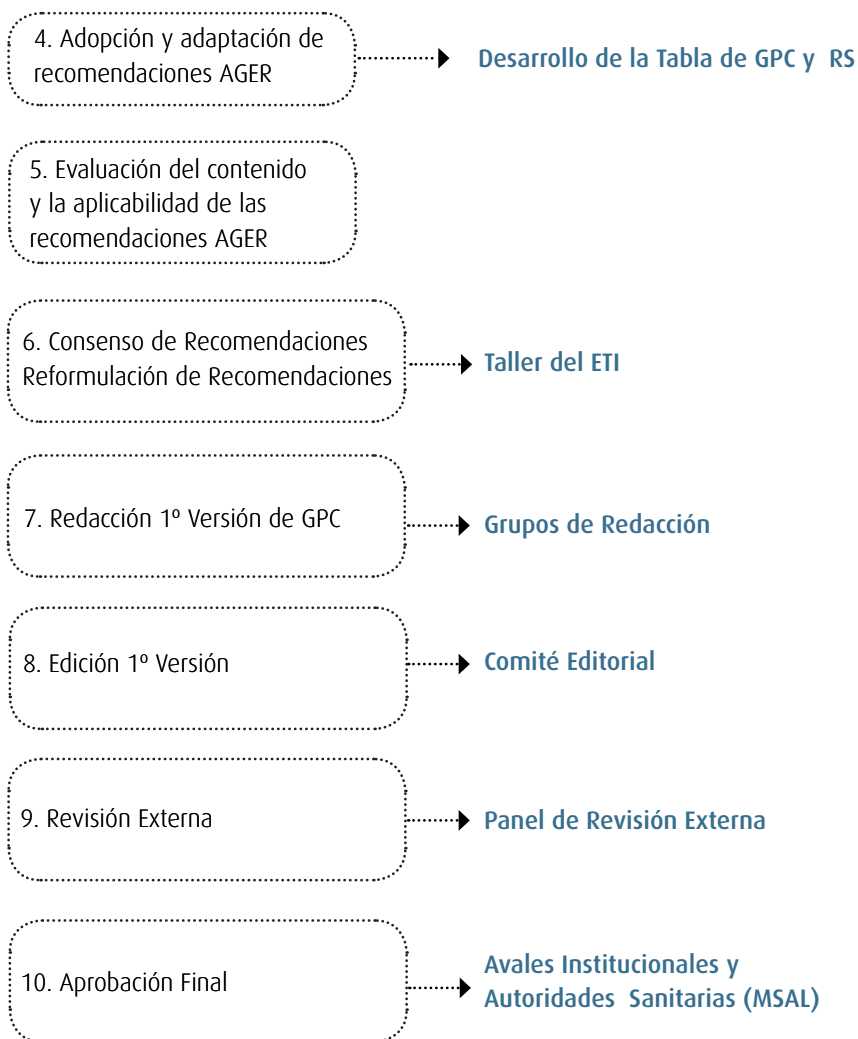
Declaración formal de conflictos de interés

2. Alcance y preguntas Clínicas (PC). Formulación y Priorización

Pc Estructuradas (PIGO) y Matriz de Priorización

3. Búsqueda y valoración de evidencia – Selección de las recomendaciones de Alto Grado de Evidencia y Recomendación (AGER)

**GPC Revisiones Sistemáticas (RS)
Búsqueda Combinada
Evaluación de Pertinencia y Calidad
(Criterios AGREE =GPC =SIGN=RS)**



1. Conformación de un grupo interdisciplinario y definición del alcance de la guía

El proceso se inició con la conformación de un equipo técnico interdisciplinario (ETI) integrado por expertos en diabetes, expertos en metodología y profesionales

potenciales usuarios de la guía. Dicho grupo definió el alcance de la GPC, para lo cual se describieron: el objetivo general de la guía; el planteo de la cuestión a abordar, incluyendo la descripción de la epidemiología de la enfermedad o de la condición; la población destinataria a considerar; los ámbitos (atención primaria, primer nivel) y aspectos de la atención (promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, etapas o formas clínicas de la enfermedad); las intervenciones que se incluirían y excluirían (procedimientos empleados para el diagnóstico, pronóstico, prevención y tratamiento) y los beneficios sanitarios esperados.

2. Formulación y priorización de las preguntas clínicas (PC)

A continuación se realizó la identificación y elaboración de las preguntas clínicas relevantes, utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, resultados y tipo de estudio (sistema PICO). Posteriormente las mismas fueron priorizadas por el ETI mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados, con la finalidad de generar un ranking que permitiera, en caso de ser necesario, efectuar una selección de las preguntas en base a prioridades.

3. Búsqueda Sistemática de GPC y Revisiones Sistemáticas

A partir de las preguntas se desarrolló y aplicó una estrategia de búsqueda de GPC, que se complementó con otra estrategia para la obtención de RS, con la finalidad de evaluar el grado de actualización de las recomendaciones contenidas en las guías seleccionadas para efectuar la adaptación e incorporar evidencia reciente y relevante a dicho proceso (en caso de que la misma no estuviere contemplada en dichas guías).

La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes³⁶: a) bases de datos genéricas y metabuscadores; b) registros o compiladores; c) organismos productores. En todos los casos, se aplicó una estrategia de búsqueda sistemática teniendo en cuenta las características de cada componente.

La búsqueda de RS se realizó en las siguientes bases de datos: Medline – Lilacs – DARE y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane, aplicando en cada caso una estrategia de búsqueda específica. Se elaboró una estrategia de búsqueda sensible, de manera de identificar el mayor número posible de revisiones sobre el tema. Esta búsqueda se completó con otra de tipo manual realizada en los CD de la biblioteca de la Cochrane Library Plus. Las GPC y RS se identificaron y seleccionaron en base de diversos criterios de inclusión y exclusión (tabla 3 y tabla 4, respectivamente). Ver detalle de búsquedas en Anexo II.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de GPC

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la GPC).

- a) Documentos que contengan recomendaciones explícitas para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de DMT2 en el primer nivel de atención.
- b) Documentos que en su título o resumen contengan al menos uno de los siguientes términos: “Guía”, “Guía de Práctica Clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso” para los documentos en castellano y “Guideline”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus” para los documentos en inglés.
- c) Documentos cuya fecha de elaboración sea igual o mayor al año 2001.

Criterios de Exclusión (sólo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la GPC):

- a) Documentos no disponibles en idioma español, inglés, francés, italiano o portugués.
- b) Documentos cuya versión completa no pueda ser recuperada.
- c) Documentos sobre la prevención y/o tratamiento de otras formas de DM.
- d) Documentos que constituyan revisiones narrativas de la literatura elaborados por uno o más autores, estudios de prevalencia, observacionales o experimentales.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de RS

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la RS).

- a. RS que hubieran evaluado ensayos clínicos realizados sobre el evento de interés.
- b. Tipos de participantes: RS que incluyan ensayos clínicos en la población diana definida en el alcance de la Guía en elaboración.
- c. RS elaboradas en los últimos 8 años.
- d. Tipos de intervenciones: RS que se centren en la evaluación de los tipos de

intervención definidos en el alcance de la GPC en elaboración (por ej. promoción, prevención, diagnóstico, tamizaje, tratamiento y pronóstico), abarcando cualquier manifestación clínica asociada, comparada con otra intervención y/o placebo.

Criterios de exclusión (sólo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la RS).

- a. Revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorizados.
- b. Revisiones narrativas.
- c. Documentos de consenso.
- d. Revisiones en que la búsqueda bibliográfica sea manifiestamente incompleta o no esté especificada.
- e. Documentos no disponibles en idioma español, inglés, francés, italiano o portugués.

4. Selección de GPC y RS sobre la base de su pertinencia y calidad

Una vez seleccionados los documentos, se procedió a evaluar su pertinencia y su calidad. Para la evaluación de la pertinencia se consideró el grado de concordancia de las GPC y RS con el alcance y PC planteadas. Dicha valoración se realizó por medio de un instrumento ad-hoc y consideró aspectos tales como la población de estudio, el ámbito al que se dirige la guía, el tipo de intervención sobre la cual se desea actuar (promoción, prevención, tratamiento o rehabilitación). La calidad de las GPC se evaluó por medio del instrumento AGREE5, mientras que la de las RS con los criterios de evaluación propuestos por el SIGN.8 Sólo las GPC y RS que cumplieron con estándares predefinidos de calidad se utilizaron como insumos para el proceso de adaptación (ver Anexo III).

5. Identificación de recomendaciones y resultados de GPC y RS que respondían a las PC

La identificación de las recomendaciones que respondían las PC formuladas se realizó a partir de la “Tabla de guías y revisiones sistemáticas” (TDG), por medio de la cual se contrastaron las recomendaciones y resultados de las GPC y RS con cada una de las PC formuladas. En todos aquellos casos en los que la evidencia contenida en GPC y RS respondía total o parcialmente una PC, se realizó un análisis

de contenido de esta evidencia (transcripción a la tabla de GPC y RS, evaluación de la calidad, grado de recomendación en el caso de las GPC y referencias bibliográficas). Para valorar los niveles de evidencia y establecer el grado de recomendación se empleó la clasificación propuesta por el SIGN (tabla 5). Ver Anexo IV.

Tabla 51. Niveles de evidencia y grados de recomendación adaptada de SIGN³³

Niveles de Evidencia	Evidencia
1++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de pruebas diagnósticas bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos.

1 Tomado del SIGN 50; (*) Tomado de las categorías de la Task Force USA.1 (#) Tomado del documento de Osteba₆

Grados de Recomendaciones	Recomendaciones
A	Al menos 1 metanálisis, revisión sistemáticas o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia de nivel 3 o 4 o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+
I	Insuficiente evidencia para recomendar a favor o en contra de una intervención (*)
V	Consenso del equipo redactor (#)

6. Adopción y adaptación de recomendaciones: de Recomendación

A partir de los resultados de esta TDG se aplicaron los criterios de adopción (por ejemplo, se consideró si la pregunta era abordada en las guías seleccionadas, si existía alguna RS no contemplada en estas guías, la necesidad de actualización de las recomendaciones así como su grado, claridad y aplicabilidad).

De esta forma, las PC formuladas fueron clasificadas de acuerdo con el cumplimiento de los criterios, en tres tipos diferentes:

- **Preguntas Tipo 1:** pueden ser respondidas mediante la ADOPCION de recomendaciones.
- **Preguntas Tipo 2:** pueden ser respondidas mediante ADAPTACION y reformulación de recomendaciones. (ELABORACION PARCIAL).
- **Preguntas Tipo 3:** sólo pueden ser respondidas mediante ELABORACION DE NOVO.

Preguntas Tipo 1: Adopción de las recomendaciones

Se consideró que una recomendación podía ser **adoptada sin modificaciones** cuando se encontraban presentes los siguientes 6 criterios de Adopción:

- 1) Las recomendaciones de las GPC respondían de forma clara a la pregunta;
- 2) Las recomendaciones contenidas en distintas guías y referidas a una misma pregunta eran concordantes;
- 3) Las recomendaciones contenidas en la guía eran de grado alto (equivalente a A o B al igual que C en el caso de estudios diagnósticos, según la clasificación de SIGN);
- 4) La probabilidad de que nueva evidencia modifique sustancialmente la recomendación era baja o muy baja;
- 5) La recomendación estaba claramente formulada y no era ambigua.
- 6) Se consideraba que la recomendación era aplicable en el contexto local.

Este análisis se realizó para cada una de las preguntas clave. Las recomendaciones que cumplían los 6 criterios constituyeron las recomendaciones de Alto Grado de Evidencia y Fuerza de la Recomendación (AGER) preliminares.

Preguntas Tipo 2: Elaboración parcial

Se requirió elaboración parcial de la recomendación cuando:

1. La pregunta no podía responderse con ninguna de las recomendaciones contenidas en las guías seleccionadas, pero sí con la evidencia contenida en alguna de las RS;
2. Las guías y/o revisiones respondían de forma incompleta a la pregunta, o no estaban suficientemente actualizadas;
3. Existían otros motivos que aconsejaban realizar una búsqueda y evaluación adicional de estudios, por ejemplo: ligeras incongruencias, recomendaciones poco claras, recomendaciones débiles, otros motivos.
4. Cuando fueran identificadas barreras relevantes a la aplicabilidad (en determinados casos esta adaptación será efectuada en una instancia posterior)

Preguntas Tipo 3: Elaboración “de novo”

En el caso de aquellas preguntas que no cumplían con los criterios anteriormente mencionados se propuso la elaboración de novo de la recomendación.

En las PC en las que no se pudo efectuar recomendaciones, hasta que no se sometían al proceso de novo o consenso correspondiente, se propone que se mantengan las recomendaciones vigentes para cada contexto.

Ver Anexo V.

Evaluación del Contenido y la Aplicabilidad de las Recomendaciones:

Con las recomendaciones potencialmente adoptadas (tipo 1) o adaptadas (tipo 2) se generó la tabla central de recomendaciones preliminares. Estas recomendaciones fueron revisadas y reformuladas a partir del análisis de su contenido y aplicabilidad, considerando para esta última múltiples dimensiones de evaluación (necesidades de la población, organización y funcionamiento del sistema de salud, costos, disponibilidad de recursos, creencias y valores de la población blanco, impacto de la recomendación en la equidad y factibilidad de implementación). Se construyó un instrumento adhoc para la valoración de estas dimensiones, a excepción de la última, factibilidad de implementación, que deberá ser evaluada en una instancia previa al proceso de implementación, mediante la aplicación del instrumento The Guideline Implementability Appraisal (GLIA) por dos observadores independientes.³⁷

Categorización de las recomendaciones de acuerdo a su aplicabilidad

La evaluación del contexto y la forma en que éste afecta a la aplicabilidad de las recomendaciones constituye el paso más importante en el proceso de adaptación. Esta evaluación se realizó de manera sistemática de modo que se garantizara la inclusión de las diferentes perspectivas de los potenciales usuarios de la guía, así como la consideración de todos los factores o dimensiones que influyen en su aplicabilidad.

La forma en que se organiza el sistema de salud, la disponibilidad de recursos financieros y físicos, el conocimiento y grado de entrenamiento de los profesionales así como los valores y creencias de los pacientes son sólo algunos de los tantos factores que determinan la medida en que una recomendación, basada en evidencia de calidad, puede o no ser aplicable en un contexto determinado. Aún frente a la misma pregunta clínica y la misma evidencia, dos grupos pueden elaborar recomendaciones diferentes debido a diferencias de contexto.

Para facilitar la evaluación de la guía en desarrollo teniendo en cuenta el contexto en la que se pretende aplicar (en este caso el nivel contextual es el país), se diseñó una plataforma virtual (http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/foro_gpc/index.asp).³⁸ La evaluación del contenido y de la aplicabilidad incluyó las siguientes instancias:

1) **Evaluación Individual:** En esta etapa cada miembro del ETI analizó las recomendaciones preliminares de manera independiente. Para ello, se remitió a cada miembro vía correo electrónico y postal documentación conteniendo: a) recomendaciones preliminares propuestas para cada sección de la guía en desarrollo; b) grillas impresas para facilitar la evaluación de cada recomendación; c) un instructivo sobre metodología de evaluación de la aplicabilidad y de participación en el foro virtual. Con posterioridad, se habilitó el foro virtual en el que cada miembro registró los resultados de su evaluación en los formularios correspondientes.

2) **Evaluación grupal:** En esta actividad se promovió el intercambio de opiniones entre todos los integrantes del ETI con el fin de consolidar los resultados de la evaluación del contenido y aplicabilidad de cada recomendación. Esta instancia de la evaluación se realizó en el foro virtual y estuvo especialmente orientada a debatir aquellas recomendaciones con mayor grado de disenso, ya sea por su contenido y/o aplicabilidad. Una vez finalizado el debate en el foro virtual, se realizó un taller de consenso de las recomendaciones de la guía.

En *aquellas recomendaciones que luego de su evaluación inicial presentaron alto disenso respecto de la potencial aplicabilidad*, y con el fin de objetivar la medida en que cada una fue finalmente considerada aplicable o no al primer nivel de atención en el sistema de salud argentino, se realizó la siguiente categorización:

aa - Recomendaciones de elevada aplicabilidad: Se trata de recomendaciones que presentan por lo menos dos de los siguientes tres criterios: a) El nivel de consenso entre los miembros del equipo técnico interdisciplinario respecto a su aplicabilidad en el primer nivel de atención del sistema de salud en nuestro país es alto (entre el 0 y 30% de los evaluadores consideró necesario modificar la recomendación); b) no se identifican barreras para su aplicación, o éstas están presentes en un número bajo de circunstancias o bien, la presencia de ciertos tipos de barreras condiciona la aplicabilidad de la recomendación en un grado mínimo o son de rápida y fácil solución en el corto plazo; c) La recomendación se considera

aplicable en prácticamente todas las dimensiones de la aplicabilidad (necesidades de la población, organización y funcionamiento del sistema de salud, costos, disponibilidad de recursos, creencias y valores de la población blanco, equidad y factibilidad de implementación).

ab - Recomendaciones de moderada aplicabilidad: Se trata de recomendaciones que presentan por lo menos dos de los siguientes tres criterios: a) El nivel de consenso entre los miembros del equipo técnico interdisciplinario respecto a su aplicabilidad en el primer nivel de atención del sistema de salud en nuestro país es moderado (entre el 30 y 50% de los evaluadores consideró necesario modificar la recomendación); b) se identifican barreras para su aplicación que condicionan su aplicabilidad en un grado moderado o son de lenta y difícil solución en el corto plazo; c) Se observan dificultades en la aplicación de la recomendación en 3 o 4 de las dimensiones de la aplicabilidad (necesidades de la población, organización y funcionamiento del sistema de salud, costos, disponibilidad de recursos, creencias y valores de la población blanco, equidad y factibilidad de implementación).

ac - Recomendaciones no aplicables: Se trata de recomendaciones que presentan por lo menos dos de los siguientes tres criterios: a) El nivel de consenso entre los miembros del equipo técnico interdisciplinario respecto a su aplicabilidad en el primer nivel de atención del sistema de salud en nuestro país es bajo (más del 50% de los evaluadores consideró necesario modificar la recomendación); b) se identifican barreras para su aplicación que condicionan fuertemente su aplicabilidad o no es factible su solución en el corto y mediano plazo o son inherentes a características de la población inmodificables (valores, cultura, etc.); c) se observan dificultades en la aplicación de la recomendación en prácticamente todas las dimensiones de la aplicabilidad (necesidades de la población, organización y funcionamiento del sistema de salud, costos, disponibilidad de recursos, creencias y valores de la población blanco, equidad y factibilidad de implementación).

ac - Recomendaciones no aplicables: Se trata de recomendaciones que presentan por lo menos dos de los siguientes tres criterios: a) El nivel de consenso entre los miembros del equipo técnico interdisciplinario respecto a su aplicabilidad en el primer nivel de atención del sistema de salud en nuestro país es bajo (más del 50% de los evaluadores consideró necesario modificar la recomendación); b) se identifican barreras para su aplicación que condicionan fuertemente su aplicabilidad o no es factible su solución en el corto y mediano plazo o son inherentes a características de la población inmodificables (valores, cultura, etc.); c) se observan dificultades

en la aplicación de la recomendación en prácticamente todas las dimensiones de la aplicabilidad (necesidades de la población, organización y funcionamiento del sistema de salud, costos, disponibilidad de recursos, creencias y valores de la población blanco, equidad y factibilidad de implementación). Las recomendaciones no codificadas por esta categorización, fueron consideradas de alta aplicabilidad desde el inicio, en algunos casos con pequeñas modificaciones sugeridas por algunos evaluadores en el Foro virtual. En el caso de las recomendaciones finales, se tuvo en cuenta su aplicabilidad y se considero que todas ellas eran aplicables al contexto de implementación.

Ver Anexo VI.

Los resultados de esta evaluación fueron incluidos en el proceso de redacción de la GPC.

7. Revisión editorial, avales institucionales y validación externa.

La versión preliminar de la GPC fue sometida a un proceso de revisión por un Comité Editorial especialmente conformado con representatividad de las perspectivas disciplinarias centrales del proceso (expertos en diabetes, en metodología de investigación y usuarios). Esta versión editada, fue sometida a una revisión externa por un panel seleccionado para tal fin.

8. Cierre de producción y Aprobación por autoridades oficiales

En la última etapa previa a su difusión, disseminación e implementación, las autoridades correspondientes del Ministerio de Salud de la Nación (MSN) considerarán, en el marco de una comisión representativa de actores interesados, el desarrollo de otras etapas subsiguientes de la producción (abordaje de PC para elaboración de novo, versiones para profesionales, con algoritmos y referencias rápidas, priorización y selección de recomendaciones clave, elaboración de criterios de auditoría clínica en base a las mismas, incorporación de la perspectiva de los pacientes y elaboración de versiones para los mismos, evaluación piloto de aplicabilidad y aceptabilidad, etc.). A su vez, someterán este documento al aval de organizaciones interesadas para su posterior aprobación por la autoridad sanitaria; a partir de esta instancia se deberá proseguir con el proceso de adaptación en vistas de la implementación.

Tabla de Preguntas Clínicas

En base a la aplicación de los criterios de adaptación a cada pregunta se efectuó la siguiente categorización de las PC (Tabla 6)

Tabla 6. Categorización final de las PC sobre la base de la evidencia contenida en GPC y RS

Nº de pregunta	ENUNCIADO DE PREGUNTA	TIPO
Diagnostico Diagnost		
1	En población general adulta, ¿Cuál es la prueba diagnóstica más apropiada para determinar la presencia de DMT2?	1
2	En población adulta asintomática ¿La pesquisa universal de DMT2 con determinación de glucemia en ayunas es efectiva para reducir la morbilidad poblacional?	1
3	En población adulta asintomática con factores de riesgo (FR) para DMT2 ¿La pesquisa con determinación de glucemia en ayunas es efectiva para reducir la morbilidad poblacional?	1
Prevención		
4	En población adulta con FR para desarrollar DMT2, ¿Resultan efectivos los cambios de estilo de vida (plan de alimentación y práctica regular de actividad física para prevenir la enfermedad)?	1
5	En población adulta con FR para desarrollar DMT2, ¿Es efectivo el uso de fármacos para prevenir la enfermedad?	1
Tratamiento no Farmacológico		
6	En adultos con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de la práctica regular de actividad física para disminuir la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y la presión arterial así como para mejorar el perfil lipídico a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?	1

7	En adultos con DMT2 ¿Cuál es la efectividad del plan de alimentación para disminuir la HbA1c y la presión arterial así como para mejorar el perfil lipídico a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?	1
8	En pacientes con DMT2 ¿Cuál es la efectividad de la educación diabetológica para alcanzar las metas terapéuticas?	1
Tratamiento Farmacológico y control Metabólico		
11	En adultos con DMT2, ¿Cuál es el grado de control metabólico (glucemia y HbA1c) apropiado para prevenir el desarrollo y la progresión de complicaciones micro y macroangiopáticas y reducir la mortalidad?	1
9	En adultos con DMT2 ¿Cuál es la efectividad del tratamiento farmacológico (antidiabéticos orales e insulina) para disminuir la HbA1c a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?	1
10	En adultos con DMT2 ¿Cuál es la efectividad y secuencia lógica de prescripción y asociación de fármacos (antidiabéticos orales e insulina) para disminuir la HbA1c a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?	1
25	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la intervención más efectiva para prevenir y tratar la hipoglucemia, para mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento?	1-3
12	En adultos con DMT2, ¿Cuál es el tiempo y la frecuencia apropiada de automonitoreo glucémico para prevenir en forma efectiva la aparición y progresión de complicaciones micro y macroangiopáticas y reducir la mortalidad?	1

Manejo de Comorbilidad		
13	En personas con DMT2 ¿cuál es la efectividad del tratamiento con hipolipemiantes para mejorar el perfil lipídico y reducir eventos y mortalidad cardiovascular?	1
14	En personas adultas con DMT2, ¿El diagnóstico y tratamiento de otros FRCV asociados son efectivos para prevenir el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas y la mortalidad asociada a la DMT2?	1
15	En personas con DMT2 con antecedentes de eventos cardiovasculares (Infarto agudo de miocardio by pass vascular, enfermedad vascular periférica, accidente cerebro vascular, claudicación intermitente o angor) ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aspirina para prevenir nuevos eventos (prevención secundaria)?	1
16	En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares?	1
17	En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas para lograr la supresión tabaquica?	1
18	En personas con DMT2 con otros FRCV asociados ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para reducir eventos cardiovasculares (CV)?	1
19	En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad del control de la TA (modificaciones estilo de vida y tratamiento farmacológico) para reducir el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas y mortalidad asociada?	1

Prevención y Manejo de Complicaciones		
20	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de las vacunas antigripal y antineumocócica para reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad?	3
21	En población adulta con DMT2 con alteración súbita del control metabólico, ¿es efectiva la pesquisa y el tratamiento de las infecciones agudas para alcanzar el control metabólico apropiado?	3
22	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de la pesquisa y el tratamiento de las complicaciones crónicas (micro y macrovasculares) para reducir su progresión y la mortalidad asociada?	1
23	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la utilidad de derivar al paciente a diversos especialistas (diabetólogo, nefrólogo, cardiólogo), en presencia de complicaciones crónicas para reducir su severidad y la mortalidad asociada?	1-3
24	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la estrategia más efectiva (generalista, especialista, abordaje interdisciplinario) para prevenir el manejo de las complicaciones crónicas según el tipo de órgano blanco afectado y su grado de severidad?	1-3
Seguimiento		
26	En pacientes con DMT2, ¿Cuál es la estrategia de seguimiento (examen clínico, tipo y periodicidad de estudios complementarios y pruebas de laboratorio) para mantener un control metabólico adecuado y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad?	3

Síntesis de Evidencia & Recomendaciones

Fuentes de evidencia de Alta Calidad seleccionadas:

(Ver en Anexos los niveles de calidad en dominios AGREE de cada GPC)

GPC de base: 3

GUIA 1: National Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Productor: Australian Centre for Diabetes Strategies del Hospital Príncipe de Gales de Sydney para el "Diabetes Australia Guideline Development Consortium". Requería la aprobación del National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Pais de origen: Australia

Fecha de revisión: 2005.

Población diana: médicos clínicos y pacientes.

GUIA 2: Evidence-based best practice guideline management of type 2 diabetes.

Productor: Ministerio de Salud y New Zealand Guidelines Group.

Pais de origen: Nueva Zelanda

Fecha de publicación: Diciembre 2003. Fecha de revisión: 2006.

Población diana: Personal de salud y pacientes

GUIA 3: Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale.U.S. Productor: Fuerza de Tareas en Servicios Preventivos - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) -

Pais de origen: EEUU

Fecha de revision: 2003

Población diana: Personal de salud y pacientes

Revisiones Sistemáticas que actualizaron las GPC por Elaboración parcial: 38

(Ver detalle en Anexos)

A continuación se resume la síntesis de la evidencia contenida en dichas GPC y RS seleccionadas para el proceso de adaptación que responde cada una de las preguntas clínicas y las Recomendaciones reformuladas correspondientes.

Explicación de las tablas:
(Ejemplo)

Nivel de Evidencia SIGN

	Síntesis de la Evidencia
2+ +	<p>Tanto los síntomas como los signos clínicos son indicadores confiables de la presencia de enfermedad macrovascular clínicamente significativa en pacientes con DMT2.</p> <p>El dolor torácico precordial es un síntoma confiable de enfermedad coronaria en pacientes con DMT2. Un ECG anormal de reposo (anormalidades del ST-T) es indicador de enfermedad coronaria manifiesta en pacientes asintomáticos con DMT2, es indicativo de eventos previos y predice la existencia de isquemia silente significativa.³⁹</p> <p>Los soplos arteriales son signos confiables de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica en pacientes con DMT2.</p> <p>La palpación de pulsos pedios excluye en forma confiable la enfermedad arterial periférica.⁴⁰</p> <p>Los pacientes con DMT2 que tienen alguna forma de enfermedad macrovascular, es más probable que tengan otra manifestación en una localización distinta.⁴¹</p>

3	Recomendación Preliminar Basada en la Evidencia Disponible
B aa aa ab	<p>La evaluación de complicaciones macrovasculares en pacientes con DMT2 debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- Interrogatorio acerca de la presencia de síntomas de enfermedad macrovascular. - La palpación de pulsos periféricos y la auscultación de soplos carotídeos. - Realizar un ECG de reposo a partir de los 50 años de edad en pacientes que presenten al menos otro factor de riesgo cardiovascular (presión arterial o lípidos fuera del target, fumadores, o con presencia de proteinuria).

Número de la Recomendación

Grado de Recomendación SIGN

Nivel de Aplicabilidad (en recomendaciones de alto disenso previo)

Aportes efectuados en el Taller de consenso para mejorar la aplicabilidad

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de esta recomendación

Recomendaciones

SECCION 1: Diagnóstico y Detección Temprana

Pregunta Clínica Nº 1: En población general adulta, ¿Cuál es la prueba diagnóstica más apropiada para determinar la presencia de DM2?

Síntesis de la Evidencia – C3	
III	<p>Si se analiza la asociación de la GAA según distintos puntos de corte, medida a través de riesgo relativo (RR) de incidencia de DM (en cinco poblaciones diferentes), el RR de desarrollo de diabetes a partir de glucemias en ayunas menores de 100 mg/dl (5,5 mmol/l), entre 100-109 (5,5-6,0 mmol/l) y 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l), al compararse los resultados, si bien el riesgo está aumentado significativamente en el rango de 100-109 (5,6-6,0 mmol/l) (excepto en un estudio) dicho riesgo es mayor (2 a 7 veces) en el rango de 110-125 (6,1-6,9 mmol/l).⁴² Es probable que la elección del valor de corte dependa del objetivo buscado: si el objetivo es lograr mayor sensibilidad para involucrar el mayor número de casos de una población en riesgo e implementar medidas preventivas, el valor elegido sería 100 mg/dl (5,6 mmol/l), pero si se busca mayor especificidad para identificar la población en riesgo y así evitar categorizar a un paciente equivocadamente con los consiguientes daños potenciales (o reales) de tipo económico, psicosocial y médico, el valor será 110 mg/dl (6,1 mmol/l).</p>
1	Recomendación basada en la evidencia disponible
C/D (*)	Se considera normal a una glucemia en ayunas menor a 110mg/dl (6,1mmol/l) en personas sin factores de riesgo de diabetes (**).

Nota: (*) C = por tipo de estudios; D = por consenso; (**) en la pag. 35 de este documento se enuncian los factores de riesgo.

Nueva Recomendación final propuesta en base al Taller de Consenso

Fuente de evidencia: Mayoría Nivel III (incluye metaanálisis de estudios observacionales). La Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) recomienda mantener el valor de corte original de la GAA (110 mg/dl o 6,1 mmol/l), hasta tanto se

disponga de mayor evidencia para modificarlo y promover el desarrollo de estudios destinados a establecer su relevancia utilizando parámetros clínicos bien definidos. También considera el valor de 100 mg/dl en aquellos casos en los que la persona presenta el cuadro de síndrome metabólico.

Síntesis de la Evidencia	
2++	El valor de corte para hacer diagnóstico de diabetes utilizando la glucemia en ayunas coincide en las recomendaciones dadas por American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). ⁴³
2	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C*	Dos glucemias en ayunas realizadas en 2 días distintos, con valores mayores o iguales a 126mg/dl (7 mmol/l) establecen el diagnóstico de DMT2. En esta situación la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG) no es necesaria.

Síntesis de la Evidencia	
2++	El valor de corte para hacer diagnóstico de DMT2 utilizando la glucemia al azar coincide en las recomendaciones dadas por ADA y OMS. ⁵
3	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C*	La presencia de síntomas de Diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) más una glucemia medida al azar con valores mayores o iguales a 200 mg/dl (11 mmol/l) hacen diagnóstico de DMT2.

Síntesis de la Evidencia	
2++	La evidencia sugiere que las pruebas diagnósticas pueden tener variabilidad y no ser reproducibles (sobre todo la PTOG). Por este motivo, para realizar diagnóstico de DMT2 se sugiere realizar dos pruebas en dos días separados. ⁴⁴
4	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	El diagnóstico de diabetes requiere la medición de la glucemia en dos días separados, salvo que la glucemia sea inequívocamente elevada en presencia de síntomas cardinales de diabetes o descompensación metabólica aguda.

Síntesis de la Evidencia	
III	<p>La evidencia sugiere que los métodos rápidos (reflectómetro de glucemia o medidor de glucemia) carecen de precisión suficiente como para ser utilizados como prueba de pesquisa, especialmente para la medición de la glucemia al azar. A pesar de este hallazgo y dado a que la medición de la glucemia en ayunas puede no ser práctica en algunas circunstancias (por ej. la situación en la que algún individuo no complaciente tenga alta probabilidad de no volver a realizarse la glucemia en ayunas), la medición de la glucemia al azar puede ser considerada. En un estudio australiano de pesquisa de DM₄₅ se observo que se requiere continuar con la evaluación de DM si los valores de glucemia al azar superan los 100 mg/dl (5,5 mmol/l). Un estudio de corte transversal de buena calidad, encontró que el test de glucemia en sangre capilar realizado por métodos rápidos tenía rangos de sensibilidad y especificidad de 75% a 80% para detectar DMT2 definida por criterios antiguos (glucemia en ayunas \geq 140 mg/dl o PTOG 2 hr \geq 200 mg/dl. Otro autor, encontró sensibilidad de 75% a 84% y especificidad de 88% a 90% a nivel de atención primaria con el punto de corte de 126 mg/dl.⁴⁶</p>
5	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C	Para la pesquisa de DMT2, se recomienda medir la glucemia con pruebas de laboratorio y no utilizar métodos rápidos.

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de esta recomendación

A pesar de la evidencia universal, se propone por consenso en base a evidencia local, que en aquellos lugares en donde no se cuenta con prueba de laboratorio, se podría emplear método rápido (glucemia determinada por reflectómetro)

Síntesis de la Evidencia	
2++	La evidencia sugiere que el resultado de la medición de la glucemia varía según el tipo de muestra y método diagnóstico utilizado. Estas diferencias en resultados no se corrigen con cálculos y son lo suficientemente grandes como para influir en el diagnóstico de DMT2 o tolerancia a la glucosa alterada (TGA). Por ello, la glucemia obtenida de sangre venosa debe ser utilizada siempre que se pueda para la detección de DMT2 no diagnosticada. ⁴⁷
6	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Para realizar diagnóstico de DMT2 o TGA, deben utilizarse métodos de laboratorio para medir la glucemia.

Síntesis de la Evidencia

III

Existe evidencia que sustenta la utilización de la PTOG:

- El diagnóstico de DMT2 utilizando valores de glucemia en ayunas \geq a 126 mg/dl (7mmol/l) I) identifica un grupo distinto de personas que aquel que presenta glucemia \geq a 200mg/dl (11,1mmol/l) en la PTOG a las 2hs. (concordancia del 65%).
- La glucemia en ayunas que correlaciona con PTOG a las 2h de 200 mg/dl sería entre 103mg/dl y 126mg/dl.
- El hallazgo de glucemia alterada a las 2h en PTOG está asociada con mayor mortalidad.
- La reproducibilidad de la PTOG es de 65%.
- La mayor parte de la variabilidad en la reproducibilidad de la PTOG se da en personas con TGA, es raro encontrar personas con TGA que sean diagnosticadas erróneamente como DMT2.
- La PTOG debe ser realizada en forma estandarizada evitándose factores que puedan alterar la prueba (como por ej. tabaquismo). En la evidencia analizada, existe controversia en cuanto a las situaciones en las cuales se indica la PTOG.⁴⁸ Una razón de la discrepancia entre OMS 1999 y ADA 1997 radica en la falta de equivalencia entre la glucemia en ayunas de 126 mg/dl (7.0 mmol/l) y la PTOG de 200mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 hs en algunas poblaciones; por otra parte, una de las razones por las que la ADA no recomienda la PTOG de rutina es la falta de reproducibilidad de la prueba.

Factores de riesgo

La GPC de Nueva Zelanda sugiere como factores de riesgo a los siguientes: personas que posean familiar con DM, no sean de raza europea, tengan algún factor de riesgo para síndrome metabólico o posean historia de diabetes gestacional.

La GPC de Australia considera como factores de riesgo a personas de 45 años y más que tengan además índice de masa corporal (IMC) \geq 30, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, mujeres con poliquistosis ovárica y obesidad; diabetes gestacional previa; mayores de 55 años; mayores de 45 años con pariente en 1er. grado con DM.

III	<p>La SAD sugiere los siguientes factores de riesgo tomando diversas fuentes: edad; raza/etnia, historia familiar de diabetes (padres o hermanos con diabetes), sobrepeso (IMC >25 Kg/m²), sedentarismo, hiperglucemia en rango no diabético previamente identificada, hipertensión arterial (>140/90 mm/Hg en adultos), dislipidemia: colesterol HDL <35 mg/dl y/o triglicéridos (TG) >250 mg/dl, historia de diabetes gestacional o macrosomía fetal (recién nacido >4 Kg) y síndrome de ovarios poliquísticos. Menciona también a Glumer y col., quienes sugieren la utilización de un método diagnóstico no invasivo (cuestionario) y un score de riesgo mediante el cual se adjudica distinto puntaje a cada uno de los factores. Estos autores establecen que las personas que presenten factores de riesgo cuya suma sea ≥ 31 deben considerarse en riesgo. En ellos hay que determinar su glucemia y según los valores de la misma, tratarlos para prevenirla o lograr control metabólico adecuado. ⁴⁹</p>
7	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C	<p>Se recomienda hacer PTOG a todas las personas que tengan glucemia en ayunas entre 110mg/dl y 125mg/dl y a los que tengan glucemia en ayunas entre 100 mg/dl y 109mg/dl más algún factor de riesgo para el desarrollo de DMT2.</p>

Pregunta Clínica N° 3: En población adulta asintomática con factores de riesgo para DMT2 ¿La pesquisa con determinación de glucemia en ayunas es efectiva para reducir la morbilidad poblacional?

Síntesis de la Evidencia	
2++	<p>La mayor parte de los diabéticos no diagnosticados tiene algún factor de riesgo para tener DMT2. Los pacientes con TGA o glucemia en ayunas alterada (GAA) están en riesgo de desarrollar DMT2. Los estudios analizados mostraron una tasa anual de desarrollo de DMT2 en personas con TGA varía entre 1.8 a 12.6%.⁵⁰</p>
8	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	<p>Se recomienda la pesquisa en busca de DMT2 en las personas con TGA o GAA. .</p>

Síntesis de la Evidencia	
2++	<p>La mayor parte de los diabéticos no diagnosticados tiene algún factor de riesgo para DMT2. El cuerpo de la evidencia coincide en que la obesidad es un factor de riesgo mayor para desarrollar diabetes. La mayoría de los estudios evalúan la obesidad mediante IMC y muestran que el riesgo aumenta especialmente con IMC>30. Otros estudios evalúan la obesidad mediante el índice cintura-cadera o circunferencia, asociándose ambos con riesgo aumentado de desarrollar DMT2. Sin embargo la evidencia disponible no permite establecer un valor de corte para estos últimos parámetros en nuestra población.</p> <p>El aumento de peso y la duración de la obesidad son también importantes determinantes de la ocurrencia de DMT2.⁵¹</p> <p>Varios estudios muestran que ser hipertenso se asocia a una mayor probabilidad de tener (de 1.6 a 2.6 veces) o desarrollar DMT2. Este riesgo se incrementa con edades mayores a 45 años.⁵²</p>
9	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	<p>Se recomienda la pesquisa en busca de DMT2 en personas mayores de 45 años con IMC \geq 30 o con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y en personas menores de 45 años si presentan IMC\geq30 y/o diagnóstico de HTA1 u otro FRCV.</p>

Síntesis de la Evidencia	
2++	<p>Los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular tienen riesgo de tener DMT2 no diagnosticada. La enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad cerebrovascular) ocurre más frecuentemente en diabéticos. La prevalencia de DMT2 en personas con enfermedad coronaria (EC) varía entre 4.4% a un 12%, según evidencia proveniente de estudios que evalúan DMT2 mediante curva de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Los pacientes con enfermedad cardiovascular deberían ser evaluados en forma rutinaria para detectar DMT2 no diagnosticada.</p>
10	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	<p>Se recomienda la pesquisa en busca de DMT2 en personas con enfermedad cardiovascular (IAM, Angina, enfermedad vascular periférica o ACV)</p>

Síntesis de la Evidencia	
2++	Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional están en riesgo de desarrollar DMT2. Existen estudios que evaluaron el desarrollo de DMT2 luego del parto utilizando PTOG (en comparación con un grupo control), informan que la incidencia anual de DMT2 en mujeres caucásicas con antecedentes de DM gestacional es de 1.4%, 14 veces mayor que en el grupo control. Este riesgo se mantiene por años. Sin embargo los estudios analizados difieren en su metodología, lo que dificulta su comparación. ⁵³
11	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Se recomienda la pesquisa en busca de DMT2 en mujeres que hayan tenido diabetes gestacional.

Síntesis de la Evidencia	
2++	El cuerpo de la evidencia sugiere que la glucemia en ayunas tiene alta especificidad y sensibilidad para la pesquisa de DMT2. Una persona con valor de glucemia en ayunas menor de 100 mg/dl, tiene baja probabilidad de tener una DMT2 no diagnosticada. ⁵⁴
12	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	La glucemia en ayunas debería ser la primer prueba a utilizar en la pesquisa de DMT2 en personas con factores de riesgo para esta enfermedad.

Comentario:

Como se establece en la recomendación 1, que se acepta como normal a una glucemia en ayunas menor a 110mg/dl (6,1mmo/l) en personas sin FR para DMT2, tomando como base estudios observacionales y el consenso abordado, se modifica el grado de la recomendación:

13	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C/ D	La glucemia en ayunas debería ser la primer prueba a utilizar en la pesquisa de DMT2 en personas con factores de riesgo para esta enfermedad.

	Síntesis de la Evidencia
2++	<p>La evidencia presentada está basada en análisis de subgrupos derivados de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre prevención secundaria (tres con estatinas y uno con gemfibrozil). El tratamiento hipolipemiente redujo la incidencia de eventos CV en un porcentaje relativo similar tanto en los diabéticos como en los no diabéticos así como en aquellos con alteración de GAA y TGA. La reducción del riesgo relativo osciló entre el 19% y el 42%. En un metanálisis que combina 2 ECA sobre prevención secundaria usando pravastatina se determinó que, entre los participantes con un nivel inicial de colesterol LDLc de 125 mg / dl o menos, los diabéticos tienen un mayor beneficio en relación a los no DM.</p> <p>Se observó que el tratamiento hipolipemiente redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en mayor porcentaje en personas con DMT2 que en los no diabéticos (Cita 237), GAA y aquellos con TGA. La reducción del riesgo relativo osciló entre el 19% y el 42%. En un estudio que combina 2 ECA sobre prevención secundaria usando pravastatina se determinó que, entre los participantes con un nivel inicial de colesterol- LDLc de 125 mg/dl o menos, los diabéticos tienen un mayor beneficio en relación a los no diabéticos.</p> <p>Para la pesquisa de DMT2 en pacientes hipertensos se encontró evidencia basada en 9 ECA sobre tratamiento de la HTA en pacientes con DMT2. La incidencia absoluta de eventos CV entre diabéticos recién diagnosticados es más del 15% a los 10 años; será más alta para aquellos diabéticos con factores de riesgo y más baja con menos factores. Alguna evidencia sugiere que un estricto control de la tensión arterial (TA) y teniendo como objetivo una presión diastólica de 80 mm Hg o menor, el uso de antihipertensivos, (probablemente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2)) reduce la tasa de eventos CV en un 50%; con un número necesario (NNT) a tratar de 80 a los 3.8 años.</p>

Síntesis de la Evidencia	
2++	Hay estudios que reportan sus resultados acerca de la pesquisa para DMT2 en personas con HTA mediante el cálculo del número necesario a pesquisar (NNS) a 5 años para prevenir un evento CV. Asumiendo un riesgo hipotético del 7,5% a 5 años de sufrir un evento CV, y que con un control estricto de la presión arterial se lograra reducir en un 50% el riesgo relativo, el NNS estaría cercano a 500. Por otra parte, si solo el 50% de los diabéticos hipertensos detectados por pesquisa recibiera un estricto control de TA (como resultado de pesquisa para DMT2) el NNS sería de 900. En un escenario menos optimista, el NNS para prevenir un evento CV sería mayor que el NNS para prevenir la ceguera en un ojo en dicha población. ⁵⁵
14	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Se recomienda realizar pesquisa para DMT2 a los adultos con HTA y dislipemia.

SECCION 2: Prevención Primaria

El papel de los cambios de estilo de vida

Pregunta Clínica Nº 4: En población adulta con factores de riesgo para desarrollar DMT2, ¿resultan efectivos los cambios de estilo de vida (plan de alimentación y práctica regular de actividad física) para prevenir la enfermedad?

Síntesis de la evidencia	
1+	La reducción del peso mejora la sensibilidad a la insulina en adultos con DMT2 o síndrome metabólico.
1++	El plan de alimentación es efectivo para la reducción del peso (sobre todo en la primera etapa) y mejora los FRCV asociados a la DMT2 y síndrome metabólico. La restricción de la ingesta calórica, independientemente de la pérdida de peso, mejora rápidamente el control metabólico: disminuye la glucemia en ayunas, los niveles de ácidos grasos en sangre, los TG, la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina e incluso la secreción de la hormona. ⁵⁶
1+	
1++	En los pacientes obesos o con sobrepeso, las intervenciones alimentarias son muy efectivas para disminuir el peso así como para mejorar los FRCV asociados a DMT2 y al síndrome metabólico. ⁵⁷

2++	En hombres, el perímetro de la cintura es mejor predictor de DMT2 que la relación cintura / cadera, particularmente cuando se lo usa junto con el IMC. En mujeres, la obesidad androgénica es un factor de riesgo para DMT2. Hace falta más evidencia para establecer en nuestro medio un valor de corte para estos indicadores.58
1+	Las intervenciones efectivas combinan educación nutricional, consejos sobre el cambio actitudes respecto a la cantidad, calidad y preparación de los alimentos que ingerimos diariamente59
2++ 1++ 1+ 1++ 1++ 2++	<p>En las personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 o aquellos con familiares diabéticos, la práctica regular de actividad física reduce (por períodos de hasta 6 años) el riesgo de desarrollar DMT2. 60</p> <p>En personas con TGA, los cambios del estilo de vida, incluyendo el ejercicio físico, disminuyen el riesgo de desarrollar DMT2. 61</p> <p>Los programas de práctica regular de actividad física pueden demorar la progresión de la TGA a DMT2.62</p> <p>La actividad física reduce el riesgo de DMT2 tanto en hombres como en mujeres (1++). Existe evidencia que muestra que el buen estado físico actúa como factor protector del desarrollo de DMT2 sobre todo en personas obesas, tanto con edad avanzada como jóvenes. Existe evidencia que indica que hay una respuesta a la “dosis” de actividad física en cuanto a la prevención del desarrollo de DMT2. El riesgo de desarrollar DMT2 disminuye con la práctica de actividad física con una frecuencia de 3 a 5 veces a la semana.63</p>
1+ 1++	Para mejorar los valores de glucemia, perfil lipídico y peso, se recomiendan, planes de alimentación con un alto porcentaje de carbohidratos complejos y ricos en fibras (>40g de fibra diaria o <7g de carbohidrato/g de fibra), micronutrientes esenciales y componentes bioactivos. En comparación con dietas ricas en carbohidratos y pobres en fibras, mejoran los índices glucémico, el colesterol total, LDLc y TG. Además mejora la sensibilidad a la insulina (1+). En comparación con dietas bajas en carbohidratos, bajas en fibras y ricas en grasas polinsaturadas mejoran los valores de la glucemia, el colesterol total y LDLc, pero no cambia el perfil de TG. La restricción de ácidos grasos saturados y colesterol reduce el LDLc y el aceite de pescado reduce los niveles de TG en adultos con DMT2 o TGA. Los efectos de las dietas con alto contenido de carbohidratos y bajo en fibras no son claros en las personas con síndrome metabólico.64

1++	Varios ECA indican que la disminución de la ingesta de grasas y grasas saturadas reduce el riesgo de desarrollar DMT2 65
1+ 1++ 1+	<p>Las campañas masivas de prevención de la obesidad no han sido exitosas. A pesar que una disminución del peso puede lograrse mediante un tratamiento supervisado, frecuentemente el peso es recuperado posteriormente una vez terminada la supervisión. En hombres, el perímetro de la cintura puede disminuir mediante estrategias de ejercicio físico y planes de alimentación supervisados y mantenerse durante un período de hasta 2 años. Los hombres y mujeres que han logrado mantener la reducción del peso en forma prolongada, continúan consumiendo una dieta baja en grasas y calorías. La práctica regular de actividad física es un factor determinante para mantener el peso luego de un programa de reducción del mismo. Los programas que combinan plan de alimentación y actividad física son más efectivos para reducir el peso que aquellos que involucran solo uno de ellos. Mantener el contacto con el terapeuta luego de la reducción del peso puede ayudar a su mantenimiento. Reclutar a personas con sobrepeso en programas de reducción del mismo junto con su familia y amigos puede ayudar a reducir el peso, pero no a mantenerlo (1+).⁶⁶</p>
1++	En términos generales, las estrategias de pérdida de peso que utilizan intervenciones dietéticas, de actividad física o conductuales produjeron mejorías significativas en el peso de las personas con “prediabetes2” y una disminución significativa en la incidencia de diabetes. Es necesario realizar trabajos adicionales sobre los efectos a largo plazo de estas intervenciones sobre la morbilidad y la mortalidad, en otras poblaciones de alto riesgo y sobre la forma de implementar estas intervenciones en el ámbito comunitario. ⁶⁷
15 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	En personas con síndrome metabólico, se recomiendan como objetivos primarios una ingesta calórica baja y disminución del peso.
16 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	Se debe estimular la reducción de peso en personas con IMC >25 (especialmente a aquellos con IMC> 30) y riesgo cardiovascular a 5 años mayor al 15%.

17 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Se recomienda disminuir la ingesta de calorías cuando se tiene como objetivo la disminución de peso en pacientes con factores de riesgo para DMT2.
18 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	La obesidad central es un factor de riesgo para desarrollar DMT2 y debería ser el foco de los programas de reducción de peso.
19 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Las estrategias de pérdida de peso que utilizan intervenciones alimentarias, de actividad física o conductuales producen en las personas con GAA mejorías significativas en el peso y una disminución significativa en la incidencia de la diabetes a corto y mediano plazo.
20 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Todas las personas con síndrome metabólico deberían recibir consejo alimentario, ya sea en sesiones grupales o individuales con algún integrante del equipo de salud capacitado para tal fin.
21 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Las personas con factores de riesgo para DMT2 deben tener asesoramiento y consejo continuo acerca del plan de alimentación que realizan.
22 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Se debería recomendar la práctica regular de actividad física a todas las personas con sobrepeso o TGA para reducir el riesgo de DMT2.
23 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	El asesoramiento alimentario en personas con síndrome metabólico incluye el consejo acerca del contenido de grasas saturadas y no saturadas de los alimentos, la calidad de carbohidratos y alentar la ingestión diaria de fibras de más de 40g/día, siempre que no haya intolerancia para las mismas.
24 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	El consumo de grasas debe ser < al 30% del valor calórico total y las grasas saturadas deben representar < 10% del mismo.

25 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Las personas que hayan logrado una reducción del peso, deben continuar en programas que promuevan el plan de alimentación, la práctica regular de actividad física y provean soporte social para evitar un nuevo aumento del mismo.

SECCION 3: Tratamiento NO farmacológico

El rol del Ejercicio

Pregunta Clínica N° 6: En adultos con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de la práctica regular de actividad física para disminuir la Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y la presión arterial así como para mejorar el perfil lipídico a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?

	Síntesis de la evidencia
	Beneficios de la actividad física
1++	Evidencia en la población general Dos revisiones sistemáticas evidenciaron que la práctica de actividad física se asocia con un menor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular ⁶⁸ , siendo este efecto protector mayor cuando mayor es el riesgo cardiovascular. ⁶⁹
2++	Existe una relación dosis-respuesta entre actividad física y efecto protector cardiovascular: a mayor actividad, mayor efecto. ^{70,71}
1++	Por otra parte se encontró que la pérdida de peso se incrementa cuando la actividad física se combina con una dieta cardio-protectora y una reducción en la ingesta calórica. La realización del plan de alimentación solo o combinado con la actividad física es significativamente más efectiva para reducir peso que la actividad física sola. Sin embargo, esta última sería el mejor predictor del mantenimiento de la pérdida de peso, cuando ésta ha sido lograda. ⁷²
1+	La práctica regular de actividad física mejora el perfil lipídico (incremento en el HDLc) tanto en hombres como en mujeres. La actividad más intensa disminuiría los niveles de LDLc. ^{73, 74, 75}
1++	La práctica de actividad física moderada o vigorosa, ha demostrado reducir la presión arterial sistólica y diastólica. La actividad moderada reduciría ambas TA en 3-5 mmHg. El efecto es mayor en pacientes con niveles basales de TA más altos. ^{76,77,78,79}
2++	Evidencia en la población con DMT2 Los pacientes con DMT2 que no realizan actividad física poseen un riesgo más alto de presentar enfermedad macrovascular (en especial, la cardiovascular) en comparación con pacientes de igual sexo y edad que no tienen diabetes. En un estudio de cohorte prospectivo se encontró que los pacientes diabéticos que eran físicamente inactivos presentaban un riesgo 3 veces más alto de morir por enfermedad cardiovascular que aquellos que eran físicamente activos. De manera similar, aquellos que solían

1++	<p>caminar lentamente, incrementaban 5 veces su riesgo de morir por enfermedad cardiovascular en comparación con aquellos que caminaban más rápidamente. 80 En el UKPDS (Estudio Prospectivo sobre Diabetes tipo 2 del Reino Unido) la actividad física no se asoció con reducción de enfermedad cerebrovascular en pacientes con diagnóstico reciente de DMT2. ⁸¹</p>
1++	<p>En una revisión sistemática realizada por Boulé y col. en el año 2001, se evaluó el efecto de la actividad física sobre los niveles de hemoglobina glicosilada y el IMC de personas con DMT2. Se incluyeron 14 estudios (11 randomizados y 3 controlados no randomizados). En 12 de ellos, el tipo de actividad física consistió en entrenamiento aeróbico y en 2, de resistencia. La hemoglobina glicosilada basal no mostró diferencias entre el grupo control y el que recibió la intervención. La hemoglobina glicosilada postintervención fue menor en el segundo grupo en comparación con el primero (grupo intervención: 7.65% vs. grupo control: 8.31%; diferencias de medias ponderada: -0.66%; P<.001). Por el contrario, no se observaron diferencias en el IMC. ⁸²</p>
1++	<p>En otra revisión sistemática realizada por Thomas y col. en el año 2006 se encontró que la actividad física redujo significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada (diferencia de medias ponderadas entre los grupos con actividad física y control = - 0,6%; [IC 95%: -0,9 a -0,3]; valor P < 0.001) y en consecuencia, mejoró significativamente el control glucémico en las personas con DMT2. En 6 estudios se registró una disminución significativa de los triglicéridos en plasma en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (diferencia de medias ponderadas entre los grupos con actividad física y control = -0,25; [IC 95%: -0,48 a -0,02]; valor de P < 0,05).⁸³</p>
1++	<p>Por su parte, Kelley GA y col. en el año 2007 realizaron una revisión sistemática para evaluar la efectividad de la actividad física en el perfil lipídico de pacientes con DMT2. Incluyeron en esta revisión 7 ECAs, encontrándose cambios favorables en el perfil lipídico, aunque sólo la reducción del colesterol LDLc fue estadísticamente significativa. Secundariamente y de manera similar a lo reportado por Boulé, se encontró una disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada.⁸⁴</p>

1++	<p>A diferencia de lo observado en la población general, existen resultados contradictorios respecto a los efectos de la práctica de actividad física sobre los valores de TA en personas con diabetes: algunos estudios muestran un efecto reductor modesto mientras que otros no evidencian cambios.⁸⁵ En una RS realizada por Whelton en el año 2002, las modificaciones del estilo de vida, incluyendo reducción de peso, incremento de la actividad física, reducción de la ingesta excesiva de sodio y del consumo de alcohol evidenciaron un efecto reductor de la TA. La realización de ejercicio aeróbico redujo significativamente la TA diastólica y sistólica en aproximadamente 4 y 3 mmHg, respectivamente, en personas hipertensas y normotensas.⁸⁶ Sin embargo, en una RS publicada en el año 2006 no se observó una relación significativa entre ejercicio y niveles de presión arterial. Sí en cambio y de manera consistente a lo reportado por Kelley y Thomas, se observó una disminución en los niveles de triglicéridos en sangre.⁸⁷</p> <p>En síntesis, existe evidencia de moderada calidad respecto al efecto positivo de la actividad física sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con DMT2. Evidencia de alta calidad sustenta el efecto favorable de esta intervención sobre los niveles de hemoglobina glicosilada y el perfil lipídico. Con relación a la TA, la evidencia disponible presenta resultados contradictorios.</p>
27	Recomendación basada en la evidencia disponible
A	El profesional de la salud debe incluir en sus recomendaciones a las personas con DMT2 la práctica regular de actividad física.
28	Recomendación basada en la evidencia disponible
B(*)	Como mínimo, todas las personas con DMT2 deberían realizar 30 minutos de actividad física de intensidad moderada la mayoría de los días de la semana.
29	Recomendación basada en la evidencia disponible
B	Debería estimularse a las personas con DMT2 que están realizando actividad moderada durante 30 minutos diarios, para que aumenten la intensidad o duración de su actividad, ya que esto incrementa aún más los efectos beneficiosos al mejorar su capacidad cardio-respiratoria.

Notas: (*) Si bien la evidencia es de alta calidad (1++), corresponde a población general.

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de esta recomendación

Uno de los aspectos a considerar al momento de implementar esta recomendación es la adherencia de la población a la actividad física. El tipo y la duración de la actividad física son dos los componentes que más inciden en esta adherencia.

Con relación al tipo de actividad, la OMS define la actividad física como “todos los movimientos que forman parte de la vida diaria, incluyendo el trabajo, la recreación, el ejercicio y las actividades deportivas”. En realidad, la actividad física es un término amplio que abarca actividades tales como subir las escaleras regularmente, bailar y caminar, correr, andar en bicicleta y practicar deportes. Cualquier persona, puede desarrollar una actividad física moderada sin costo alguno y además, incorporarla a su rutina cotidiana.⁸⁸

Ejemplos de actividad física moderada: caminar enérgicamente; bajar las escaleras; bailar; andar en bicicleta; nadar; jardinería; tareas domésticas, por ejemplo lavar los pisos o ventanas.

Ejemplos de actividad física vigorosa: correr; subir las escaleras; bailar a ritmo intenso; andar en bicicleta cuesta arriba; ejercicios aeróbicos; saltar cuerda; practicar deportes como fútbol, basketball.

Con relación a la duración de la actividad física, la evidencia mostró que se requieren 30 minutos diarios de actividad física moderada para lograr el efecto buscado. Algunos estudios han mostrado que los beneficios de la actividad física de 30 minutos/diarios realizados en forma continua son los mismos que realizarlos en forma fraccionada o intermitente.⁸⁹ Esta evidencia, sin embargo, fue obtenida a través de un estudio comparativo que incluyó un número relativamente bajo de personas sanas. Si bien su aplicabilidad en personas con DMT2 no ha sido establecida, en aquellos casos en los que no sea posible lograr la adherencia a los 30 minutos/diarios continuos, podría considerarse su realización fraccionada como forma de incrementar la adherencia a la recomendación.

Riesgos de la actividad física

Síntesis de la evidencia	
2++	<p>Existe un incremento transitorio del riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte súbita asociado a la actividad física vigorosa en personas con enfermedad coronaria que no realizan actividad física regular. El riesgo de IAM fue 6 veces más alto durante la actividad física vigorosa comparado con el riesgo en reposo. Dicho riesgo está asociado con el nivel basal de actividad física de la persona. 90</p> <p>En aquellas personas que practican regularmente actividad física la mayor parte del tiempo, dicho incremento transitorio del riesgo es más que compensado por la reducción del riesgo cardiovascular global que se obtiene con el incremento de la actividad física. 91</p>
30	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	<p>Las personas con historia de enfermedad cardiovascular deben consultar a su médico antes de comenzar una actividad física vigorosa. Este tipo de actividad no se aconseja en personas con DMT2 con compromiso de la función ventricular izquierda, enfermedad coronaria severa, infarto agudo de miocardio reciente, arritmias ventriculares significativas o enfermedad valvular estenótica.</p>

El papel de la Dieta

Pregunta Clínica N° 7: En adultos con DMT2, ¿Cuál es la efectividad del plan de alimentación para disminuir la HbA1c y la presión arterial así como para mejorar el perfil lipídico a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>En una revisión sistemática de 89 estudios, Brown (1996) encontró que la dieta sola era la intervención más efectiva para reducir el peso: la pérdida promedio fue de 9 Kg y se acompañó de una reducción del valor de hemoglobina glicosilada de 2.7%. Se observó también una reducción significativa del nivel de colesterol y triglicéridos, aunque sin cambios en los niveles de LDLc y HDLc. El efecto beneficioso sobre el perfil lipídico fue mayor con dietas de muy bajas calorías. En estudios de 6 meses de duración, el efecto se observó de manera inmediata y se mantuvo hasta la finalización del estudio; sin embargo, en estudios con una duración igual o mayor a 12 meses, el efecto positivo inicial desaparecía a lo largo del tiempo. Según este autor, la intervención dietética sería clave para lograr la pérdida de peso, mientras que el ejercicio, los programas de cambio de comportamiento y las drogas son medidas coadyuvantes: estas últimas intervenciones logran un efecto reductor del peso cuando se las asocia a la intervención dietética. 92 De acuerdo a estos resultados, la intervención dietética en aquellos que están con sobrepeso/obesidad, es efectiva para promover la pérdida de peso inicial y simultáneamente mejorar los factores de riesgo asociados a la DMT2 y el síndrome metabólico; en particular, puede mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada y de lípidos en el corto plazo (6 meses).</p>
1++	<p>En el año 2004, Moore y col. revisaron la evidencia sobre la efectividad del plan de alimentación en personas con DMT2, concluyendo que el agregado de ejercicios a una dieta de energía reducida es la mejor manera para promocionar un mejor control glucémico y disminución de peso en los pacientes diabéticos tipo 2. El efecto sobre la hemoglobina glicosilada se constató tanto en los estudios de 6 meses de duración como en aquellos de hasta 12 meses (disminución promedio en la hemoglobina glicosilada de un 0.9% a los 6 meses ([IC 95% 0.4 a 1.3]) y de un 1.0% a los 12 meses ([IC 95% de 0.4 a 1.5])). También existiría un efecto reductor en el peso. 93 En el año 2007, la RS de Moore fue actualizada por Nield, empleando la misma metodología y estrategias de búsqueda bibliográfica. Las conclusiones de la primera RS no se modificaron ya que no se identificaron nuevos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión planteados. 94</p>

1++	<p>En el año 2005, Norris realizó una RS en pacientes con DMT2 en la que comparó la efectividad a largo plazo (mayor a 12 meses) de diversas estrategias para reducir el peso corporal, incluyendo las intervenciones dietéticas, la actividad física y las estrategias conductuales.³ Se seleccionaron 22 estudios que incluyeron 4.659 participantes (rango 20 a 2.205). Los intervalos de seguimiento variaron entre uno y cinco años, y las intervenciones duraron diez semanas a cinco años. Las intervenciones incluidas en esta revisión son heterogéneas respecto de sus componentes y se encontraron diferencias considerables en la atención prestada al grupo de comparación (grupo control). En nueve estudios este grupo recibió una atención habitual pero en seis estudios el grupo de comparación recibió una intervención dietética, de actividad física o conductual, que mostraba una diferencia con el grupo de intervención solamente en el número de calorías proporcionadas (dieta muy baja en calorías versus dieta baja en calorías) o el tipo de intervención conductual (específicamente glucemia automonitorizada o participación conyugal en la educación. Cuatro estudios examinaron diferentes intensidades y métodos de prestación de una dieta baja en calorías. Debido a la gran heterogeneidad de las intervenciones consideradas en los estudios incluidos en la revisión, se analizaron los efectos en el cambio de peso agrupando los resultados por tipo de intervención, independientemente de la asignación al azar (cada brazo de estudio se trata como un estudio de diseño previo versus posterior) (Tabla 1). Los efectos combinados para seis tipos de intervención, que incluyen la atención habitual, mostraron que todos producían pérdidas de peso significativas ($p < 0,05$), con una dieta muy baja en calorías en combinación con actividades físicas y un tratamiento conductual, lo que proporcionaba el mayor efecto.⁹⁵</p>
-----	--

3 Se definieron como estrategias conductuales a aquellas que se basan en principios conductuales y de aprendizaje y tratan las barreras para la dieta o actividad física. Estas estrategias incluyen una o más de las siguientes intervenciones: educación, tratamiento cognitivoconductual (p.ej. control de estímulos, refuerzo, fijación de metas), apoyo social o psicoterapia.

Tabla 1. Efecto en el peso de distintos tipos de intervenciones

Intervención	Número de estudios	N	Efecto estimado (Diferencia de medias, [IC95%])
Atención habitual	7	564	(-2.0; [-3.5 a 0.6])
Dieta baja calorías	12	917	(-3.7; [-5.1 a -2.3])
Dieta baja calorías; actividad física	3	232	(-1.8; [-3.2 a -0.3])
Dieta baja calorías; intervención conductual	2	53	(-4.0; [-7.2 a -0.7])
Dieta baja calorías; intervención conductual; actividad física	13	485	(-4.1; [-5.4 a -2.9])
Dieta muy baja calorías; intervención conductual; actividad física	2	126	(-7.7; [-9.8 a -5.5])

Fuente: Norris (2005)

En síntesis:

Efecto sobre la HbA1c:

- El plan de alimentación y la práctica regular de actividad física reducen los niveles de HbA1c a los 6 meses, hecho consistentemente demostrado en todas las RS a la fecha.
- De acuerdo a la RS de Moore, este efecto persistiría aún hasta los 12 meses de iniciada la intervención.

Efecto sobre los lípidos

- De acuerdo a la revisión de Brown, la intervención alimentaria reduciría los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.

Efecto en el peso corporal

- Todas las RS evidencian un efecto reductor del plan de alimentación solo o asociado a actividad física sobre el peso corporal.

	<p>EEfecto sobre complicaciones macro y microvasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ninguna de las RS reportan efecto alguno del plan de alimentación y la actividad física sobre la incidencia de complicaciones macro y microvasculares. Esto podría ser consecuencia tanto por el “fracaso” de la dieta y las medidas no farmacológicas como por la falta de cumplimiento de las mismas a más largo plazo.
31	Recomendación basada en la evidencia disponible
A	<p>En todas aquellas personas con DMT2 o con síndrome metabólico que presenten lípidos elevados o se encuentren con sobrepeso u obesidad, debe prescribirse plan de alimentación específico que incluya la reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso como objetivo primario del tratamiento. Siempre debe asociarse con práctica regular de actividad física.</p>

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Los planes de alimentación ricos en carbohidratos y fibras mejoran el perfil lipídico (reducen el LDLc). El incremento del consumo de fibras puede disminuir el colesterol total y el LDLc, teniendo efecto menor sobre los niveles de triglicéridos (TG) y HDLc.^{96,97,98,99} El agregado de ácidos grasos mono-insaturados (MUFA) puede resultar beneficioso ya que permite reducir los las VLDL y los TG.^{100,101,102,103,104,105,106,107} El reemplazo de algunos carbohidratos complejos (10-20% del total energético) en planes de alimentación con alto contenido de carbohidratos (60%) por MUFA disminuye los TG plasmáticos en el corto plazo. Una revisión sistemática, realizada por Garg y col, mostró que planes de alimentación con alto contenido de MUFA promueven una reducción del 19% de los TG en ayunas, del 3% del colesterol total y un incremento del 4% del HDLc, sin cambios significativos en los niveles de LDLc.¹⁰⁸ El agregado de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) tiene un efecto similar a los MUFA.^{109,110,111}</p>
1++	<p>La administración de aceites de pescado a personas con DMT2 (3 - 18 g/día) disminuye el nivel de TG, incrementa el HDLc y no modifica los niveles de hemoglobina glicosilada o la glucemia en ayunas. La reducción de los TG y el incremento del HDLc fueron más evidentes en personas con hipertrigliceridemia. Dosis más bajas (3 g/día), no incrementan los valores de HDLc.^{112,113,114}</p>

<p>1++</p> <p>1++</p>	<p>Dentro de las fuentes habituales de carbohidratos, las frutas secas y los granos – porotos (leguminosas), incluyendo los de soja, producen un menor incremento de la glucemia postprandial.(menor índice glucémico).</p> <p>¹¹⁵</p> <p>La inclusión de carbohidratos de bajo índice glucémico en el plan de alimentación disminuye consistentemente la concentración de proteínas glicosiladas (hemoglobina o fructosamina) en un 2 a 16% comparada con los planes de alimentación para diabéticos habituales aún cuando se administre por períodos breves. ^{116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128} También se ha reportado un efecto protector con relación a los niveles de lípidos en sangre. En líneas generales, se observó que la disminución del índice glucémico en la dieta tenía efectos beneficiosos pequeños sobre el perfil lipídico de pacientes con DMT2. ^{129,130} Los suplementos dietéticos u otras hierbas no evidenciaron ningún efecto beneficioso en el control glucémico. La evidencia en pacientes diabéticos no fue concluyente. ^{131,132}</p>
<p>32</p>	<p>Recomendación basada en la evidencia disponible</p>
<p>A</p>	<p>Debe recomendarse a toda persona con DMT2 adoptar, de manera gradual, un plan de alimentación cardioprotector. Igualmente la reducción de la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas o azúcares simples así como de productos panificados elaborados con harina blanca; el reemplazo progresivo de estos alimentos por vegetales, frutas, granos enteros y leguminosas, productos con alto contenido en fibras y leguminosas y el incremento del consumo de pescado, la inclusión de grasas poli-insaturadas y la reducción de la ingesta diaria de sodio.</p>
<p>33</p>	<p>Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible</p>
<p>A</p>	<p>El asesoramiento alimentario a todo paciente diabético o con síndrome metabólico debe incluir: a) reducir el contenido de ácidos grasos saturados en los alimentos e incrementar el consumo de los mono y poli-insaturados; b) ingerir fibras en una cantidad mayor a 40 g/día si no hay intolerancia; c) elegir apropiadamente los tipos de carbohidratos que se incluyen en la alimentación, reduciendo el consumo de monosacáridos y disacáridos reemplazándolos por almidones.</p>

Síntesis de la evidencia	
1+	Cuando mayor sea la cantidad de carbohidratos ingeridos en una comida, mayor será el incremento de la glucemia y la liberación de insulina. 133
1+	La hiperglucemia post-prandial se reduce cuando los carbohidratos que se incluyen en la dieta provienen en su mayoría de alimentos no procesados (no molidos o reconstituidos después de la molienda), ricos en fibras y procesados de tal manera que su azúcares o féculas se absorban lentamente (índice glicémico bajo o moderado).134
34	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Para controlar la hiperglucemia post-prandial, debe aconsejarse: a) incluir en cada comida alimentos con alto contenido en fibras e índice glucémico bajo o moderado ; b) distribuir los alimentos con carbohidratos a lo largo de todo el día; c) evitar la inclusión de un volumen importante de carbohidratos en cualquier comida.

Síntesis de la evidencia	
1+	Si bien no existe evidencia directa de que el consumo de alcohol por parte de personas con DMT2 modifique su perfil lipídico, los datos epidemiológicos sugieren que el consumo moderado de alcohol (hasta 2 ingestas diarias ⁴) aumenta el HDLc y los TG. ^{135,136} Sin embargo, en personas con DMT2 que realizan ejercicio después de beber alcohol, la glucemia puede reducirse hasta un 27% del valor basal. ¹³⁷
1+	Las modificaciones del estilo de vida, incluyendo reducción de peso, incremento de la actividad física, reducción de la ingesta excesiva de sodio y el consumo moderado de alcohol mostraron reducir la TA.
1++	
35	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Debe reforzarse el consejo sobre modificar los factores que contribuyen a incrementar la presión arterial (obesidad, sedentarismo, excesiva ingesta de sodio y/ el consumo de alcohol) en toda persona con diabetes y presión arterial por encima del valor recomendado en las guías internacionales.

Síntesis de la evidencia	
1++	La reducción de la ingesta de sodio reduce la presión arterial. ^{138,139,140,141,142,143,144}
36	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Debe recomendarse la restringir la ingesta de sodio a no más de 2 gramos por día (6 gramos de cloruro de sodio = una cucharadita de té de sal de mesa) limitando el agregado de sal a las comidas y el consumo de alimentos con alto contenido de sodio.

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de las recomendaciones sobre asesoramiento alimentario

A continuación se detallan algunas potenciales fuentes de distintos tipos de nutrientes, que puede ser útil para el médico de atención primaria al momento de explicarle a su paciente el plan de alimentación que le conviene adoptar.

Con relación a la ingesta de grasas

Fuentes de ácidos grasos recomendada:

- Ácidos grasos mono-insaturados: aceite de oliva, canola, aceitunas, palta, nuez.
- Ácidos grasos poli-insaturados: contienen omega 3 y omega 6.

Fuentes de ácido graso Omega 3: aceite de hígado de bacalao, grasa de pescados de salmón, sardinas, caballa, cangrejo, huevos de gallina alimentadas con alimentos enriquecidos con omega 3.

Fuentes de ácido graso Omega 6: aceite de maíz, uva, girasol, soja.

Fuentes de ácidos grasos que debería evitar o reducir al mínimo:

- Ácidos grasos trans: margarinas, manteca, grasas comerciales para freír, productos horneados ricos en grasa, galletitas dulces y saladas hechas con aceites vegetales.

4 1 ingesta corresponde a 200 ml de cerveza, 75-100 ml de vino ó 25ml de alcoholes destilados, y equivalen a 10 -15 gramos/día de alcohol

- Ácidos grasos saturados: grasas animales, lácteos enteros.

Con relación a la ingesta de hidratos de carbono

Los hidratos de carbono se clasifican como simples o complejos, según la rapidez con la que el azúcar es digerido y absorbido. Los carbohidratos simples tienen uno

(simple) o dos (doble) monosacáridos, mientras que los carbohidratos complejos tienen tres o más.

Fuentes de azúcares simples: fructosa (frutas) y galactosa (presente en los productos lácteos). Los azúcares dobles incluyen lactosa (presente en los productos lácteos), maltosa (se encuentra en ciertas verduras y en la cerveza) y sacarosa (azúcar de mesa). La miel también es un disacárido.

Fuentes de azúcares complejos: se encuentran en los alimentos ricos en almidón, como panes y cereales integrales, las verduras ricas en almidón y las legumbres.

Con relación a la ingesta de fibras

Se conoce con el nombre de fibra a diversos compuestos de origen vegetal que presentan como denominador común el estar constituidos por macromoléculas no digeribles debido a que las enzimas del intestino no pueden hidrolizarlos.

Características:

- Se trata de sustancias de origen vegetal.
- Compuestos heterogéneas de moléculas complejas.
- Es inatacable por los fermentos de las enzimas digestivas.
- Es parcialmente fermentado por las bacterias colonicas.
- Es osmoticamente activo.

Clasificación según el grado de solubilidad:

- Fibra insoluble: forman con el agua mezclas de baja viscosidad, dentro de estas se encuentran la celulosa, la mayoría de las hemicelulosa y la lignina (los cereales son especialmente ricos en fibras insoluble, salvado de trigo).
- Fibra soluble: forman mezclas de consistencia viscosa cuyo grado depende de la fuente de vegetal o fruta utilizado, dentro de estas se encuentran la pectina que se encuentran principalmente en las frutas y vegetales, especialmente naranjas, manzanas y zanahoria. También se encuentran en las hojuelas del salvado la cebada y las legumbres.

Beneficios de la fibra dietética en pacientes diabéticos:

La fibra de tipo soluble mejora más el control de la glucemia que las insolubles. Aunque todavía no está del todo claro, los posibles factores implicados son: retraso del vaciamiento gástrico; atrapamiento de los carbohidratos que dará una disminución de su absorción y por lo tanto disminución de los niveles de glucemia; modificación de la secreción hormonal.

Ejemplos de algunos alimentos y porcentaje de fibra en gr/100 gr de alimento

	Fibra soluble	Fibra insoluble	Total
Manzana	0,2	1,8	2
Pomelo	0,3	1,1	1,4
Naranja	0,3	1,4	1,7
Pera	0,4	2,4	2,8
Mandarina	0,4	1,4	1,8
Ciruela	0,4	0,8	1,2
Chauchas	0,6	1,5	2,1
Zanahoria cruda	0,2	2,3	2,5
Brócoli	0,4	3,1	3,5
Apio crudo	0,1	1,7	1,8
Pimiento	0,6	1,9	2,5
Galletas	0,5	1,6	2,1
Pan Frances	0,8	1,9	2,7
Cereales de salvado	6,5	10,5	17
Germen de trigo	1,1	12,5	14

Para alcanzar los requerimientos diarios según la recomendación de la GPC y siempre observando la respuesta del paciente se recomienda:

- 4 a 6 rodajas de pan integral distribuida en el día o hasta 12 galletas de salvado, de sésamo, integral.
- 1 yogur descremado con cereal sin azúcar o con muesli o con fruta.
- Junto a la sopa jardinera de verduras naturales, se puede agregar 2 cucharadas soperas de salvado de avena por día.
- Consumir 4 a 5 verduras al día preferentemente crudas.
- Consumir 4 frutas por día crudas y con cáscara.

Con relación a los ácidos grasos

Para el paciente diabético se debe consumir el 30% del valor calórico total. La distribución ideal es: 7% de saturadas, 10% monoinsaturadas y 10 a 12% polinsaturadas.

Recomendaciones prácticas para cumplir un plan de alimentación

Para reducir la ingesta de grasas saturadas a menos de 7% de la ingesta calórica total:

- Evitar manteca, margarina, lácteos enteros, crema de leche, helados de crema, quesos crema y de rallar, quesos grasos, carnes gordas y grasas, fiambres y embutidos, productos con aceites hidrogenados mezclas, aceite de coco, chocolate, manteca de maní (todos estos alimentos son ricos en ácidos grasos saturados).
- Para incrementar el uso de ácidos grasos monoinsaturados (hasta un 20% de energía calórica total) y de ácidos grasos polinsaturados hasta un 10% de la energía total: elegir y combinar aceite de oliva, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de maíz y de soja. Utilizar aderezos y salsas con palta, aceitunas y frutas secas.
- Disminuir el contenido de alimentos ricos en ácidos grasos trans (margarina, aderezos comerciales, grasas hidrogenadas, galletitas y amasados de panadería con grasas). Incrementar el consumo de pescado de mar y de agua frías ricos en omega 3 (caballa, salmón, atún, anchoa, sardinas y arenque).
- Para reducir el colesterol: restringir el consumo de vísceras (seso, hígado, riñón, molleja, corazón, yema de huevo y crustáceos como camarón, langostino y cangrejo)
- Se recomienda comer pescados dos veces por semana y se deben elegir los pescados grasos con alto contenido de omega 3. Ejemplo:

Pescado	Omega 3
Caballa	2.500 mg
Pomelo	1.600 mg
Naranja	1.200 mg
Pera	500 mg
Mandarina	300 mg
Ciruela	200 mg
Chauchas	200 mg

La industria alimentaria posee alimentos enriquecidos con omega 3 como leche, leches con fibra y omega, pan de salvado e integral con omega, galletas de salvado con omega.

Para alcanzar los requerimientos diarios según la recomendación:

- Utilizar cortes de carnes magros, pollo sin piel, y pescados de mar.
- Ensaladas con hortalizas de colores con agregados de palta o nueces y condimentar con aceite de oliva, girasol o maíz.
- Utilizar pan integral enriquecido con omega.
- Uso de rociador vegetal y cocinar a la plancha, horno, parrilla o al vapor.
- EVITAR frituras.
- Reiterando consumir 2 veces por semana pescados azules o de aguas frías y profundas mencionado anteriormente.

Estrategias para realizar el consejo alimentario

Síntesis de la evidencia	
1+	<p>Intervenciones que combinan la educación nutricional con cambios de comportamiento que ayudan a las personas a adquirir habilidades, motivación y el apoyo necesario para mantener los patrones diarios de alimentación y preparación de alimentos, han mostrado su efectividad para lograr cambios alimentarios duraderos.¹⁴⁵</p>
1++	<p>Las intervenciones educacionales y del comportamiento producen una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada (-0.43%; IC 95% [-0.71%, -0.14], P=0.003). Esta reducción fue evidente independientemente del profesional a cargo de realizar la intervención educativa (médicos, enfermeras o nutricionistas, aunque en el caso de los médicos el resultado no fue estadísticamente significativo: -1.80 (P=0.23); -0.69 (P=0.02) y -0.88 (P=0.04), respectivamente); de la modalidad empleada (educación individual o grupal: -0.62% (P=0.005) y -0.70 (P=0.015), respectivamente) y del tópico abordado (drogas: -0.72; P=0.032; ejercicio: -0.69; P=0.007; plan de alimentación: -0.51; P=0.008 y automonitoreo glucémico -0.20; P<0.001). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia en ayunas y la reducción de peso. ¹⁴⁶</p>
37 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	<p>Se recomienda utilizar estrategias motivacionales y de cambios de comportamiento en la educación y asesoramiento para lograr cambios alimentarios duraderos.</p>
38 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	<p>Este asesoramiento lo debería realizar un nutricionista u otros miembros del equipo adecuadamente entrenados para esta tarea, ya sea en sesiones individuales o grupales</p>

Síntesis de la evidencia	
1++	En comparación con el cuidado habitual y el asesoramiento alimentario general, el consejo alimentario intensivo y personalizado, específicamente orientado a reducir la ingesta de ácidos grasos saturados, grasas totales y carbohidratos simples e incrementar el consumo de carbohidratos complejos, frutas, vegetales asociados a farmacoterapia específica, reduce la hemoglobina glicosilada, los niveles de colesterol y TG, los niveles de TA y el número de eventos micro y macrovasculares. 147,148,149,150
39 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Para lograr el control óptimo de todos los factores de riesgo, en especial el control de peso y de la glucemia, debe emplearse educación alimentaria adecuada que incluya fijación de metas, evaluación frecuente y participación activa del paciente en el control y tratamiento de su enfermedad.
40 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Todas aquellas personas que no logre sus objetivos terapéuticos, debe ser referidas a un segundo nivel de atención donde le puedan brindar asesoramiento y atención especializada.

El papel de la Educación Diabetológica

Pregunta Clínica N° 8: En pacientes con DMT2, ¿cuál es la efectividad de la educación diabetológica para alcanzar las metas terapéuticas?

Síntesis de la evidencia	
1++	Las intervenciones educacionales y del comportamiento producen una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada (-0.43%; IC 95% [-0.71%, -0.14], P=0.003). Esta reducción fue evidente independientemente del profesional a cargo de realizar la intervención educativa (médicos, enfermeras o nutricionistas, aunque en el caso de los médicos el resultado no fue estadísticamente significativo: -1.80 (P=0.23); -0.69 (P=0.02) y -0.88 (P=0.04), respectivamente); de la modalidad empleada (educación individual o grupal: -0.62% (P=0.005) y -0.70 (P=0.015), respectivamente) y del tópico abordado (drogas: -0.72; P=0.032; ejercicio: -0.69; P=0.007; plan de alimentación: -0.51; P=0.008 y automonitoreo glucémico -0.20; P<0.001). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia en ayunas y la reducción de peso. ¹⁶³

<p>1++</p>	<p>Una revisión sistemática reciente evidenció que el entrenamiento grupal de estrategias de autocuidado en personas con DMT2 es efectivo para mejorar los niveles de glucemia en ayunas, la HbA1c y el conocimiento sobre diabetes, así como para reducir los niveles de la presión arterial sistólica, el peso corporal y el uso de medicación para la diabetes. Se incluyeron 14 publicaciones de 11 estudios con 1.532 participantes (uno de estos estudios fue realizado en Argentina). Los resultados de los meta-análisis a favor de los programas de educación grupal en diabetes fueron: disminución de la HbA1c de los 4 a 6 meses (1,4%; [IC] del 95%: 0,8 a 1,9; P < 0,00001), de los 12 a 14 meses (0,8%; IC del 95%: 0,7 a 1,0; P < 0,00001) y a los 2 años (1,0%; IC del 95%: 0,5 a 1,4; P < 0,00001); reducción de los niveles de glucemia en ayunas a los 12 meses (1,2 mmol/L; IC del 95%: 0,7 a 1,6; P < 0,00001); reducción del peso corporal de los 12 a 14 meses (1,6 Kg; IC del 95%: 0,3 a 3,0; P = 0,02); mejor conocimiento sobre diabetes de los 12 a 14 meses (DME 1,0; IC del 95%: 0,7 a 1,2; P < 0,00001) y reducción de la presión arterial sistólica de los 4 a 6 meses (5 mmHg; IC del 95%: 1 a 10; P = 0,01). Hubo también una reducción del uso de medicación para la diabetes (odds-ratio: 11,8; IC del 95%: 5,2 a 26,9; P < 0,00001; DR = 0,2; NNT = 5). Por consiguiente, de</p>
<p>1++</p>	<p>cada cinco pacientes que concurrían a un programa de educación grupal, se podía esperar que uno de ellos redujera la medicación para la diabetes. No existen pruebas para sugerir que los programas proporcionados en la atención primaria, tanto en el primero como en el segundo nivel, sean más efectivos. Tampoco hay pruebas para sugerir que el programa es más efectivo si lo proporciona un médico, una dietista o una enfermera siempre que el profesional de la salud tenga un entrenamiento adecuado para brindar un programa de educación en diabetes. Sin embargo, en esta revisión hay menos pruebas para apoyar el desarrollo de programas de educación grupal a través de trabajadores de la salud no profesionales o asistentes de médicos entrenados, principalmente debido a la falta de estudios. Los programas basados en la educación terapéutica de pacientes adultos mediante principios de control, participación y aprendizaje han resultado efectivos. ¹⁵¹</p>

Síntesis de la evidencia	
1++	Otra RS demostró que las intervenciones profesionales multifacéticas pueden mejorar el rendimiento de los profesionales de la salud, en el tratamiento de las personas con diabetes. Las intervenciones institucionales que mejoran la convocatoria y el examen regular de los pacientes (sistemas de seguimiento computarizados centrales o enfermeras que tienen contacto regular con el paciente) también pueden mejorar el tratamiento de la diabetes. Agregar intervenciones orientadas hacia los pacientes puede causar mejores resultados en su salud. Las enfermeras pueden desempeñar una función importante en las intervenciones orientadas a los pacientes, mediante la educación de los mismos o facilitando su adhesión al tratamiento. ¹⁵²
41	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Toda persona con diabetes debe tener acceso a programas de educación grupal que incluyan estrategias de autocuidado ya que estos han mostrado ser efectivos para alcanzar las metas terapéuticas. Estos programas pueden ser desarrollados por nutricionistas, médicos o enfermeras adecuadamente entrenados.
42	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Se recomienda la implementación de intervenciones multifacéticas, que combinan estrategias que afectan la estructura, los recursos humanos y los pacientes, ya que las mismas mostraron ser efectivas, especialmente en el primer nivel de atención. Se recomienda la participación de las enfermeras en la educación del paciente como forma de contribuir a mejorar la adhesión al tratamiento.

SECCION 4: Tratamiento Farmacológico – Manejo de la Hiper e Hipoglucemia

Pregunta Clínica N° 10: En adultos con DMT2, ¿Cuál es el grado de control metabólico (glucemia y HbA1c) apropiado para prevenir el desarrollo y la progresión de complicaciones micro y macroangiopáticas y reducir la mortalidad?

Beneficios del control glucémico estricto

Síntesis de la evidencia	
1+	El control glucémico estricto reduce el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía y nefropatía diabética. ^{153,154,155,156,157}
43	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	El control glucémico estricto debe ser un objetivo clave del tratamiento para reducir el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la DMT2, en particular las de tipo microvascular.
44	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	El control glucémico adecuado (HbA1c preferentemente cercana a los valores normales, idealmente < 7%) y el control de la presión arterial (<130/80 mmHg) deberían ser las metas terapéuticas para prevenir el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética.

Síntesis de la evidencia	
1+	La severidad de la retinopatía en pacientes con DMT2 está estrechamente relacionada con el control glucémico (se observan retinopatías más severas con controles glucémicos pobres). ^{125,158,159,160}
45	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Tanto el control glucémico como el de la presión arterial deben ser mantenidos para prevenir el desarrollo y la progresión de la retinopatía

Síntesis de la evidencia	
1++	La reducción de la HbA1c en un 1.5% (y en lo posible, hasta alcanzar el nivel de 7%) y la reducción de la TA hasta 144/82 mmHg reduce la incidencia y progresión de la retinopatía diabética con riesgo de ceguera. ^{161,162,163}
2++	En el UKPDS, el riesgo de eventos microvasculares (incluyendo la retinopatía) se redujo en un 37% por cada 1% de disminución de la HbA1c y en un 13% por cada 10 mmHg de disminución de la TA sistólica, demostrando que cualquier reducción de estos parámetros es beneficiosa. ^{10,164}
46	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Cualquier mejora en el control glucémico y de la TA, aún cuando no se logre alcanzar las metas terapéuticas ideales, reduce el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética,

Síntesis de la evidencia	
1+	En un estudio de 52 pacientes con DMT2 con microalbuminuria, dos años de control glucémico intensivo (HbA1c 7.1% vs. 9.1% en el grupo de tratamiento estándar) resultó en una estabilización de la excreción de albúmina mientras que la misma se triplicó en el grupo control. Sin embargo, el clearance de creatinina cayó en ambos grupos en un 17% y 12%, respectivamente. ¹⁶⁵
47	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Debe mantenerse un control glucémico adecuado ya que esto reduce tanto el riesgo de aparición como la tasa de progresión de la enfermedad renal.

Riesgos del control glucémico estricto

Síntesis de la evidencia	
1++	El riesgo más frecuente del control glucémico estricto es la hipoglucemia. 1,5 La hipoglucemia severa puede afectar la calidad de vida de las personas con diabetes tratadas con insulina, en especial de aquellos de diagnóstico reciente. ^{166,167,168,169}
48	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Las personas con diabetes y los profesionales de la salud deben hacer todos los esfuerzos posibles para evitar la hipoglucemia severa.

Pregunta Clínica N° 9: En adultos con DMT2 ¿cuál es la efectividad del tratamiento farmacológico (antidiabéticos orales [ADO] e insulina) para disminuir la HbA1c a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?

Síntesis de la evidencia	
1++	El tratamiento farmacológico contribuye a lograr un control glucémico estricto, reduciendo el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía y neuropatía diabéticas. ^{1,2,3,4,5}
2++	Existe menor evidencia respecto al efecto del control glucémico sobre las complicaciones macrovasculares, aunque el riesgo de su aparición estaría asociado a los niveles de hiperglucemia. ^{1,2}
49	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	El control glucémico debe ser un objetivo clave del tratamiento para reducir el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad, en particular las de tipo microvascular.

Pregunta Clínica N° 10: En adultos con DMT2 ¿Cuál es la efectividad y secuencia lógica de prescripción y asociación de fármacos (ADO e insulina) para disminuir la HbA1c a niveles de bajo riesgo para el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas y reducir la mortalidad?

¿Cuál de los antidiabéticos orales es más efectivo?

Síntesis de la evidencia	
1++	Una RS recientemente publicada en 2007 comparó la efectividad de los distintos ADO para el tratamiento de personas con DMT2. Los estudios en los que se compara la efectividad de los distintos ADO entre sí para reducir resultados finales relevantes como tales como mortalidad por todas las causas, morbilidad y mortalidad cardiovascular, arteriopatía periférica, neuropatía, retinopatía y neuropatía no fueron concluyentes. Esto puede deberse a la escasa cantidad de estudios randomizados “cabeza a cabeza” (≤ 3) que comparen los distintos ADO entre sí y también a la baja frecuencia absoluta de eventos. La cantidad de estudios observacionales así como la consistencia de sus resultados fue baja y el ajuste de factores confundidores fue deficiente. Los resultados de dos ensayos fueron publicados con posterioridad a la realización de la revisión: ADOPT y RECORD. En el primero de ellos, se registró una menor frecuencia de eventos cardiovasculares
1++	(insuficiencia cardíaca congestiva y eventos de IAM no fatales) en los pacientes tratados con sulfonilurea (SU) comparados con otros tratados con rosiglitazona y metformina. Sin embargo, hubo importantes pérdidas en el seguimiento que ocurrieron de manera distinta en los dos grupos, hecho que afectaría la validez de los resultados descriptos. En el RECORD, se difundieron resultados preliminares en los que se observó un riesgo discretamente mayor de hospitalización o muerte por enfermedad
1++	cardiovascular (concretamente debido a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva) en pacientes tratados con rosiglitazona más una SU o metformina vs pacientes medicados con SU y/o metformina; sin embargo, este riesgo no fue estadísticamente significativo y aún falta difundir el informe definitivo de esta investigación. ¹⁷⁰
	Por tanto, no habría diferencias en lo que se refiere a la disminución de eventos adversos macro y microvasculares al considerar los distintos ADO. En lo que se refiere a resultados intermedios, la mayoría logra un control glucémico similar al de las SUs. Sin embargo, todos los ADO tienen beneficios y riesgos y por tanto indicaciones precisas de acuerdo a las características de los pacientes.
2++	La terapia combinada es necesaria para mejorar el control glucémico cuando la monoterapia no es suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos. A los 9 años del diagnóstico, el 75% de las personas con diabetes requieren tratamientos combinados para lograr una HbA1c de 7%. ^{171,172}

50	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Debe considerarse el agregado de otra droga o de insulina si no se logra la meta glucémica preestablecida con dosis máximas de una droga o combinación de drogas.

5 La efectividad de cada droga sobre resultados intermedios (control metabólico) se presenta en la PC 10.

Aporte del comité editorial

Toda vez que se analice la efectividad de cualquier ADO debe tenerse en cuenta el valor inicial de la glucemia/ HbA1C: cuanto mayor es el valor inicial, mayor será el descenso porcentual. Esto no sólo es importante al momento de comparar la efectividad de los distintos ADO sino también cuando se monitorea la respuesta del paciente.

Síntesis de la evidencia	
1++	Beneficios de la Metformina La metformina reduce los niveles de glucosa en pacientes con DMT2 en el mismo grado que lo hacen las sulfonilureas. Por otra parte, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes como insulina y sulfonilureas, el control glucémico que se logra con la metformina se asocia con una menor ganancia de peso y un menor número de episodios de hipoglucemia. ^{12,19,173,174,175}
1++	Una revisión sistemática recientemente publicada evaluó la efectividad de la monoterapia con metformina en la DMT2 comparada con el tratamiento convencional no intensivo (glucemia en ayunas < 270 mg/dl; n = 411 pacientes). El análisis mostró un mayor beneficio para cualquier evento relacionado con la diabetes (98 frente a 160; RR = 0,74; IC del 95%, 0,60 a 0,90), muerte relacionada con la diabetes (28 frente a 55; RR = 0,61; IC del 95%, 0,40 a 0,94), mortalidad total (50 frente a 89; RR = 0,68; IC del 95%, 0,49 a 0,93) e infarto de miocardio (39 frente a 73; RR = 0,64; IC del 95%, 0,45 a 0,92). En cuanto a los resultados secundarios en la comparación antes-después del tratamiento con metformina, los pacientes con metformina mostraron una reducción significativa de los valores de HbA1c (DMP: -1,21%; IC del 95%, -1,48 a -0,94), glucemia (DMP: -2,31 mmol/l; IC del 95%, -2,97 a -1,64), colesterol (DMP: -0,19 mmol/l; IC del 95%, -0,34 a -0,04), LDLc (DMP: -0,24 mmol/l; IC del 95%, -0,40a -0,09), TG (DMP: -0,25 mmol/l;

1++	<p>IC del 95%, -0,42 a -0,09), insulina (DMP: - 20 mU/ml; IC del 95%, -33 a -6), presión diastólica (DMP: -4,64 mmHg; IC del 95%, -8,39 a -0,90) y peso (DMP -0,11 kg; IC del 95%, -0,18 a -0,04). En comparación con los pacientes en tratamiento con sulfonilureas, los pacientes con metformina mostraron mejores resultados en la glucemia (DMP: -0,31mmol/l; IC del 95%, -0,57 a -0, 05), LDLc (DMP: -0,22 mmol/l; IC del 95%, -0,35 a -0,10), TG (DMP: -0,24 mmol/l; IC del 95%, -0,46 a -0,02) y peso (IMC) (DMP: -0,45; IC del 95%, -0,80 a - 0,10). La metarregresión indicó un mayor efecto de la metformina en obesos ($p < 0,0001$) y en los estudios donde no se realizó intervención alimentaria ($p < 0,0001$). En comparación con el plan de alimentación, la metformina mostró mayor beneficio para la HbA1c (DMP: -1,44%; IC del 95%, -2,62 a -0,26), el colesterol (DMP: -0,61 mmol/l; IC del 95%, -0,93 a -0,29), la insulina (DMP: -60 mU/ml; IC del 95%, -79 a -40) y el péptido C (DMP: -0,61 nmol/l; IC del 95%, -0,89 a - 0,33), aunque hubo menos riesgo de hipoglucemias con la dieta ($p = 0,01$). Comparada con las tiazolidindionas, la metformina mostró mayor beneficio para la HbA1c (DMP: -0,24%; IC del 95%, -0,46 a -0,02). Comparada con la insulina, la metformina mejoró el peso (DME: -0,91 kg; IC del 95%, -1,44 a -0,37), el colesterol (DMP: -0,42 mmol/l; IC del 95%, -0,69 a -0,15), el colesterolL (DMP: -0,47 mmol/l; IC del 95%, -0,75 a -0,19), la presión arterial sistólica (DMP: -9,50 mmHg; IC del 95%, -15,15 a -3,85) y la diastólica (DMP: -7,00 mmHg; IC del 95%, -9,41 a -4,59). Comparada con las meglitinidas, la metformina mostró mayor beneficio para la glucemia (DMP: -0,73 mmol/l; IC del 95%, -1,18 a -0,28). No hubo diferencias para el resto de comparaciones, aunque sí hubo más casos de diarrea en el grupo de metformina ($p = 0,0002$). Al comparar la metformina con los inhibidores de la α-glucosidasa, las cifras de colesterol mejoraron en los pacientes con acarbosa (DMP: 1,92 mmol/l; IC del 95%, 1,20 a 2,64).</p> <p>Estos resultados son consistentes con los de las dos revisiones sistemáticas previas, aunque el aporte de esta revisión es la ampliación del estudio a todos los medicamentos antidiabéticos, además de la insulina y el plan de alimentación utilizados en esta enfermedad, así como el registro de los resultados primarios, que son los que más interesan a los pacientes. Este metanálisis confirma los hallazgos previos de que la metformina es útil para personas con DMT2 con sobrepeso.</p>
------------	---

	Síntesis de la evidencia
<p>1++</p> <p>1++</p>	<p>En síntesis, a largo plazo la monoterapia intensificada con metformina en personas con DMT2 con sobrepeso, muestra mayores beneficios en resultados primarios comparada con el tratamiento intensivo con glibenclamida, cloropropamida o insulina y con el tratamiento convencional.¹⁷⁶</p> <p>Por otra parte, la revisión sistemática publicada en 2007 por Bolen encontró que la metformina logra controles glucémicos similares a los de las sulfonilureas, pero a diferencia de otros ADO, fue la única droga que no se asoció con ganancia de peso y a su vez, tuvo un efecto reductor en los niveles de LDLc (descenso de 0.26 mmol/L -10 mg/dL).¹⁸</p> <p>Riesgos de la Metformina</p> <p>Los riesgos principalmente asociados al uso de metformina son fundamentalmente de tipo gastrointestinal (se observó una mayor frecuencia de diarrea, flatulencias, náuseas y vómitos con el uso de esta droga).^{18,24}</p> <p>La acidosis láctica asociada al uso de metformina es infrecuente, y cuando ocurre, es en el contexto de un compromiso renal agudo o crónico. Los eventos adversos asociados al uso de esta droga podrían haber sido sobreestimados.^{18,177,178} Recientemente, se realizó una revisión sistemática para evaluar el riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal en pacientes tratados con esta droga. Cuando se combinaron los datos de los estudios de cohortes con los ensayos comparativos prospectivos, no se informó ningún caso de acidosis láctica fatal o no fatal en el grupo de metformina, con un total de 47.846 pacientes tratados por año y ningún caso en el grupo sin metformina, que representaban 38.221 pacientes tratados por año. Mediante el uso de las estadísticas de Poisson con intervalos de confianza del 95%, el límite superior para la verdadera incidencia de la acidosis láctica asociada a la metformina fue 6,3 casos por cada 100.000 pacientes tratados por año y el límite superior para la verdadera incidencia de la acidosis láctica en el grupo sin metformina fue de 7,8 casos por cada 100 000 pacientes tratados por año. No hubo diferencia alguna en los niveles de lactato, ya sea en los niveles promedios del tratamiento o en un cambio neto desde el valor inicial, para la metformina en comparación con el placebo u otros tratamientos sin metformina. En general, se considera que la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal</p>

	crónica, disfunción hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía periférica, enfermedades pulmonares o en pacientes mayores de 65 años de edad, debido a que estas enfermedades pueden aumentar el riesgo de la hipoxia tisular y, por consiguiente, el desarrollo de la acidosis láctica. En esta revisión, no se encontraron eventos adversos significativos aún cuando 187 (96%) de los 194 estudios prospectivos permitieron la inclusión de pacientes con al menos una de estas contraindicaciones y aproximadamente 24% de todos los participantes eran mayores de 65 años. Sin embargo, al no saber exactamente cuantos de estos pacientes tenían alguna característica para la contraindicación no se ha podido evaluar la seguridad de la metformina en estas circunstancias. ¹⁷⁹
51	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	La metformina debe considerarse como la primera línea de tratamiento farmacológico en personas con DMT2, particularmente si tienen sobrepeso (IMC > 25).

Beneficios y riesgos de los secretagogos de la insulina

Síntesis de la evidencia	
1++	Beneficios de secretagogos de insulina Los secretagogos de insulina reducen efectivamente la glucemia en personas con DMT2. ^{180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191} Comparadas con nuevos agentes antidiabéticos orales más costosos, como las tiazolidinedionas, inhibidores de glucosidasa y meglitinidas, los agentes más antiguos como las sulfonilureas de segunda generación y la metformina poseen efectos similares o superiores en el control glucémico, lípidos y otros resultados intermedios. Se requieren más estudios para determinar la efectividad comparativa entre los distintos ADO con relación a resultados finales (como mortalidad por causas generales o debido a enfermedad cardiovascular). ¹⁸
52	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Los secretagogos de insulina deben ser considerados como terapias de primera línea cuando: a) la metformina no es tolerada; b) la metformina está contraindicada; c) en pacientes que sin sobrepeso que no toleren la metformina.

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Distintos secretagogos parecen tener un efecto reductor de glucemia comparable.^{12,28,29,30,34,35,36}</p> <p>En una revisión sistemática se encontró que las sulfonilureas de segunda generación utilizadas como monoterapia poseen un efecto reductor de la HbA1c similar al que se obtiene con la metformina y las tiazolinedionas. La combinación de drogas posee un efecto aditivo produciendo una reducción absoluta de los niveles de HbA1c de 1% mayor al que se lograría con monoterapia sola. Sin embargo, la combinación de drogas también incrementa los riesgos de aparición de efectos adversos asociados al uso de ambas drogas.¹⁸</p>
53	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En pacientes con DMT2 con sobrepeso tratados con metformina y control glucémico no satisfactorio, podrían agregarse secretagogos de insulina.

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Riesgos de los secretagogos de insulina</p> <p>Los secretagogos de insulina poseen un riesgo mayor de episodios hipoglucémicos mayores y menores, en comparación con aquellos que reciben metformina o tiazolinediona.¹⁸ En comparación con otras sulfonilureas, el uso de glibenclamida ha sido asociado con un riesgo mayor de hipoglucemia, en especial en pacientes gerontes. Sin embargo, todos los secretagogos de insulina pueden ocasionar hipoglucemia.¹²</p>
54	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Tanto los profesionales de la salud como los pacientes que utilizan secretagogos de insulina, deben conocer el riesgo de hipoglucemias y deben saber identificar precozmente su aparición y como tratarlas.

Beneficios y riesgos de los inhibidores de la α - glucosidasa

Síntesis de la evidencia	
1++	La acarbosa reduce los niveles de glucosa postprandial en personas con DMT2, tanto en monoterapia como en combinación con otras drogas. Sin embargo, tiene una incidencia considerable de efectos secundarios gastrointestinales, particularmente distensión abdominal, flatulencias y pérdida de movimientos intestinales, lo cual disminuye la adherencia al tratamiento. La acarbosa no tiene efecto sobre el peso y parece no ocasionar hipoglucemia.192,193,194,195,196
55	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	La acarbosa debe ser considerada como una droga alternativa en personas que no pueden utilizar otro tipo de ADOs.

Beneficios y riesgos del uso de insulina

Síntesis de la evidencia	
1++	Riesgos asociados al uso de insulina La terapia con insulina posee riesgo de presentar hipoglucemias.44
57	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Tanto los profesionales de la salud como los pacientes que utilizan insulina, deben conocer el riesgo de hipoglucemias y los signos y síntomas iniciales como así también como tratarlas.

Beneficios y Riesgos del uso de glitazonas

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Efecto en los niveles de HbA1c</p> <p>Las glitazonas solas o en combinación con metformina o SU mejoran el control glucémico. El efecto completo de la glitazona puede demorar en aparecer entre 6 a 10 semanas.^{18, 199}</p>
1++	<p>Efecto sobre los niveles de lipoproteínas</p> <p>Estas drogas fueron los únicos ADOs que asociaron un efecto beneficioso en los niveles de HDLc; sin embargo, también incrementan los niveles de LDLc.²⁰⁰ Los efectos sobre las lipoproteínas difieren según el tipo de glitazona. De acuerdo a comparaciones indirectas y unos pocos estudios cabeza-a-cabeza, la rosiglitazona incrementa los niveles de LDLc en mayor medida que la pioglitazona, mientras que esta última incrementa los niveles de HDLc más que la primera. La rosiglitazona incrementaría los niveles de TG mientras que la pioglitazona los reduciría.¹⁸</p>
1++	<p>Efecto sobre el peso corporal y producción de edema</p> <p>De manera similar a las SU de segunda generación, las tiazolinedionas se asocian con un incremento del peso de 1 a 5 kg y un mayor riesgo de edemas por insuficiencia cardíaca.^{18, 47}</p>
1++	<p>Otros Eventos Adversos</p> <p>El uso de tiazolinedionas se asocio con una mayor frecuencia de anemia. En un estudio se reportó mayor riesgo de hospitalización por colecistitis aguda.¹⁸ La rosiglitazona se ha asociado también a un mayor riesgo de fracturas en mujeres.²⁰¹</p>
1++	<p>Eventos Cardiovasculares</p> <p>La evidencia sobre la seguridad de estas drogas es controvertida. En los últimos dos años se publicaron 5 RS cuyo propósito fue evaluar la seguridad de la rosiglitazona (Niessen et al, 2007, Singh et al, 2007 y Ritcher et al, 2007) y de la pioglitazona (Ritcher et al, 2006 y Lincoff et al, 2007). De acuerdo a los resultados de Niessen y Singh, la Rosiglitazona incrementaría el riesgo de IAM y muerte por enfermedad cardiovascular. De acuerdo a los resultados del metaanálisis de Niessen, el OR para IAM de la rosiglitazona comparada con otros ADOs fue 1.43 (95% IC [1.03 - 1.98]; Valor P = 0.03) mientras que el OR para muerte por causas cardiovasculares fue de 1.64 (95% IC [0.98 - 2.74]; P = 0.06).²⁰²</p>

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>En este mismo año Singh publica una revisión con resultados consistentes a los reportados por Niessen. De acuerdo a sus resultados, la rosiglitazona aumentaría significativamente el riesgo de IAM (n=94/6421 vs. 83/7870; RR= 1.42; IC 95% [1.06- 1.91]; P= 0.02) y de insuficiencia cardíaca (n=102/6421 vs. 62/7870; RR= 2.09; IC95 % [1.52- 2.88]; P = 0.001). Sin embargo, no se encontró un riesgo significativamente mayor de mortalidad por enfermedad CV (n=59/6421 vs. 72/7870; RR= 0.90; IC 95% [0.63- 1.26]; P= 0.53).</p>
1++	<p>Al momento de la publicación de estas dos revisiones, Ritcher (Colaboración Cochrane), concluía su propia revisión sobre rosiglitazona. A diferencia de las revisiones anteriores que incluyeron estudios con una duración promedio de 24 semanas, Ritcher solo consideró aquellos estudios con una duración mínima de 24 semanas. De acuerdo a los resultados de esta revisión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en resultados finales, como mortalidad, morbilidad y/o calidad de vida. Sin embargo, los propios autores del estudio señalan como una limitación el hecho de no poder diferenciar, en algunas ocasiones, los estudios primarios financiados por la industria de aquellos que no lo eran. Actualmente se está finalizando el estudio RECORD que aportará evidencia relevante para clarificar la controversia que actualmente existe con relación al uso de esta droga.</p>
1++	<p>Referente a la pioglitazona, actualmente existen dos revisiones que evalúan la seguridad de esta droga. En el año 2006, Ritcher publicó una RS para la cual considera 22 ensayos que asignaron al azar a aproximadamente 6.200 personas al tratamiento con pioglitazona. La duración más prolongada del tratamiento fue 34,5 meses. Los estudios publicados de al menos 24 semanas de tratamiento con pioglitazona en personas con DMT2 no proporcionaron evidencias convincentes de que indicadores tales como mortalidad, morbilidad, efectos adversos, los costos y calidad de vida relacionada con la salud, se modificaran positivamente por este compuesto. El control metabólico medido por la HbA1c como variable alternativa no mostró diferencias clínicamente relevantes con respecto a otros ADOs. Si hubo en cambio un aumento significativo de aparición de edema. Este autor señala que los resultados del único ensayo con variables de evaluación clínicas pertinentes (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events - estudio PROactive) se deben considerar como generadores de hipótesis y deben ser confirmados.²⁰³</p>

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Un año después, Lincoff publica otra revisión sobre la misma droga, y concluye que la pioglitazona se asocia con bajo riesgo de muerte, IAM o ACV en pacientes con DMT2. Los eventos de insuficiencia cardíaca severa se incrementan con la droga aunque sin que esto se asocie con riesgo mayor de mortalidad.²⁰⁴</p> <p>En suma, las tiazolinedionas se asociaron de manera consistente con un mayor riesgo de edemas por insuficiencia cardíaca y aumento de peso corporal. Algunos estudios señalan un incremento mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular que deberá ser corroborado de manera urgente para establecer, de manera certera, la relación riesgobeneficio de estas drogas.</p>
58	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	<p>La terapia con glitazonas podría ser considerada en pacientes con DMT2 como monoterapia o combinada con metformina o una SU en pacientes en los que no se logran metas terapéuticas con los ADOs de primera y segunda elección. Sin embargo, es importante informar al paciente sobre potenciales eventos adversos asociados al uso de la droga, cuya frecuencia real está actualmente en evaluación.</p>

Automonitoreo Glucémico

Pregunta Clínica N° 12: En adultos con DMT2, ¿Cuál es el tiempo y la frecuencia apropiada de automonitoreo glucémico para prevenir en forma efectiva la aparición y progresión de complicaciones micro y macroangiopáticas y reducir la mortalidad?

Síntesis de la evidencia	
1++	<p>Una RS realizada por Coster en el año 2000 encontró que el automonitoreo tendría un efecto reductor en los niveles de HbA1c relativamente pequeño.²⁰⁵</p>
1++	<p>Tanto en pacientes con DMT1 como con DMT2 tratados con insulina, existe cierto acuerdo sobre la efectividad de la práctica del automonitoreo como forma de ajustar la dosis de insulina y obtener un mejor control glucémico.^{206,207,208}</p>

Síntesis de la evidencia	
1+	<p>Dado que los beneficios de esta práctica en pacientes con DMT2 tratados con ADOs no eran del todo claros, en el año 2005, Welschen realizó una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del automonitoreo en estos pacientes. Debido a las diferencias de datos de valor inicial de los pacientes y el tipo de intervenciones entre los estudios, no fue posible realizar un metanálisis ni un análisis de subgrupos o de sensibilidad. Los datos de valor inicial de HbA1c de los pacientes incluidos en los distintos estudios fueron variables. En aquéllos en los que se partió de un valor inicial mayor se encontró una mayor reducción en HbA1c final. Otra de las covariables que difirió en los distintos estudios fue la duración de la diabetes: 13,3 años en Fontbonne (1989) a 5,2 años en Muchmore (1994) y Schwedes (2002).</p> <p>Las intervenciones de los estudios fueron también diferentes. En el estudio de Schwedes (2002) el grupo de intervención utilizó un dispositivo de monitoreo glucémico, llevó un registro diario de los valores de glucemia y de las comidas. Asimismo, se les explicó a los pacientes que la automonitorización de la glucemia y su diario les proporcionarían la información acerca de su control glucémico diario, permitiéndoles hacer los ajustes apropiados a su régimen dietético y estilo de vida. El grupo control recibió la atención habitual sobre su plan de alimentación y estilo de vida. Muchmore, en 1994, probó la combinación de uso de automonitoreo y el cálculo de carbohidratos ingerido (mediante los resultados del monitoreo glucémico el propio paciente era entrenado para determinar la proporción de carbohidratos de la dieta que era conveniente ingerir). Este entrenamiento fue realizado por una enfermera especializada, quien realizó sesiones de grupo como individuales. Guerci (2003) comparó dos grupos: a los dos les daban ADOs, agregando a uno de ellos automonitoreo; los pacientes eran instruidos por el médico general en la visita de inclusión inicial. En el grupo con automonitoreo se registró un descenso significativo del 0,4% en la HbA1c. En el estudio realizado por Fontbonne en 1989 los pacientes eran asignados a tres grupos: uno con control médico bimestral, otro con automonitoreo de glucosa en orina y el tercero con automonitoreo glucémico. Los otros estudios no dieron detalle mayor de la intervención.</p>

	Síntesis de la evidencia
1+	<p>Fontbonne 1989, Muchmore 1994 y Davidson 2005, no hallaron diferencias significativas en la disminución de HbA1c entre el grupo con automonitoreo y el grupo control. Schwedes 2002 halló, al final del estudio, una diferencia estadísticamente significativa de un 0,5% en HbA1c entre los grupos, a favor del automonitoreo. Allen (1990) y Guerci (2003) midieron los niveles de glucosa plasmática en ayunas y no hallaron ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con automonitoreo glucémico y el automonitoreo de glucosa en orina o sin monitorización, respectivamente.</p> <p>Ningún estudio halló diferencias significativas entre grupos para calidad de vida. Los autores concluyeron que el automonitoreo puede tener éxito en personas con DMT2 que no usan insulina ya que pueden lograr un tratamiento más personalizado de su enfermedad, lo cual podría redundar en una disminución de consultas con el médico. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios elegidos no se ha podido combinar los datos, razón por la cual sólo se puede sugerir que el automonitoreo de la glucemia puede ser beneficioso para controlar la enfermedad sin evidencia contundente de ello. El automonitoreo glucémico tendría un efecto moderado en la reducción de la hemoglobina glicosilada y permitiría un tratamiento más personalizado de la enfermedad. Sin embargo, se requieren estudios randomizados de mejor calidad para demostrar fehacientemente este efecto en esta población y comparar la efectividad de distintas formas de automonitoreo. ²⁰⁹</p>
59	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Debe recomendarse el automonitoreo a todas las personas con DMT2 tratadas con insulina
60	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Pacientes con DMT2 que recibieron educación diabetológica adecuada y se tratan con ADOs podrían utilizar el automonitoreo glucémico.

Manejo de Hipoglucemia

Pregunta Clínica N° 25: En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la intervención más efectiva para prevenir y tratar la hipoglucemia, para mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento?

Parcialmente respondida en las recomendación **57** en PC10.

SECCION 5: Comorbilidad

Tratamiento de la Hiperlipidemias

Pregunta Clínica N° 13: En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con hipolipemiantes para mejorar el perfil lipídico y reducir eventos y mortalidad cardiovascular?

Síntesis de la Evidencia	
1++	Los fibratos son efectivos en reducir los TG y aumentar los niveles de HDLc en personas con DMT2. Los fibratos reducen el nivel de TG plasmáticos en un 30-50% y aumentan los niveles de HDLc en un 10% (promedio) en personas con DMT2. En estas personas, los efectos del gemfibrozil a nivel de LDLc son variables. Los fibratos no presentan efectos adversos sobre la glucemia. ^{210,211,212}
1++	Los fibratos previenen la enfermedad coronaria en personas con DMT2. En personas con DMT2 y enfermedad coronaria conocida, el uso de fibratos se asoció con una disminución de eventos y de mortalidad cardiovascular (41%). La evidencia es menos concluyente en estudios de prevención primaria.
1++	Las personas dislipidémicas con HDLc bajo y TG elevados pueden beneficiarse con intervenciones intensificadas sobre el estilo de vida, fibratos y/o tratamientos combinados. Un ECA con gemfibrozil mostró reducción de resultados finales combinados de eventos de EC y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico de 24%. ²¹³
61	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible

A	Se recomienda el uso de fibratos como primera línea de tratamiento en personas con DMT2 que, tras realizar intervenciones de cambios de estilo de vida y haber mejorado el control glucémico, aun presentan predominantemente trigliceridemia elevada (igual o mayor a 200 mg/dl) y HDLc bajo con LDLc normal o ligeramente elevado
62	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	En las personas con bajos niveles de HDLc y TG altos con riesgo CV a 5 años > 15 % deben realizarse intervenciones de cambios intensivos de estilo de vida y podrían necesitar fibratos o combinación de drogas

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de esta recomendación

Valor Triglicéridos elevado: el ATP III²¹⁴ menciona como valores dudosos a 150-199 mg/dl y altos desde 200 mg/dl.

Síntesis de la Evidencia	
1++	<p>Las estatinas debieran ser el tratamiento de primera línea si la principal anomalía es colesterol o LDLc elevados. Grandes ECAs han mostrado que las estatinas (simvastatina y pravastatina) reducen los eventos CV, la mortalidad CV y la mortalidad total. ^{215,216,217}</p> <p>Ha sido reportado que atorvastatina y simvastatina a altas dosis (80 mg/día), redujeron el LDLc en 50%. Un estudio reciente con 19.342 personas en tratamiento por HTA (sin EC conocida) y moderado riesgo CV, ha mostrado que la atorvastatina (10 mg/día), puede reducir en un 36% los resultados finales combinados (IM no fatal, IM silente y EC fatal). Los ACV fatales y no fatales fueron reducidos en un 27%.²¹⁸ Como con cualquier medicación, existe una curva dosis respuesta. Duplicando la dosis de estatinas se logra un 6-10% adicional de descenso de LDLc.²¹⁹</p>
63	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Las personas que presentaron un IAM o una angina inestable deben iniciar tratamiento con estatinas junto con cambios intensificados del estilo de vida. El objetivo del tratamiento debe ser disminuir el LDLc a menos de 100 mg/dl. Esto debe darse junto a otras medicaciones apropiadas como AAS, beta bloqueantes e IECA.

64 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	En personas con by pass venoso de arterias coronarias, el tratamiento debe apuntar a bajar el colesterol por debajo de 136 mg/dl y el LDLc a menos de 70 mg/dl
65 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	La mayoría de los pacientes que presentaron ACV isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) deben iniciar tratamiento con estatinas.

Aspectos que pueden mejorar a aplicabilidad de esta recomendación

Dado que 2,5 mmoles/l equivalen casi a 100 mg/dl, se incorpora el valor que ATP III establece este valor como objetivo para personas con antecedentes de eventos coronarios.

Síntesis de la Evidencia	
1++	Los ácidos grasos Omega-3 son efectivos para disminuir los TG en personas con DMT2 pero pueden causar un deterioro, dependiente de la dosis, en el control de la glucemia ^{220,221}
66 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A ab	En situaciones en las cuales los fibratos no son tolerados o se considera necesario un efecto adicional de descenso de TG, puede usarse el aceite de pescado, aunque deberá monitorearse estrictamente el efecto sobre el control de la diabetes.

Síntesis de la Evidencia	
1++	Las estatinas son efectivas en reducir el colesterol total y el LDLc en personas con DMT2. Se realizaron ECAs con diferentes estatinas comparadas con placebo y también de estatinas comparadas con fibratos. La mayoría coincide en la superioridad de las estatinas con respecto al placebo acerca de la reducción del colesterol total, LDLc y los TG. Pero cuando se los compara con los fibratos, las estatinas demostraron reducir más los niveles de Colesterol Total y de LDLc, y los fibratos los de TG, así como un mayor aumento en los niveles de HDLc. Las estatinas reducen los niveles de colesterol entre un 20-30 % y los de LDLc entre un 25-45% en personas con DMT2. El efecto de las estatinas a nivel de los TG varía entre un 6-30% y aumentan el HDLc entre un 4- 17%. Las estatinas no afectan el control glucémico en pacientes con DMT2. ^{7,222,223,224,225,226}

67 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Se recomienda el uso de estatinas a dosis habitual en pacientes con DMT2 para bajar el LDLc (mayor a 100 mg/dl), cuando los TG son normales o están sólo ligeramente elevados, en pacientes con riesgo CV promedio o mayor, después de haber realizado cambios en el estilo de vida y mejorado el control glucémico,. El aumento de la dosis para alcanzar ciertas metas queda a criterio del médico y debiera discutirse con el paciente

Aspectos que pueden mejorar la aplicabilidad de esta recomendación

Como 2,5 mmoles equivalen a 100 mg/dl y aunque el ATP III plantea como valor de corte para prevención de EC 130 mg/dl (pg. II-38), los expertos y las GPC que se han adaptado mencionan 100 mg/dl.

Síntesis de la Evidencia	
1+	El ácido nicotínico (niacina) mejora el perfil lipídico en personas con DMT2 a través del descenso de colesterol total, del c- LDL y de los TG y un aumento del HDLc. A altas dosis puede causar un modesto deterioro del control glucémico. 227 Las resinas secuestradoras de ácidos biliares pueden ser efectivas en disminuir el colesterol total y el LDLc en personas con DMT2, pero los datos son limitados a un solo estudio. 228
68 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B ac	Para la hipercolesterolemia severa, puede agregarse a las estatinas una resina secuestradora de ácidos biliares o ácido nicotínico a bajas dosis.

Síntesis de la Evidencia	
1+	Algunas terapias combinadas son efectivas para reducir los lípidos en personas con DMT2, pero los datos son limitados a un estudio realizado en Grecia. 229 Las personas con dislipidemia (HDLcc bajo y TG elevados), pueden beneficiarse con tratamiento intensificado: estilo de vida, fibratos y tratamientos combinados.
69	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible

B ab	<p>En personas con DMT2, en especial con riesgo cardiovascular a 5 años > 15 %, que presentan moderada a marcada elevación del LDLc o niveles bajos de HDLc y</p> <p>marcada elevación de TG, deben realizarse intervenciones de cambios intensivos de estilo de vida y debería considerarse el tratamiento con fibratos solos o combinados con estatinas. Aunque el riesgo de migrañas pudiera no ser de magnitud considerable, la persona debería ser informada acerca de dicho riesgo y cuidadosamente monitoreada.</p>
-----------------	---

Manejo de otros Factores de Riesgo Cardiovascular

Pregunta Clínica N° 14: En personas adultas con DMT2, ¿El diagnóstico y tratamiento de otros FRCV asociados son efectivos para prevenir el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas y la mortalidad asociada a la DMT2?

Síntesis de la Evidencia	
1++	<p>Está comprobado que el manejo de múltiples FRCV en personas con DMT2 mejora cuando incluye consejo alimentario específico y personalizado. En personas de alto riesgo con DMT2 y microalbuminuria, una intervención farmacológica y de estilo de vida, intensificada para alcanzar objetivos terapéuticos estrictos reduce las tasas de progresión de complicaciones microvasculares y eventos CV en un 50% comparado con tratamiento convencional de factores de riesgo y metas de tratamiento estándar. Esto incluyó plan de alimentación hipograso estricto y con bajo contenido de ácidos grasos saturados. ²⁷</p>
73 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	<p>Toda persona con DMT2 con enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular a 5 años > 20%, dislipidemia familiar, DM o síndrome metabólico debe recibir asesoramiento sobre cambios de estilo de vida intensificados. Los cambios del estilo de vida que mostraron beneficios en el perfil de riesgo son: cambios en el plan de alimentación; cesación tabáquica; y práctica regular de actividad física.</p>
74 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A ab	<p>El consejo alimentario intensificado debe darse en forma individual o grupal por un nutricionista u otro profesional de la salud específicamente entrenado para esta tarea.</p>
75 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	

B	Personas con DMT2 con riesgo cardiovascular a 5 años entre 10 y 20 % deben recibir asesoramiento sobre cambio de estilo de vida específicos consistentes en alimentación cardioprotectora, práctica regular de actividad física y cese tabáquico dados por su equipo de Atención Primaria. Este abordaje debe continuarse 3 a 6 meses antes de iniciar tratamiento farmacológico.
76 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	Personas con DMT2 con riesgo cardiovascular a 5 años <10% deben recibir asesoramiento sobre cambios de estilo de vida, que incluyan plan de alimentación saludable, práctica regular de actividad física y cese del tabaquismo

Uso de la Aspirina en pacientes con antecedentes CV

Pregunta Clínica N° 15: En personas con DMT2 con antecedentes de eventos CVs (IAM, by pass vascular, enfermedad vascular periférica, ACV, claudicación intermitente o angor) ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aspirina para prevenir nuevos eventos (prevención secundaria)?

Síntesis de la Evidencia	
1++	La aspirina es efectiva en la prevención secundaria de enfermedad coronaria y el ACV en personas con DM
1++	La aspirina posee un aceptable perfil de seguridad en personas con DMT2. Resumen de la evidencia: La aspirina es efectiva en la prevención primaria y secundaria de la EMV en personas con DMT2
1++	<ul style="list-style-type: none"> · El uso de aspirina parece poseer un aceptable perfil de seguridad en personas con DMT2; sin embargo, se requieren mayores estudios sobre las complicaciones específicas de su uso en personas con DMT2 · Aunque la dosis óptima de aspirina en personas con DMT2 no ha sido determinada, dosis entre 75 y 325 mg/día parecen apropiadas. <p><small>240,241,242,243,244,245</small> El beneficio CV de aspirina a bajas dosis supera al daño potencial en personas con riesgo CV a 5 años mayor a 15%.^{36,38} Sin embargo, el riesgo de sangrado significativo o hemorragia mayor por uso de aspirina supera los beneficios en personas con riesgo CV a 5 años menor a 15%.</p>
77 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	

A	Las personas con DMT2 que no presentan contraindicaciones deben ser consideradas para la prevención secundaria de eventos CV con aspirina (75/325 mg/día)
78	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En pacientes con riesgo CV >15 % a 5 años con ausencia de contraindicaciones se recomienda aspirina entre 75 y 150 mg/día.

Síntesis de la Evidencia	
2++	Estudios observacionales de base poblacional han hallado que el uso regular de aspirina (a dosis <300 mg/día) se asocia con un riesgo dos veces mayor de sangrado gastrointestinal alto (o perforación). La decisión de usar aspirina debería basarse en un balance entre riesgos y beneficios para cada persona tomando en cuenta su riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular. ²⁴⁶
79	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	La aspirina está contraindicada en pacientes con alergia o intolerancia, úlcera péptica activa, HTA no controlada o con otros riesgos mayores de hemorragia

Pregunta Clínica N° 16: En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares?

Síntesis de la Evidencia	
1++	La aspirina es efectiva en la prevención primaria del infarto agudo de miocardio en personas con DMT2. La aspirina es efectiva en la prevención primaria y secundaria de la EMV en personas con DMT2 <ul style="list-style-type: none"> • El uso de aspirina parece poseer un aceptable perfil de seguridad en personas con DMT2; sin embargo, se requieren mayores estudios sobre las complicaciones específicas de su uso en personas con DMT2 • Aunque la dosis óptima de aspirina en personas con DMT2 no ha sido determinada, dosis entre 75 y 325 mg/día parecen apropiadas.^{33,35,36}
80	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Las personas con DMT2 que no presentan contraindicaciones deben ser consideradas elegibles para la prevención de eventos CV con aspirina (75/325 mg/día)

Tratamiento del Tabaquismo (PC 17) e HTA (PC18 – PC19)

Pregunta Clínica Nº 17: En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas para lograr la supresión tabáquica?

Síntesis de la Evidencia	
1++	La evidencia no proviene de estudios en personas con DMT2 específicamente. La terapia de reemplazo o sustitución nicotínica (TRN) disminuye los síntomas de abstinencia y mejora los resultados de la cesación de fumar. ²⁴⁷ Hay buena evidencia para el uso del antidepresivo nortriptilina como fármaco de segunda línea. ²⁴⁸
1++	No hay evidencia que muestre diferencias significativas entre la TRN y el bupropión ²⁴⁹ . Si bien es cierto que en el único trabajo ²⁵⁰ que los compara el bupropión fue superior a la TRN, no hubo diferencia entre la rama placebo y la rama TRN (15.6% vs. 16.4%), contrariamente a lo que muestran numerosos metaanálisis ²⁵¹ donde el efecto de la TRN duplica al placebo.
81	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A ab	La terapia de reemplazo nicotínica (TRN) y el Bupropión se recomiendan como drogas de primera línea para el tratamiento de la adicción al tabaco.

Se realizó la actualización de la recomendación

Síntesis de la Evidencia	
1++	La evidencia no proviene específicamente de estudios en personas con DMT2.
82	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Se debe incitar a todos los fumadores a dejar de fumar. La cesación tabáquica presenta beneficios inmediatos sobre la salud.

Pregunta Clínica N° 18: 6 En personas con DMT2 con otros FRCV asociados ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con IECA para reducir eventos CV?

Síntesis de la Evidencia	
1++	La reducción de la TA mejora los resultados en personas con DMT2. Los efectos absolutos del descenso de la TA sobre los eventos CV son mayores en personas diabéticas comparado con las no diabéticas
1++	Varios agentes antihipertensivos son eficaces en el tratamiento de personas con DMT2. Existen algunas diferencias en la efectividad de diferentes antihipertensivos en el tratamiento de TA por encima de las metas terapéuticas en personas con DMT2. La elección de la medicación hipotensora está condicionada por las características clínicas concurrentes
1++	El papel de los efectos no hipotensores de las medicaciones antihipertensivas permanece incierto.
1++	Los IECA y los β -bloqueantes están específicamente indicados en personas con DMT2 que han tenido un infarto de miocardio. ^{252,253,254,255,256}
83	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En las personas con DMT2 y presión arterial por encima de las metas terapéuticas, puede iniciarse la terapia con IECA, ARA2, β -bloqueantes y diuréticos.

Síntesis de la Evidencia	
1++	Los ARA2 y los IECA están específicamente indicados en personas con microalbuminuria elevada. Los ARA2 y los IECA son los de elección para el tratamiento de la TA por encima de las metas terapéuticas en personas con DMT2 con nefropatía diabética. 257,258
1++	Los IECA son más efectivos que otros agentes en reducir la microalbuminuria. El beneficio del tratamiento con un IECA sobre la filtración glomerular es independiente del cambio en la presión arterial. 48,259
84	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
	VER RECOMENDACIÓN 107, en SECCION 6 - Prevención y Tratamiento de Nefropatía Diabética

Síntesis de la Evidencia	
1++	El control de la TA en personas con DMT2 es frecuentemente resistente a la monoterapia y puede requerir dos o más clases de agentes. <small>42,43,44,45,46</small>
85	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Para el tratamiento de la hipertensión en las personas con DMT2, siempre debe considerarse la administración combinada de hipotensores.

Síntesis de la Evidencia	
1++	El estudio HOPE ha demostrado que el tratamiento con un IECA disminuye el riesgo de complicaciones CV en personas con DMT2. Estos beneficios son similares en personas con TA normal y elevada y no pueden explicarse solo por el descenso de la TA. <small>49,260</small>
86	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En personas que han presentado un IAM debe considerarse el uso de un beta bloqueante e IECA independientemente del nivel de presión arterial, conjuntamente 6 Analizar en conjunto con Pregunta No. 19 con recomendaciones intensificadas de cambios de estilos de vida asociadas a medicaciones apropiadas como aspirina y estatinas.
87	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	El manejo intensivo de la presión arterial es necesario en todo paciente con DMT2 debido al mayor riesgo de complicaciones renales. Se recomienda el uso temprano de IECA

Pregunta Clínica N° 19:7 En personas con DMT2 ¿Cuál es la efectividad del control de la TA (tratamiento farmacológico y modificaciones del estilo de vida) para reducir el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas y mortalidad asociada?

Síntesis de la Evidencia	
2++	Existe una relación fuerte, gradual y continua entre los valores de TAS y TAD y el riesgo cardiovascular.
1++	A niveles de TA equivalentes, las personas con DMT2 poseen mayor riesgo CV que las personas no diabéticas
1++	En personas con DMT2 los resultados de eventos CV son mejores con menores valores de TA.
1++	La TA buscada debería ser menor en personas con proteinuria mayor a 1 g/día. El descenso agresivo de la TA no ha probado ser dañino en personas con DMT2
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Existe una fuerte relación entre TAS y TAD con mortalidad CV, EC, insuficiencia cardíaca, ACV y nefropatía • Las intervenciones que disminuyen la TA deberían usarse agresivamente en personas con DMT2 y TA por encima del objetivo terapéutico. • La TA objetivo en personas con DMT2 es <130/80 mmHg • La TA objetivo en personas con DMT2 que poseen proteinuria > 1 g/día es <125/75 mmHg • La aparición frecuente de hipertensión sistólica aislada en personas de edad avanzada puede dificultar alcanzar la TAS de <130 mmHg y un objetivo más realista puede ser TAS de <140 mmHg. <small>26,49,261,262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269,270</small>
1++	La hipertensión arterial es 1,5 a 2 veces más frecuente en personas con DMT2. Evidencia proveniente de ECA muestra que el descenso de la TA en personas con DMT2 disminuye el riesgo CV. Cada 10 mm Hg de reducción de la TAS se asocia con un 15% (95% CI, 12 – 18%) de reducción del riesgo de muerte CV a 10 años <small>55, 271,272, 273</small>
1++	En una RS reciente, 3 ECAs analizan los resultados finales con diferentes objetivos de TA, especialmente la diastólica, mostrando disminución de riesgo macro y microvascular, particularmente en retinopatía. Esta mejoría supera ampliamente la obtenida con estricto control glucémico. <small>774</small>
88	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En las personas con DMT2 se recomienda mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg o de 125/75 mmHg si la proteinuria excede 1 g/día

Síntesis de la Evidencia	
1++	Se ha demostrado que las modificaciones del estilo de vida, incluyendo reducción del peso, aumento de la actividad física y reducción de la ingesta excesiva de sodio y del consumo de alcohol, reducen la TA
1++	La reducción de la TA mejora los resultados clínicos en términos de eventos CV en personas con DMT2 La reducción del peso, el incremento de la actividad física, la disminución del sodio de la dieta y de la ingesta de alcohol contribuyen a disminuir la TA. Los efectos absolutos 7 Analizar conjuntamente con Pregunta No. 18 del descenso de la TA sobre los eventos CV son mayores en personas con DMT2 comparados con no diabéticos. La elección de la medicación hipotensora está condicionada por la asociación de la DMT2 con otros factores de riesgo cardiovascular. <small>42,43,44,275, 276,277,278,279</small>
89	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	La modificación de los factores que contribuyen al incremento de la presión arterial (obesidad, sedentarismo, exceso de sodio en la dieta e ingesta de alcohol) deben enfatizarse en todas las personas con DMT2 que presentan la presión arterial por encima de las metas terapéuticas.
90	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Una dieta cardioprotectora está fuertemente recomendada como un componente integral del manejo de la presión arterial.
91	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Se recomienda limitar el consumo diario de alcohol y de sodio.

Síntesis de la Evidencia	
2++	Los beta-bloqueantes son ampliamente utilizados en personas con DMT2 y han demostrado su amplio efecto cardioprotector en personas con DMT2 y enfermedad CV. 26,62 Un pequeño número de personas con DMT1 y episodios hipoglucémicos o neuropatía autonómica pueden presentar intolerancia a los beta-bloqueantes. ECAs han demostrado que los diuréticos tiazídicos son por lo menos tan buenos como otros agentes para reducir el riesgo CV. ²⁸⁴
1++	Un MA de 42 ECAs ha mostrado que las tiazidas reducen efectivamente un amplio abanico de eventos finales y confirma a estas drogas como primera elección para el tratamiento de la mayoría de personas con aumentado del riesgo CV. ²⁸⁵
1++	Existen datos limitados mostrando que los ARA2 son tan efectivos como otros agentes antihipertensivos. ²⁸⁶ Sin embargo, deberían ser probados en pacientes con intolerancia a los IECA antes de los alfa-bloqueantes.
1++	Los ARA2 pueden ser mejores que los betabloqueantes en personas con alto riesgo con hipertrofia ventricular izquierda.
1+	Los alfa-bloqueantes son menos efectivos en reducir la TA que otros agentes y se asocian con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se comparan a tiazidas. ⁷⁴
93	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	En personas que han presentado ACV isquémico o AIT, debe comenzarse con medicación antihipertensiva a menos que presente hipotensión sintomática. Esta medicación debe asociarse a otros medicamentos apropiados tales como AAS, estatinas o warfarina si fuera necesario. El tratamiento debe iniciarse junto con cambios en el estilo de vida, siendo recomendable esperar 7 a 14 días antes de comenzar medicación antihipertensiva.

94	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Dentro del rango de presión arterial de 115/70 mHg a 170/100 mHg todas las decisiones del tratamiento deben basarse en el riesgo cardiovascular individual
95	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	En las personas con riesgo cardiovascular > 15% a 5 años, el objetivo del tratamiento es disminuirlo por debajo del 15%

96	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Se suelen requerir más de una droga para descender la presión arterial a niveles óptimos

SECCION 6: Manejo de Complicaciones agudas y de lesión de órgano blanco

Pregunta Clínica N° 22: En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de la pesquisa y el tratamiento de las complicaciones crónicas (micro y macrovasculares) para reducir su progresión y la mortalidad asociada?

El control metabólico y las complicaciones macrovasculares

Síntesis de la Evidencia	
1++	El control glucémico estricto reduce el riesgo de aparición y progresión de retinopatía diabética en DMT1 y 2,287-288-289 y lo mismo ocurre con la nefropatía 290-291 .
2++	En el UKPDS, las complicaciones microvasculares (incluyendo retinopatía y nefropatía) disminuyeron 37% por cada 1% de reducción absoluta en el valor de HbA1c, sin identificarse un umbral por debajo del cual no se verificara esta disminución. 292 Esto sugiere que cualquier reducción de la HbA1c disminuiría el riesgo de complicaciones, alcanzando máxima reducción cuando se alcanzan niveles < 6%. Existe menor evidencia respecto al efecto del control glucémico sobre las complicaciones macrovasculares. El riesgo de aparición de este tipo de trastornos está asociado a los niveles de hiperglucemia ²⁹³ . Mejorar el control de la glucemia se tradujo en una reducción sustancial del riesgo de padecer enfermedad de los grandes vasos en pacientes con DMT1 y en una pequeña reducción del riesgo en los pacientes con DMT2.
1++	En DMT1 disminuyeron los eventos cardíacos y vasculares periférico. En DMT2 se observó la disminución de la enfermedad vascular periférica y ACV. ²⁹⁴
97	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	El control glucémico debe ser un objetivo clave del tratamiento para reducir el desarrollo y la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares.

Síntesis de la Evidencia	
2++	Las complicaciones macrovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con DMT2. Su presencia -de forma preponderante la enfermedad coronaria- está asociada con morbilidad adicional (mayor riesgo de eventos coronarios posteriores) y un riesgo aumentado de mortalidad prematura comparada con personas sin DMT2. ²⁹⁵ Asimismo, el riesgo de ACV recurrente está aumentado en pacientes con DMT2 y enfermedad cerebrovascular preexistente. ²⁹⁶⁻²⁹⁷⁻²⁹⁸
98	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Los pacientes con DMT2 deberían ser evaluados regularmente para detectar la presencia de complicaciones macrovasculares.
99	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C	En el primer nivel de atención la evaluación del riesgo cardiovascular debe hacerse anualmente desde el momento del diagnóstico de DMT2, por médicos con entrenamiento adecuado

Síntesis de la Evidencia	
2++	Tanto los síntomas como los signos clínicos son indicadores confiables de la presencia de enfermedad macrovascular clínicamente significativa en pacientes con DMT2. El dolor torácico precordial es un síntoma confiable de enfermedad coronaria en pacientes con DMT2. En pacientes con DMT2 asintomáticos, un ECG anormal de reposo (anormalidades del ST-T), es indicador de enfermedad coronaria manifiesta o, de eventos previos y predice la existencia de isquemia silente significativa. ²⁹⁹ Los soplos carotídeos son signos confiables de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica en pacientes con DMT2. La presencia de los pulsos pedios excluye en forma confiable la enfermedad arterial periférica. ³⁰⁰ Los pacientes con DMT2 con alguna forma de enfermedad macrovascular, es más probable que tengan otra manifestación en una localización distinta. ³⁰¹
100	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible

<p>B aa aa ab</p>	<p>La evaluación de complicaciones macrovasculares en pacientes con DMT2 debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrogatorio acerca de la presencia de síntomas de enfermedad macrovascular. - La palpación de pulsos periféricos y la auscultación de soplos carotídeos. - Realizar un ECG de reposo a partir de los 50 años de edad en pacientes que presenten al menos otro factor de riesgo cardiovascular (presión arterial o lípidos fuera de los valores deseables, fumadores, o con microalbuminuria/proteinuria).
---	---

Prevención y tratamiento de la retinopatía diabética

Síntesis de la Evidencia	
1++	<p>La severidad de la retinopatía está relacionada con el grado de control glucémico tanto en DMT1 como DMT2. La forma más avanzada está asociada con valores más altos de HbA1c.³⁰²⁻³⁰³⁻³⁰⁴⁻³⁰⁵⁻³⁰⁶</p> <p>La HTA y la proteinuria son también factores de riesgo para una mayor afectación de la retina en estos pacientes.³⁰⁷</p> <p>El control glucémico estricto reduce el riesgo de desarrollo y progresión de lesión ocular en DMT1 y DMT2.³⁰⁸⁻³⁰⁹</p> <p>Reducir la HbA1c un 1.5% y, de ser posible, lograr valores de 7% en DMT1 y 2 y bajar la presión arterial a 144/82 mm Hg en DMT2, reduce el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética que llega a comprometer la visión.³¹⁰ La exploración retiniana es efectiva para detectar retinopatía avanzada no reconocida.³¹¹</p>
2++	<p>Con respecto al método de rastreo más efectivo, la retinofluoresceinografía (RFG) puede alcanzar una sensibilidad del 80% y es más adecuada que la observación del fondo de ojo por oftalmoscopia directa, que sólo raramente alcanza ese nivel de sensibilidad incluso cuando es llevado a cabo por operadores adecuadamente entrenados.³¹² La biomicroscopia con lámpara de hendidura puede alcanzar sensibilidades comparables a la RFG,³¹³ sin embargo no ha sido adecuadamente validada como herramienta de rastreo y es poco práctica para su uso en el nivel primario de atención.³¹⁴</p>
101 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	

<p>A</p> <p>B</p>	<p>Se debe buscar un buen control tanto de la glucemia como de la presión arterial para prevenir el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética. Los objetivos deben ser una HbA1c tan cerca del valor normal como sea posible (idealmente <7%) y un buen control de la presión arterial (<130/80mmHg).³¹⁵⁻³¹⁶⁻³¹⁷— De todos modos cualquier mejora tanto en la glucemia como en la presión arterial es beneficiosa, incluso aunque no se alcancen los objetivos de control estricto.</p>
<p>102 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible</p>	
<p>A</p>	<p>Se debe efectuar pesquisa sistemática para retinopatía a todos los pacientes con DMT2 desde el momento de su diagnóstico.³¹⁸ La indicación de la RFG debe ser realizada a partir de la consulta con un oftalmólogo, a quien corresponde su solicitud.</p>
<p>C</p>	<p>La pesquisa se debe repetir al menos cada 2 años, pero si existen factores de riesgo, su cantidad y su severidad puede hacer aconsejable un intervalo menor.</p>

Prevención y tratamiento de la nefropatía diabética

Síntesis de la Evidencia	
1+	<p>El riesgo de desarrollo y progresión de la nefropatía diabética depende principalmente del grado de control de la glucemia y de la presión arterial.</p> <p>Respecto a esta última, valores de <130/80 mm Hg minimizan la pérdida progresiva de la función renal.³¹⁹⁻³²⁰⁻³²¹⁻³²²</p>
1++	<p>Los ARA2 demostraron retrasar la progresión de la nefropatía en pacientes con DMT2. Su efecto nefroprotector parece ser independiente de la reducción lograda en la tensión arterial.³²³</p> <p>Los IECAs deben considerarse terapia de primera línea en pacientes con microalbuminuria o nefropatía clínica debido a su beneficio adicional sobre la función renal.</p> <p>Con posterioridad a las guías australiana y neozelandesa se publicó una revisión sistemática³²⁴ de la Colaboración Cochrane que encontró que los IECA, a dosis máximas tolerables, previenen la mortalidad, no así los ARA2. Ambos grupos previenen la progresión de la nefropatía y promueven la regresión a un patrón más favorable de normoalbuminuria. Por lo tanto los IECA deberían ser usados como tratamiento de primera línea.</p>
2++	<p>Con referencia al control glucémico y nefropatía diabética, en la cohorte del UKPDS los puntos finales microvasculares (incluyendo nefropatía y retinopatía) disminuyeron 37% por cada 1% de reducción en la HbA1c, sin umbral inferior³²⁵. Esto sugiere que cualquier reducción sostenida en la HbA1c reduciría el riesgo de enfermedad renal, con el riesgo más bajo en niveles de HbA1c <6%.</p>
103	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Se debe mantener un buen control de la presión arterial en todos los diabéticos para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad renal.
104	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	La meta a alcanzar debe ser < 130/80 mm Hg.
105	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	Mantener un buen control glucémico disminuye el riesgo de desarrollo y progresión de la nefropatía diabética.
106	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible

A	El control intensivo de la presión arterial está indicado en pacientes con DMT2 y nefropatía.
107	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
A	De confirmarse la existencia de microalbuminuria o nefropatía diabética clínica, debe iniciarse tratamiento preferentemente con un IECA y un ARA2 como segunda línea (si no están contraindicados) independientemente de los valores de presión arterial.

Prevención y tratamiento del Pie diabético

Síntesis de la Evidencia	
2+	La neuropatía periférica (evaluada mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein) se asocia con úlceras del pie y amputaciones y predice su aparición, aunque también otros factores contribuyen a un mayor riesgo de padecerlas. ³²⁶
108	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
C	Debe identificarse a los pacientes con DMT2 portadores de neuropatía periférica porque están en riesgo de sufrir úlceras del pie y amputaciones.

Síntesis de la Evidencia	
2+	Una pérdida de la sensibilidad detectada con el monofilamento de Semmes-Weinstein, que ejerce una presión de 10g en el momento en que se curva, indica una pérdida de sensibilidad protectora del pie. El no poder percibirlo en algún área de la planta del pie (libre de callos), es predictor de una futura ulceración. El monofilamento es equivalente o mejor que otras pruebas simples para detectar neuropatía periférica en el nivel primario de atención. ³²⁷ Se trata de una prueba simple y confiable. Aún se requiere una mayor investigación sobre cuál es el óptimo número y localización de las áreas para aplicarlo. Los datos limitados hoy disponibles sugieren que evaluar 2 puntos (sobre la cabeza del 1er y 5to metatarsiano) es suficiente para detectar pérdida de sensibilidad protectora. ³²⁸
109	Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible
B	Los pacientes deben ser evaluados de rutina con el monofilamento de 10g de Semmes-Weinstein para detectar pérdida de la sensibilidad protectora en el pie. Evaluar 2 puntos (sobre la cabeza del 1er y 5to metatarsiano) es suficiente para detectar pérdida de sensibilidad protectora

Síntesis de la Evidencia	
2+ 1+	La vasculopatía periférica es un factor de riesgo para amputación en pacientes con DMT2. Su presencia se asocia con un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de sufrir una amputación. El papel de la vasculopatía periférica como factor de riesgo independiente para úlceras del pie permanece todavía incierto. ³²⁹
110 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	Los pacientes con DMT2 deben ser evaluados regularmente en busca de enfermedad vascular periférica.

Síntesis de la Evidencia	
2+	La vasculopatía periférica es común en pacientes con DMT2 y constituye un importante factor de riesgo para amputación. La presencia de síntomas de claudicación intermitente tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 87% para detectar vasculopatía periférica usando como método comparador un índice tobillo/brazo igual o menor a 0,5. Debe tenerse en cuenta sin embargo que menos de la mitad de los pacientes con DMT2 y vasculopatía periférica experimentan claudicación intermitente. La presencia de pulsos palpables en el pie es un buen predictor de circulación distal adecuada, pero su ausencia sólo es un predictor moderado de vasculopatía periférica. Para poder hablar propiamente de "pulsos ausentes en el pie" no se debe poder palpar ni el tibial posterior ni el pedio. La falta de antecedentes de vasculopatía periférica junto con pulsos distales palpables usualmente excluye una reducción crítica de la perfusión en los miembros inferiores. El interrogatorio dirigido hacia síntomas de claudicación y la palpación de los pulsos distales es confiable para detectar vasculopatía periférica en la práctica clínica. La ausencia de pulsos tiene importancia pronóstica sobre amputaciones futuras en diabéticos, ya sea que tengan o no úlceras del pie. ³³⁰
111 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	Los pacientes con DMT2 deben ser evaluados en busca de vasculopatía periférica mediante el interrogatorio sobre síntomas de claudicación intermitente y la palpación de los pulsos del pie.

Síntesis de la Evidencia	
2+	Múltiples publicaciones han mostrado que el examen de rutina del pie en los diabéticos frecuentemente no se lleva a cabo. No hay estudios que hayan evaluado el impacto de la frecuencia del control del pie en resultados clínicos. Existe acuerdo general en que deberían examinarse anualmente los pies de los pacientes con DMT2 para identificar factores de riesgo para ulceración/amputación. En caso de identificar alguno, los controles deberían hacerse con más frecuencia. ^{331,332}
1++	
112 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
	La vigilancia de rutina del pie en los pacientes con DMT2 debe hacerse de la siguiente manera:
B	<ul style="list-style-type: none"> · en personas sin patología establecida, examen de los pies una vez al año. · en personas con pies de riesgo pero sin problemas activos al momento actual de la evaluación, examen cada 3 a 6 meses.

RECOMENDACIÓN CONSOLIDADA DE EDUCACION EN PIE DMT2

Síntesis de la evidencia	
1+	La educación intensiva sobre el cuidado del pie diabético demostró reducir el número de lesiones severas y menores así como el número de personas que requirieron amputación o padecían úlceras recurrentes. ^{333,334,335,336,337}
1++	La interpretación de los estudios existentes sobre los efectos de la educación en cuidado del pie se ve dificultada por intervenciones inconsistentes, el uso de distintos puntos finales (endpoints) y un seguimiento generalmente de corto plazo. En general los trabajos sugieren que la educación puede mejorar los conocimientos del paciente y su auto-cuidado.
1+	Los contenidos educativos ideales, su naturaleza y frecuencia óptimos no se han establecido. ^{338,339}
113 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Los pacientes con DMT2 deben recibir educación específica sobre los cuidados del pie.
114 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Los programas de tratamiento intensivo deberían incluir educación específica sobre cuidado del pie y uso de calzado especial de manera de reducir la incidencia de úlceras en los pies y las amputaciones en las extremidades.

Síntesis de la Evidencia	
1++	Existe una relación directa entre control glucémico pobre a largo plazo y el desarrollo de neuropatía periférica en pacientes con DMT2. ³⁴⁰ Hay fuerte evidencia de que mejorar el control glucémico reduce efectivamente el desarrollo y progresión de la neuropatía periférica. ³⁴¹ Por el contrario, no hay evidencia de que la neuropatía establecida pueda ser revertida mejorando el control de la DMT2.
1+	
115 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A	Debe intentarse obtener el mejor control glucémico posible a fin de prevenir o reducir el desarrollo de neuropatía periférica, que es un factor de riesgo mayor para las úlceras del pie y las amputaciones.

Síntesis de la Evidencia	
2+	Una amputación previa es un factor de riesgo para ulceración y nueva amputación, y se asocia con una tasa de mortalidad del 68% a 5 años. En presencia de neuropatía diabética, una movilidad articular limitada y deformidades óseas aumentan 3 veces el riesgo de ulceración. Las deformaciones del pie causadas por una amputación previa también incrementa 3 veces el riesgo de ulceración. Las callosidades son comunes en pacientes con DMT2, y en presencia de neuropatía periférica aumentan el riesgo de sufrir una ulceración. ³⁴²
116 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B	Los pacientes con DMT2 que ya han sufrido una amputación tienen un mayor riesgo de ulcerarse y sufrir otra amputación, por lo cual requieren un control regular y frecuente, en busca de alteraciones tales como hallux, dedos en martillo, callosidades y pie de Charcot.

Síntesis de la Evidencia	
2+	Haber tenido una úlcera diabética en el pasado implica un mayor riesgo de recurrencia de la úlcera y posterior amputación por el resto de la vida de ese paciente. Una úlcera actual incrementa el riesgo de amputación. En el 85% de los casos, una segunda amputación después de otra mayor o menor, es precedida por una úlcera. ³⁴³
Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	

B	Los pacientes con DMT2 y una úlcera de pie actual tienen un alto riesgo de amputación, y se deben instituir rápidamente intervenciones preventivas para disminuirlo. Aquellos que hayan tenido previamente una úlcera de pie ya curada deben ser reconocidos como integrantes de una categoría de mayor riesgo de sufrir una nueva ulceración y amputaciones por el resto de su vida.
----------	---

Síntesis de la Evidencia	
1+	El calzado terapéutico reduce el riesgo de recurrencia de las úlceras. Al combinarlo con la atención de un podólogo disminuye la probabilidad de amputación en pacientes de alto riesgo. La formación de callosidades y recidiva de las úlceras se puede reducir con determinado tipo de calzado terapéutico y uso de ortesis. ³⁴⁴⁻³⁴⁵⁻³⁴⁶
2++	Un mayor uso de by-pass distal se asocia con una menor frecuencia de amputaciones. ^{347- 348}
118 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
A ab	Se debe aconsejar a los pacientes con DMT2 que usen calzado del tamaño y forma apropiado. Aquellos con pies de riesgo requieren que se preste una atención especial al calzado que usan.
119 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B aa	En todos los casos de pie diabético con pérdida de tejido y arteriopatía debe derivarse al paciente para evaluar la factibilidad de algún procedimiento de revascularización.
120 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
C bb	El diagnóstico del pie de Charcot debe hacerse mediante el examen clínico, apoyado por los métodos complementarios apropiados, para distinguirlo de otras patologías que causan dolor y edema del pie.

Estrategias de manejo

Pregunta Clínica N° 24: En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la estrategia más efectiva (generalista, especialista, abordaje interdisciplinario) para prevenir el manejo de las complicaciones crónicas según el tipo de órgano blanco afectado y su grado de severidad?

Síntesis de la Evidencia	
1+	<p>Sólo se encontró evidencia de calidad en lo referente al abordaje interdisciplinario del pie diabético. Un equipo especializado puede mejorar la tasa de curación y disminuir la recurrencia de úlceras y la necesidad de amputaciones en pacientes con DMT2 y pies de alto riesgo. Los integrantes más constantes de este equipo son un médico y un podólogo. De hecho hay un ensayo randomizado controlado³⁴⁹ sobre el papel de este último en la prevención secundaria de nuevas úlceras. Muchos estudios han incluido también como miembros de estos equipos a una enfermera especializada, a un ortopedista y a un cirujano, aunque su participación se evaluó en estudios de menor calidad metodológica.³⁵⁰ Se requiere mayor investigación para definir los servicios esenciales que debe haber en estos equipos para mejorar los resultados clínicos.</p> <p>Se encontró un meta-análisis de la Colaboración Cochrane de 9 ECAs que evaluaban la educación del paciente para prevenir ulceraciones del pie diabético. Encontró que los estudios originales eran generalmente de calidad metodológica deficiente, e incluso en ocasiones con resultados contradictorios entre sí. Concluyó que la educación del paciente podría reducir las ulceraciones y las amputaciones de los pies, especialmente en casos de alto riesgo. Pero debido a los resultados contradictorios y las deficiencias metodológicas recomendó efectuar nuevos ECAs para aclarar definitivamente el tema.³⁵¹</p>
121 Recomendación Preliminar basada en la evidencia disponible	
B bb	<p>La derivación oportuna al podólogo puede reducir las úlceras y amputaciones del pie en pacientes de alto riesgo. Hay evidencia de menor calidad con respecto a la intervención de un equipo interdisciplinario compuesto por un médico, un podólogo, una enfermera especializada, un ortopedista y un cirujano.</p>

Preguntas que requerirán (total o parcialmente) elaboración de novo

Apartado Nº de pregunta	ENUNCIADO DE PREGUNTA	TIPO
Diagnóstico y Detección Temprana		
2	En población adulta asintomática ¿La pesquisa universal de DMT2 con determinación de glucemia en ayunas es efectiva para reducir la morbimortalidad poblacional?	3
Prevención y Manejo de Complicaciones		
20	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la efectividad de las vacunas antigripal y antineumocócica para reducir la morbimortalidad de la enfermedad?	3
21	En población adulta con DMT2 con alteración súbita del control metabólico, ¿Es efectiva la pesquisa y el tratamiento de las infecciones agudas para alcanzar el control metabólico apropiado?	3
23	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la utilidad de derivar al paciente a diversos especialistas (diabetólogo, nefrólogo, cardiólogo), en presencia de complicaciones crónicas para reducir su severidad y la mortalidad asociada?	3
24	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la estrategia más efectiva (generalista, especialista, abordaje multidisciplinario) para prevenir las complicaciones crónicas según el tipo de órgano blanco afectado y su grado de severidad?	3 Parcial
25	En población adulta con DMT2, ¿Cuál es la intervención más efectiva para prevenir y tratar la hipoglucemia, para mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento?	3
26	En pacientes con DMT2, ¿Cuál es la estrategia de seguimiento (examen clínico, tipo y periodicidad de estudios complementarios y pruebas de laboratorio) para mantener un control metabólico adecuado y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad?	3 parcial

Declaración de conflictos de interés:

Todos los integrantes del ETI efectuaron una Declaración de Conflictos de Interés en un formulario específico que se encuentra archivado bajo tutela del Comité Central del Programa de Guías Clínicas – IIE – ANM, quien evaluó dichas manifestaciones y otorgó la autorización para la participación en el proceso de producción

Actualización prevista:

Dada la fecha de finalización de esta Guía y el comienzo de su diseminación (abril 2009), se prevee una actualización necesaria en abril de 2012. Para dicha actividad deberá conformarse el equipo de actualización y establecer los mecanismos necesarios.

Cualquier aporte de nueva evidencia que requiera de una modificación sustancial en forma anticipada, será puesta por quien la provea a consideración de las autoridades sanitarias y científicas responsables de la realización de esta Guía.

Anexo I

Comparación de los resultados y efectos adversos entre monoterapia con insulina y distintos regímenes combinados (insulina + ADO)

Modalidades de administración de monoterapia con insulina	Intervención que se compara	Control glucémico	Efectos adversos	
			Hipoglucemia	Ganancia de peso
Monoterapia con insulina una vez al día	Inyección similar de insulina combinada con SU	Cantidad de estudios: 5. El tto combinado se asoció a una disminución promedio significativa de la HbA1c: 0.3% [IC95%:0.0%-0.6%], P = 0.03, en comparación con la monoterapia	Cantidad de estudios: 6. No se reportaron episodios de hipoglucemia grave en ninguno de los dos grupos.	Cantidad de estudios: 4. Se reportó una tendencia mayor a la ganancia de peso en el grupo de tto combinado (no estadísticamente significativa) en comparación con la monoterapia.

Monoterapia con insulina dos veces al día	Insulina NPH a la hora de acostarse más SU	Cantidad de estudios : 3. El tto combinado se asoció a una disminución promedio NO significativa de la HbA1c: 0.1% [IC95%:-0.9%-1.1%], P = 0.87 en comparación con la monoterapia	Un estudio reporta tasas similares en ambos grupos de estudio, mientras que otro reporta que los episodios de hipoglucemias en ayunas fueron menos frecuentes en el grupo con monoterapia.	Cantidad de estudios: 2 Se reportó un menor aumento (no estadísticamente significativo) de la ganancia de peso con el tto combinado en comparación con la monoterapia
	Insulina NPH a la hora de acostarse más Metformina	Cantidad de estudios: 1. El tto combinado se asoció a una disminución promedio significativa de la HbA1c: 0.6%, P < 0.05 en comparación con monoterapia	Cantidad de estudios: 1. Frecuencia menor estadísticamente significativa de episodios sintomáticos de hipoglucemia en el grupo de tto combinado en comparación con el de monoterapia.	Cantidad de estudios: 1 El tto combinado presentó una menor ganancia de peso estadísticamente significativa, en comparación con la monoterapia.
	Insulina NPH a la hora de acostarse más SU + Metformina	Cantidad de estudios: 3. El tto con monoterapia de insulina se asoció a una disminución promedio NO significativa de la HbA1c: 0.2% [IC95%:- 0.7%-0.4%], P = 0.54 en comparación con el tto combinado	Cantidad de estudios: 3. No se reportaron episodios de hipoglucemia grave en ninguno de los dos grupos.	Cantidad de estudios: 3. Se reportó un menor aumento (no estadísticamente significativo) de la ganancia de peso con el tto combinado en comparación con la monoterapia
	Insulina NPH más Metformina más SU	Cantidad de estudios: 3. El tto con monoterapia de insulina se asoció a una disminución promedio significativa de la HbA1c: 0.4% [IC95%:0.1%-0.8%], P = 0.03 en comparación con el tto combinado	Cantidad de estudios: 2. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.	Cantidad de estudios: 3. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

<p>Monoterapia con múltiples inyecciones diarias de insulina (insulina soluble previa a la comida con insulina NPH a la hora de acostarse)</p>	<p>Insulina NPH a la hora de acostarse + SU ó SU + Metformina</p>	<p>Cantidad de estudios: 2. El tto combinado se asoció a una disminución promedio NO significativa de la HbA1c: 0.2% [IC95%:-0.2%-0.4%], P = 0.30</p>	<p>Cantidad de estudios: 3. La frecuencia de episodios hipoglucémicos fue menor, aunque no significativamente, en el grupo de tto combinado.</p>	<p>Cantidad de estudios: 4 En uno de los estudios, el tto combinado presentó una menor ganancia de peso estadísticamente significativa, en comparación con la monoterapia. En los 3 restantes, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas.</p>
--	---	---	--	--

Nota: otros resultados no incluidos en la tabla y también considerados en la revisión fueron dosis de insulina (el tratamiento combinado se asoció con un menor requerimiento de dosis de insulina) y bienestar, calidad de vida y satisfacción con el tratamiento (no se detectaron diferencias significativas con respecto a calidad de vida).

Anexo II.

Estrategia de búsqueda de GPC

Metodología de Búsqueda y Selección de GPC

La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes:

1. Bases de datos genéricas y meta-buscadores: En la tabla 1 se presentan cada una de las bases de datos y meta-buscadores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas.

Tabla 1. Búsqueda en bases de datos y meta-buscadores

Alcance	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultados Búsqueda	Cantidad GPC identificadas
Internacional	Health Technology Assessment (HTA) Database	HTA Database	Diabetes Type 2 AND Guideline (limits: 2003-2007)	4	1
Internacional	Pubgle	Pubgle	"Diabetes" en Guías de Práctica Clínica	497	33
Internacional	Tripdatabase	Tripdatabase	"diabetes type 2" AND "guideline"	6	4
Nacional	Base Estudio GPC Argentina		Diabetes	2	0
Internacional	Medline	Pub-Med	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])) AND (Guideline[ptyp] OR Practice+Guideline[ptyp] OR "Guidelines"[MeSH Terms] OR ("health planning guidelines"[MeSH Terms] OR HEALTHPLANNING-GUIDELINES[Text Word]) OR Consensus+Development+Conference[Publication Type]))	663	36
Latinoamérica	Lilacs	Lilacs	"GUIA" or "GUIA DE PRACTICA MEDICA" or "REUNION DE CONSENSO" [Tipo de publicación] and "DIABETes mellitus tipo 2" [Descriptor de asunto]	4	0

2. Registros y compiladores: en la tabla 2, se presentan los resultados de los registros y compiladores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas en cada caso.

Tabla 2. Búsqueda en compiladores y registros

País	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultado	Cantidad GPC identificadas
Canadá	CMA Infobase	CMA	Búsqueda simple "diabetes"	41	4
Reino Unido	PRODIGY (Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle)	PRODIGY	Busqueda Avanzada: "diabetes Type 2"		1
España	Guía Salud	GuíaSalud	Registro por registro	0	0
Reino Unido	National Library for Health	NeLH	National Knowledge Week for the Prevention of Type 2 Diabetes	159	77
USA	National Guidelines ClearingHouse	NGCH	Registro por registro		34
Australia	Clinical Guidelines of The Medical Journal of Australia	eMJA	Registro por registro		0
USA	Primary Care Clinical Practice Guidelines - University of California (San Francisco)		Registro por registro		0

3. Búsqueda en organismos elaboradores: en la tabla 3 se presentan los sitios Web de los organismos elaboradores que fueron incluidos en la búsqueda, así como la cantidad de GPC identificadas.

Tabla 3. Búsqueda en organismos elaboradores

Organismo elaborador	Cantidad GPC identificadas
Búsqueda manual en el G-I-N	18
Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia y otras sociedades - Projeto Diretrizes (*)	11

Ministerio de salud de Chile	1
Guidelines Advisory Committee de Ontario (*)	15
SIGN	1
NICE	7
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	1

Nota: (*) En ambos casos, se identificaron múltiples documentos, cada uno de los cuales consideraba un aspecto de la atención del paciente diabético. En todos estos casos, se consideró a todos los documentos como una única guía (para la elaboración de todos los documentos se aplicó la misma metodología de desarrollo).

A partir de la búsqueda combinada en los tres componentes, se recuperaron 244 GPC. Luego de la consolidación de los resultados y la eliminación de los registros duplicados, se constituyó un listado de 133 GPC.

Metodología de Búsqueda de RS:

Se realizó la búsqueda en MEDLINE, en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en LILACS (Tabla 4)

Tabla 4. Búsqueda de RS

Alcance	Institución	Sigla	Estrategia búsqueda	Resultados	RS selecc
Internacional	Medline	Pubmed	("Diabetes Mellitus, Type 2/complications"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/diet therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/mortality"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/prevention and control"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/rehabilitation"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/surgery"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/urine"[Mesh]) AND ((Meta-Analysis[ptyp]))	155	112
Internacional	Colaboración Cochrane		Diabetes, limite "asunto"	38	38
	Resúmenes de Revisión Sistemática con Calidad Evaluada	DARE	Diabetes, limite "asunto"	166	80
Latinoamericana	Lilacs		"REVISIÓN" y Diabetes	1	0

Anexo III:

Selección de Fuentes de evidencia (GPC y RS)

Selección de GPC (n = 133) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión

Dos miembros del ETI evaluaron cada documento de manera independiente con el fin de identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los casos de disenso los resolvió un tercer evaluador.

De los 133 documentos, 35% (46) cumplieron los criterios de inclusión; 34% (45) fueron excluidos y 32% (42) fueron eliminados por las razones que se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Razones por las que se eliminaron 42 documentos

Motivos de eliminación	Cantidad GPC
No localizable	14
Versión previa de una GPC que fue actualizada	11
No corresponde período	9
No es GPC	3
Se excluye por idioma	2
Distinta población objetivo	1
Síntesis de otra GPC	1
GPC en desarrollo	1

Selección de GPC (n = 46) sobre la base de criterios de pertinencia

Dos miembros del ETI evaluaron de manera independiente cada GPC incluida con el fin de identificar aquellas que eran pertinentes con el alcance de la GPC en desarrollo. Las situaciones de disenso fueron resueltas por un tercer evaluador. De los 46 documentos, 21 (46%) fueron considerados altamente pertinentes (puntaje de pertinencia ≥ 10 asignado por los dos evaluadores) (Tabla 6); 22 fueron (48%) considerados como moderadamente pertinentes (puntaje de pertinencia entre 6 y 9) y 3 (7%) como no pertinentes (puntaje de pertinencia menor a 6). El grupo de GPC de pertinencia moderada incluyó a GPC específicas, que abordaban sólo uno de los aspectos clínicos considerados en el alcance de la guía en desarrollo.

Tabla 6. Listado de GPC de pertinencia elevada

Título	Organismo Elaborador
Adult diabetes clinical practice guidelines	Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute
Basic guidelines for diabetes care	Sacramento (CA): Diabetes Coalition of California, California Diabetes Program
Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada	Canadian Diabetes Association
Clinical guideline for adults with diabetes	- Joslin Diabetes Center
Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes	Joslin Diabetes Center
Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus (older people)	European Union Geriatric Medicine Society
Diabetes mellitus tipo 2	Ministerio de salud de Chile

Diabetes mellitus. Singapore Ministry of Health. NGC:005177	Singapore Ministry of Health - National Government Agency [Non-U.S.]
Diabetes Mellitus - Diretriz Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia y otras sociedades	Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia
Diabetes Type 1 and 2 - GPC Prodigy - Blood glucose management , Foot disease, Hypertension, retinopathy, screening/managing renal disease	Prodigy
Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care	International Diabetes Federation-Clinical Guidelines Task Force.
Guias de practica clinica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares.	Task Forte on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes
Guideline on Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care in Hong Kong	PDQA-DoH (HKSAR) - Prof. Development and Quality Assurance, Dep. of Health, HKSAR
Management of Type 2 Diabetes	New Zealand Guidelines Group (NZGG)
Management of type 2 diabetes mellitus	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).
Management of type 2 diabetes mellitus	. University of Michigan Health System
National evidence based guidelines for type 2 diabetes mellitus (DI7-DI13)	NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council
Screening for Diabetes Mellitus, Adult type 2	U.S. Preventive Services Task Force
National evidence based guidelines for type 2 diabetes mellitus (DI7-DI13)	NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council

Screening for Diabetes Mellitus, Adult type 2	U.S. Preventive Services Task Force
Standards of medical care in diabetes	American Diabetes Association
Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2	Asociación Latinoamericana de DBT
Guía Clínica para el diagnóstico y el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2	Instituto Mexicano de Seguridad Social

Evaluación de la calidad de las GPC de pertinencia elevada (n = 21)

Se evaluó la calidad de las 21 GPC de pertinencia elevada por medio del instrumento AGREE. Cada una de las guías fue evaluada por tres observadores independientes. Todos los evaluadores tenían experiencia en el uso del instrumento, a excepción de tres de los evaluadores (todos ellos fueron capacitados previamente a la evaluación de las 21 GPC seleccionadas, mediante material didáctico instructivo, resolución de un caso, comparación con evaluadores experimentados y consenso posterior de puntos disidentes). Sobre la base de los resultados de la evaluación y considerando al dominio "Rigor" como variable principal, se elaboró un ranking de GPC. Se decidió emplear como insumo del proceso de adaptación las primeras 3 GPC (Tabla 7). Se resaltan aquellos dominios cuya evaluación superó el estándar establecido de 66%.

Tabla 7. Resultados de la evaluación del AGREE de las GPC seleccionadas

ID	Título de la GPC	Organismo Productor	Alcance y Objetivos	Participación Implícitos	Rigor Elaboración	Claridad Presentación		Independencia Editorial
118	National evidence based guidelines for type 2 diabetes mellitus	NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council	89%	67%	81%	92%	56%	67%
109	Management of Type 2 Diabetes	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	93%	64%	71%	86%	41%	83%
141	Screening for Diabetes Mellitus, Adult type 2	U.S. Preventive Services Task Force	81%	44%	71%	78%	33%	72%

87	Guías de practica clinica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares.	Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes	81%	28%	70%	89%	33%	67%
111	Management of type 2 diabetes mellitus	University of Michigan Health System	89%	50%	67%	75%	19%	78%
2	Adult diabetes clinical practice guidelines	Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute	74%	50%	59%	67%	22%	6%
10	Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada	Canadian Diabetes Association	59%	33%	56%	92%	11%	56%
49	Diabetes Type 1 and 2 - GPC Prodigy	- Prodigy	59%	64%	56%	92%	22%	6%
16	Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus (older people)	European Union Geriatric Medicine Society	63%	28%	48%	56%	19%	11%
110	Management of type 2 diabetes mellitus	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).	85%	56%	44%	81%	19%	72%
86	Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care	International Diabetes Federation- Clinical Guidelines Task Force	44%	11%	43%	78%	59%	61%
156	Standards of medical care in diabetes. ADA	American Diabetes Association	85%	39%	40%	86%	15%	22%

13	Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes	Joslin Diabetes Center	74%	33%	38%	67%	0%	6%
35	Diabetes mellitus. Singapore Ministry of Health	Singapore Ministry of Health - National Government Agency [Non-U.S	74%	33%	38%	83%	26%	11%
181	Guía Clínica para el diagnóstico y el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2	Instituto Mexicano de Seguridad Social	56%	25%	38%	64%	0%	11%
4	Basic guidelines for diabetes care (mariana-Euge- RB)	Sacramento (CA): Diabetes Coalition of California, California Diabetes Program	74%	36%	33%	83%	19%	0%
12	Clinical guideline for adults with diabetes	- Joslin Diabetes Center	67%	36%	33%	50%	11%	6%
180	Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2	Asociación Latinoamericana de DBT	26%	14%	32%	58%	19%	39%
34	Diabetes mellitus tipo 2	Ministerio de salud de Chile	44%	36%	27%	61%	7%	0%
36	Diabetes Mellitus - Diretriz Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia y otras sociedades	Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia	45%	10%	25%	50%	5%	26%
89	Guideline on Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care in Hong Kong	PDQA-DoH (HKSAR) - Prof. Development and Quality Assurance, Dep. of Health, HKSAR	15%	6%	24%	67%	0%	28%

Selección de RS (n= 230) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión, criterios de pertinencia y calidad metodológica

Luego de excluir las RS que ya estaban contempladas en las GPC seleccionadas, ocho metodólogos del ETI fueron distribuidos por pares y de manera independiente evaluaron cada documento con el fin de identificar aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y pertinencia.

De las RS altamente pertinentes seleccionadas (n=69), se obtuvieron 40 documentos de texto completo (69.6%) cuya calidad fue evaluada por revisores mediante el instrumento del SIGN ya descrito y adjunto en material digital.

En la Tabla 8 se presentan los resultados del desglose efectuado hasta obtener 38 RS de alta calidad metodológica para ser incluidas en el proceso de adaptación de las recomendaciones

Tabla 8: Identificación, evaluación y selección de RS de alta calidad

SECUENCIA DE DESGLOSE	N	%
Documentos identificados	230	100%
Rs incluidas en GPC seleccionadas	58	25%
No pertinentes o repetidas	66	29%
Selección a considerar	106	46%
Excluidas por año	14	13%
Pertinencia poco relevante	23	22%
Seleccionadas a obtener	69	65%
Texto completo obtenidas a evaluar calidad	48	70%
Incluidas de Alta Calidad metodológica	38	79%

Tabla 9: Revisiones Sistemáticas de Alta Calidad metodologica adicionales para actualización de las GPC y/o elaboración de recomendaciones)

<p>Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2003 May-Jun;29(3):488-501. PMID: 12854339</p>
<p>Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. Epub 2007 May 21. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):100.. PMID: 17517853</p>
<p>Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA. 2001 Sep 12;286(10):1218-27. Review. PMID: 11559268</p> <p>Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabet Med. 2000 Nov;17(11):755-61. PMID: 11131099</p>
<p>Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA. 2007 Sep 12;298(10):1189-95. PMID: 17848653</p>
<p>Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007 Feb 10;334(7588):299. Epub 2007 Jan 19. Review. PMID: 17237299</p>
<p>Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007 Sep 12;298(10):1180-8. PMID: 17848652</p>
<p>Armour TA, Norris SL, Jack L Jr, Zhang X, Fisher L. The effectiveness of family interventions in people with diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Med. 2005 Oct;22(10):1295-305. Review. PMID: 16176186</p>

<p>Saenz Calvo A, Fernandez Esteban I, Mataix Sanjuan A, Ausejo Segura M, Roque M, Moher D. [Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis] Aten Primaria. 2005 Sep 15;36(4):183-91. Review. Spanish. PMID: 16153370</p>
<p>Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD006063. Review. PMID: 17636824</p>
<p>Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Upda</p>
<p>Vermeire E, Wens J, Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software</p>
<p>Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Intervenciones de pérdida de peso no farmacológicas a largo plazo para adultos con diabetes tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3.2005</p>
<p>Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank JK, Vyas A, Whittaker V, Summerbell CD. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Up</p>
<p>Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.</p>
<p>Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. Art. No.: CD003205. DOI: 10.1002/14651858.CD003205. Date of last substantive update: May 30. 2001</p>

<p>Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Art. No.: CD004097. DOI: 10.1002/14651858.CD004097.pub3. Date of last substantive update: Februar</p>
<p>Kelley GA.Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Public Health. 2007 September ; 121(9): 643-655.</p>
<p>Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Intervenciones no farmacológicas para la pérdida de peso a largo plazo en adultos con prediabetes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. 2005</p>
<p>Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). Am J Cardiol. 2007 Apr 1;99(7):1006-12. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17398202</p>
<p>Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003639. Review. PMID: 15846673</p>
<p>Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors para personas con intolerancia a la glucosa o alteracion en ayunas Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):</p>
<p>Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2006 Jul;152(1):27-38. Review. PMID: 16824829</p>
<p>Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. J Dent Res. 2005 Dec;84(12):1154-9. PMID: 16304446</p>
<p>Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257. D</p>
<p>Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub2. Date of last substantive update: August 24. 2005</p>
<p>Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Art. No.: CD001488. DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub2. Date of last substantive update: August 20. 2001</p>

Vijan S, Hayward RA.

Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care.

Ann Intern Med. 2003 Apr 1;138(7):593-602. Review.

PMID: 12667032

Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials.

Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165(12):1410-9.

PMID: 15983291

Ruof J, Golay A, Berne C, Collin C, Lentz J, Maetzel A.

Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland.

Int J Obes (Lond). 2005 May;29(5):517-23.

PMID: 15738932

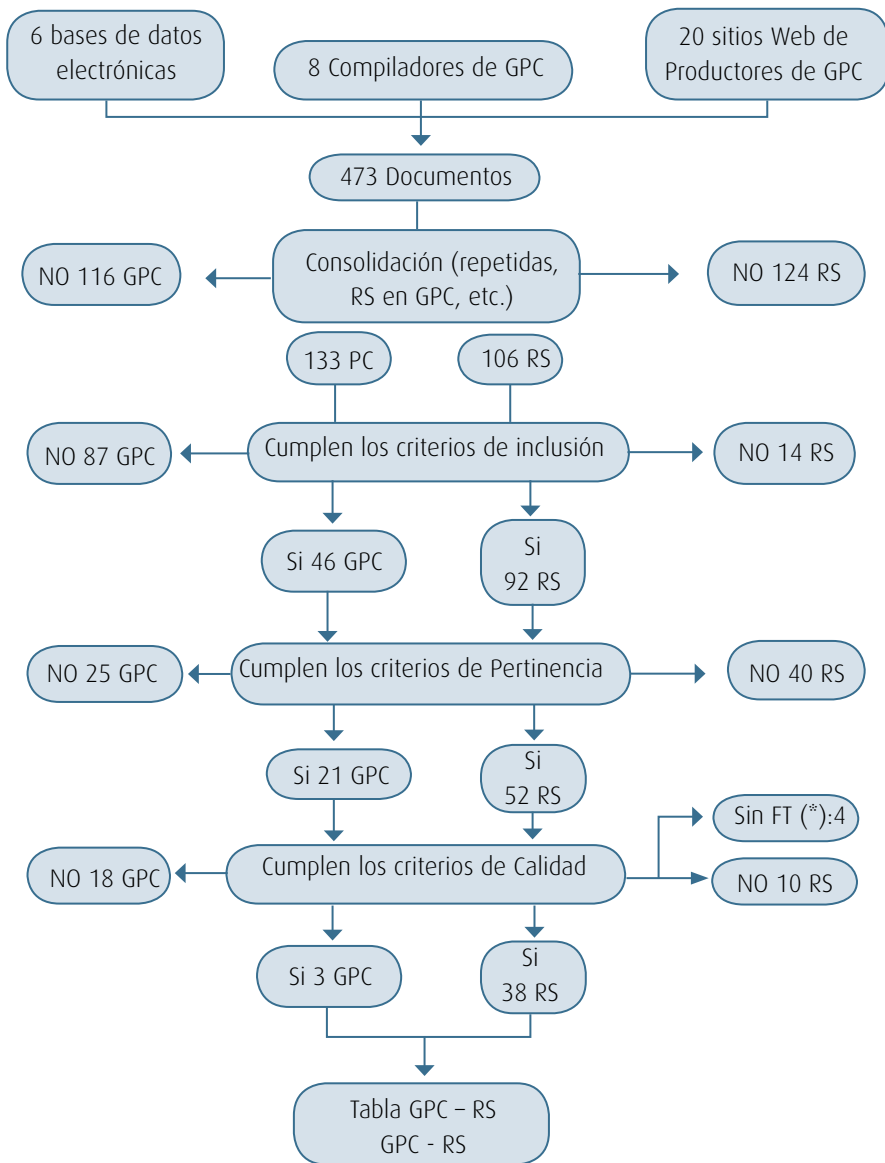
Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians.

Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004 Apr 20;140(8):650-8. Review.

PMID: 15096337

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.

Flujograma de GPC y RS



Anexo IV: Selección y Análisis de recomendaciones Identificación y Análisis de recomendaciones en GPC y RS que respondían a las PC

Para facilitar la identificación, traducción, transcripción y análisis de las recomendaciones que respondían las PC formuladas se construyeron las Tablas de GPC y RS (TDG) correspondientes. Para la actividad se organizaron grupos metodológicos para cada apartado temático que cubría el alcance, conformados cada uno por un epidemiólogo líder y un investigador júnior. De esta forma se elaboraron 5 TDG acerca de: Prevención, Diagnostico, Tratamiento no Farmacológico, Tratamiento Farmacológico, Manejo de Comorbilidades y prevención y Manejo de Complicaciones (agudas y crónicas). Las figuras 1 y 2 muestran un ejemplo de TDG elaborada. La totalidad de las mismas se encuentra disponible en el material adicional incorporado en soporte digital (archivos de Excel).

Figura 1 - Ejemplo de Tabla de GPC y RS

Tabla de GPC y RS: Traducción y transcripción de evidencia

<p>GRUPO 2 PREGUNTA CLINICA 26</p>	<p>En pacientes con DMT2, ¿Cuál es la estrategia de seguimiento (examen clínico, tipo y periodicidad de estudios complementarios y pruebas de laboratorio) para mantener un control metabólico adecuado y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad?</p>	
<p>Identificación de la guía o RS y enfoque de la pregunta en la guía. (Nombre de la Guía, año y población diana)</p>	<p>Transcripción de la recomendación sobre la pregunta y del grado de recomendación (RS No Aplica)</p>	<p>Transcripción de la evidencia sobre la pregunta y del nivel de evidencia.</p>
<p>109 - Evidence based best practice guidelines. Management of diabetes type 2. NZGG. 2003. Uso en el primer nivel de atención.</p>	<p>El control de la glucemia debería ser el objetivo del tratamiento de DBT para evitar el inicio y progresión de enfermedad micro y macrovascular (A). Pág. 26 C4</p>	<p>El control estricto de la glucemia reduce el riesgo de aparición y progresión de enfermedad ocular y renal tanto en DBT1 como DBT2</p>

<p>National Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Australian Government. National health and medical research council. 2001. Update 2005.</p>	<p>Se deben examinar los pies de los pacientes DBT2 sin pie diabético, al menos una vez al año. En los pacientes n riesgo de pie diabético (sin un problema activo) el exámen de los pies debe realizarse cada 3 a 6 meses. (????) Pág. 32, part. 6. C5</p>	<p>No hay trabajos realizados que conteste la pregunta de como realizar el seguimiento de los pacientes diabéticos en cuanto a la patología del pie diabético. Sin embargo esta guía considera que esta recomendación es de alto grado (A) debido a que ha sido internacionalmente consensuada.</p>
--	--	---

Figura 2 - Ejemplo de Tabla de GPC y RS

Tabla de GPC y RS: Análisis de Consistencia

Comentarios del equipo redactor con respecto a los apartados interiores,valorando

Referencias bibliográficas que apoyan la evidencia y la recomendación, especificando el tipo de estudio	fortalezas o posibles incongruencias respecto a las referencias utilizadas	adecuación entre las referencias bibliográficas y las evidencias y a la graduación de las recomendaciones	aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro medio	omisión de algún estudio relevante, u obsolescencia en cada pregunta
<p>1) Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 2000. 321: 405-12</p>				

<p>Couzos S, Metcalf S, Murray R, O'Rourke S. Systematic review of Existing Evidence and Primary Care Guidelines on the Management of Non- Insulin-Dependent Diabetes in Aboriginal and Torres Strait Islander Populations. Office for Aboriginal and Torres Strait Islander Health Services, Commonwealth Department of Health and Family Services; Canberra, ACT:1998. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diabetic Foot Disease. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Edinburgh: 1997 Veterans Health Administration. Clinical guidelines for management of patients with diabetes mellitus. In: Department of Veterans Affairs, Washington DC:1997.</p>	<p>Esta guía considera que esta recomendación es de alto grado debido al consenso internacional del tema. Considera que las guías han hecho un revisión de la bibliografía. Yo creo que no califica como A ni B , ya que no se sobre que tipo de trabajos se hizo la revisión (tal vez revisaron todos trabajos descriptivos) Busque algunas de las Guías disponibles , y son GUIAS no RS sobre RCT , no explica la metodología , etc</p>			
--	---	--	--	--

Anexo V:

Adaptación de recomendaciones

Adopción y adaptación de recomendaciones:

A partir del análisis efectuado y luego de aplicar los Criterios de Adopción (ejemplo en Figura 3; se puede consultar la totalidad de las Grillas en el soporte digital), 26 PC fueron respondidas en su mayoría en forma total y solo 2 PC requerirán de elaboración de novo en base al alcance de este protocolo. (Figura 4)

Figura 3: Ejemplo de aplicación de Criterios de Adopción de Recomendaciones

PC 21			
RECOMENDACIÓN: PONER A CONTINUACION EN CADA CELDA NEGRA EL CODIGO DE CADA RECOMENDACIÓN POR ORDEN CORRELATIVO	RECOMENDACION #		
CRITERIOS	SI	NO	Parcialmente
1. EXISTENCIA GPC QUE RESPONDE LA PREGUNTA	NO		
¿Responden la/s guía/s a nuestra pregunta?		X	
2. EXISTENCIA DE RS QUE RESPONDEN LA PREGUNTA			
¿Existe alguna revisión sistemática que responda a la pregunta? (citada o no en las guías)		X	
3. CONSISTENCIA ENTRE GUIAS / RS	NO		
¿Las guías/RS son inconsistentes en el contenido de la recomendación o existen incongruencias de contenido? (incongruencias importantes, congruentes, ligeras incongruencias)			

¿Las incongruencias pueden cambiar seriamente el sentido de la recomendación?			
¿Se apoyan en evidencias o en tipos de estudios similares?			
¿Los niveles de evidencia y grados de recomendación son equiparables entre distintas guías? (RS NO APLICA)			
4. IMPACTO NUEVA EVIDENCIA	NO		
¿Es probable que se haya publicado algún estudio relevante que pueda modificar el sentido o el grado de la recomendación?			
5. FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN (RS NO APLICA)	NO		
Grado de la recomendación. Se trata de una recomendación:			
Sólida, equiparable a A o B de SIGN			
Basada en estudios observacionales (C)			
Basada en opiniones de expertos o consenso (D)			
CLARIDAD	NO		
¿La recomendación es clara, no ambigua, y está claramente formulada?			
APLICABILIDAD EN EL CONTEXTO LOCAL	NO		

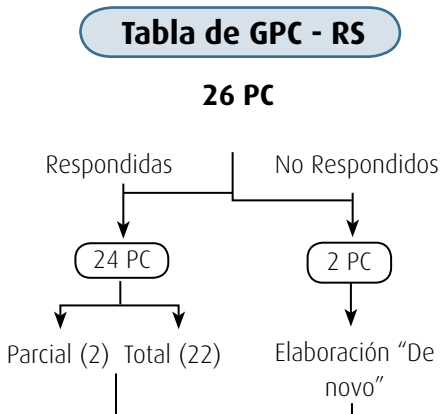
¿Es aplicable la recomendación en nuestro contexto local? Valorar: la repercusión en nuestro medio, si existen barreras adicionales que dificulten la aplicación de la recomendación (carencia de recursos diagnósticos o terapéuticos, repercusiones económicas de adoptar la recomendación, factibilidad de implementar esta recomendación en nuestro contexto		X	
---	--	----------	--

ELABORACION

Figura 4 : Flujograma de adaptación de Recomendaciones Preliminares

RESULTADOS ETAPA II

GPC-DM2-PNA: Adopción y Adaptación de Recomendaciones de Alto nivel de Evidencia y grado de Recomendación (AGER)



Producción de Recomendaciones Preliminares (Rp)

A partir del tratamiento efectuado a cada recomendación (adopción, elaboración parcial o asignación para elaboración de novo) correspondiente a las PC consideradas se formularon 148 recomendaciones preliminares para su evaluación de contenido y aplicabilidad por parte del ETI; se obtuvieron 94 Rp por adopción; 54 Rp requirieron elaboración parcial y para 2 PC se requerirá elaboración de novo (Tabla 10).

Tabla 10: Distribución de recomendaciones Según PC por Apartado y modalidad de adaptación

APARTADO	PC	ADOP- CION	ELAB PARC IND	ELAB PARC DIR	EN	TOTAL	%
DIAGNOSTICO	1	7	3	0	0	10	7%
DIAGNOSTICO	2	0	1	0	0	1	1%
DIAGNOSTICO	3	5	0	0	0	5	3%
TOTAL DX						16	11%
PREVENCION 1ria	4	8	3	0	0	11	7%
PREVENCION 1ria	5	0	0	2	0	2	1%
TOTAL PP						13	9%
TTO NO FARMACOLOGICO	6	4	3	0	0	7	5%
TTO NO FARMACOLOGICO	7	9	2	0	0	11	7%
TTO NO FARMACOLOGICO	8	0	2	1	0	3	2%
TOTAL TX NF						21	14%
TTO FARMACOLOGICO	9	1	0	0	0	1	1%
TTO FARMACOLOGICO	10	7	3	0	0	10	7%
TTO FARMACOLOGICO	11	5	1	0	0	6	4%
TTO FARMACOLOGICO	12	0	0	2	0	2	1%
TOTAL TX F						19	13%
MANEJO COMORBILIDAD	13	4	4	0	0	8	5%
MANEJO COMORBILIDAD	14	5	4	0	0	9	6%
MANEJO COMORBILIDAD	15	1	1	0	0	2	1%
MANEJO COMORBILIDAD	16	2		0	0	2	1%
MANEJO COMORBILIDAD	17	1	1	0	0	2	1%
MANEJO COMORBILIDAD	18	2	0	0	0	2	1%
MANEJO COMORBILIDAD	19	8	6	0	0	14	9%
TOTAL CMB						39	26%
MANEJO COMPLICACIONES	20	0	0	0	1	0	0%

MANEJO COMPLICACIONES	21	0	0	1	0	1	1%
MANEJO COMPLICACIONES	22	23	13	1	0	37	25%
MANEJO COMPLICACIONES	23	0	0	0	1	0	0%
MANEJO COMPLICACIONES	24	1	0	0	0	1	1%
TOT COB						39	26%
HIPOGLUCEMIA	25	1	0	0	0	1	1%
SEGUIMIENTO	26	0	0	0	0	0	0%
TOTAL OTRAS						1	1%
TOTAL RECOMENDACIONES		94	47	7	2	148	...
% TIPO RECOMENDACIÓN		64%	32%	5%	8%		
% PC TIPO RECOM POR PC		69%	58%	19%	8%		

Anexo VI: Evaluación y Selección de recomendaciones finales

Evaluación del Contenido y la Aplicabilidad de las Recomendaciones:

A través de la revisión del borrador de recomendaciones preliminares y/o mediante la evaluación de las mismas en el Foro virtual, se identificó Alto disenso respecto del contenido en 12 recomendaciones (8%); en cuanto al Alto disenso sobre aplicabilidad, el mismo se observó en 37 recomendaciones (26%). (Tabla 11).

Tabla 11: Evaluación de Recomendaciones preliminares en Foro virtual

APARTADO	TOTAL RECOM	CONTENIDO		APLICABILIDAD	
		ACUERDO	ACUERDO (comentadas)	DESACUERDO (A DEBATE)	DESACUERDO (A DEBATE)
DIAGNOSTICO	16	31%	50%	19%	25%
PREVENCIÓN 1ª	13	31%	62%	8%	46%
TTO NO FARMACOLOGICO	21	19%	76%	5%	19%
TTO FARMACOLOGICO	20	30%	65%	5%	20%
MANEJO COMORBILIDAD	39	38%	49%	13%	18%
MANEJO COMPLICACIONES	39	49%	49%	3%	36%
TOTAL	148	36%	56%	8%	26%

Se realizo el debate presencial y de consenso acerca en las recomendaciones de alto disenso. A partir del mismo se obtuvo un consolidado de 121 recomendaciones

Tabla 12 : Consenso de Recomendaciones preliminares en Taller-Debate

MODIFICACION EFECTUADA

APARTADO	PRECON-SENSO	CONTE-NIDO	APLICA-BILIDAD	ELIMINACIÓN	TOTAL	CAM-BIOS %	RECOMEN-DACIONES REMANENTE	% PER-MA-NEN-CIA
Diagnostico	16	2	1	2	5	31%	14	88%
Prevencion Primaria	13			1	1	8%	12	92%
Tratamiento No Framacologico	21		2	5	7	33%	16	76%
Tratamiento Framacologico	20			2	2	10%	18	90%
Manejo Comorbilidad	39	1	3	3	7	18%	36	92%
Manejo Complicaciones	39	2		14	16	41%	25	64%
TOTALES	148	5	6	27	38	26%	121	82%

Finalmente se llevo a cabo el proceso de redacción y edición que permitió incorporar modificaciones sustanciales de forma. Una sola recomendación presento disenso con propuesta de actualización de la evidencia, por lo cual fue retirada del cuerpo de recomendaciones y agrupada con la información adicional (como son los nuevos aportes a la aplicabilidad), generada para su tratamiento posterior en el ámbito ministerial dentro del marco de la Comisión técnico-asesora.

Referencias bibliográficas

Aclaración: Las citas múltiples a partir de una sola referencia, corresponden a la totalidad de estudios que se corresponden con un estamento de la síntesis de evidencia, y que fueron citados en el documento-fuente original (una GPC o una RS)

1. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998 Sep 26; 317(7162):858-61.
2. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. Guía de Práctica Clínica sobre prevención y tratamiento de Anemia Ferropénica en niñas y niños. Versión preliminar. 2007
3. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. Guía de Práctica Clínica sobre prevención y tratamiento de Anemia Ferropénica en embarazadas. Versión preliminar. 2007
4. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. Guía de Práctica Clínica sobre prevención y tratamiento de Anemia Ferropénica en niñas y niños. Guía operativa para profesionales expertos, metodólogos y usuarios. 2006
5. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Acceso 08/02/07
6. IDF Diabetes Atlas Third Edition. Prevalence and Projections. 2006; 1: 80-84
7. <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>. Acceso 06/02/07
8. Barcelo, Alberto y Rajpathak, Swapnil. Incidencia y prevalencia de la diabetes en América. *Rev Panam Salud Publica*. [online]. 2001, vol. 10, no. 5 [citado 2007-02-07], pp. 300-308. Disponible en: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892001001100002&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1020-4989..
9. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index3.html. Acceso 06/02/07
10. Gagliardino JJ, Olivera EM. Aspecto socioeconómico de la Diabetes Mellitus en Argentina: diagnóstico epidemiológico. *Epidemiología y atención de la salud en la Argentina*. Buenos Aires: OPS, AMA, 1993 (Publicación 35)
11. Cardonnet LJ, Nusimovich B, Badano H, Liscio I, Fabiano A y Tinta L. Epidemiología de la diabetes: prevalencia en una población urbana en Argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab* 1967; 13:133.
12. Hernández, RE, Cardonnet LJ, Libman C and Gagliardino JJ. Prevalence of diabetes and obesity in an urban population in Argentina: *Diabetes Res Clin Practice*

3:277-283,1987

13. Sereday M y cols. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2004; 30: 335-339.

14. http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/contenidos/PDF/11_Diabetes.pdf. Acceso 06/02/07

15. Ruiz M. El futuro de la Diabetes. *Boletín PROAPS-Remediar* 2,9: 1-2, Abril 2004 en <http://www.remедiar.gov.ar/pdf/boletin9.pdf>. Acceso 07/02/07.

16. Gagliardino JJ et al. Diabetes mellitus and hypertension, clinical and epidemiological aspects in the population of La Plata. *Medicina* 1995; 55: 421-430

17. Gagliardino JJ; Hera M; Siri F et al. Evaluation of the quality of care for diabetic patients in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*, Nov. 2001, vol.10, no.5, p.309-317. ISSN 1020-4989..

18. Gagliardino JJ, Olivera EM. Aspecto socioeconómico de la Diabetes Mellitus en Argentina: diagnóstico epidemiológico. *Epidemiología y atención de la salud en la Argentina*. Buenos Aires: OPS, AMA, 1993 (Publicación 35)

19. Gagliardino JJ, Wernkw U, Olivera EM, Assad D, Regueiro F, Diaz R, Pollola J, Paolasso R. Characteristics, clinical course and in-hospital mortality of non-insulin-dependent diabetic and non diabetic patients with acute myocardial infarction in Argentina. *J Diab Comp* 1997, 11:163 171.

20. Gagliardino JJ, Olivera EM. Aspecto socioeconómico de la Diabetes Mellitus en Argentina: diagnóstico epidemiológico. *Epidemiología y atención de la salud en la Argentina*. Buenos Aires: OPS, AMA, 1993 (Publicación 35)

21. Olivera EM, Elbert A, Lercari JM, Assad D, Gagliardino JJ, en representación del Programa de Pacientes Diabéticos en Hemodiálisis (PRODIHEM). Estado actual de los pacientes diabéticos en Hemodiálisis en Buenos Aire, Argentina. *Medicina* 1996, 56:657-65.

22. PRODIABA: Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético. Día D: Frecuencias causas y duración de la internación de los pacientes diabéticos en hospitales públicos de la Provincia de Buenos Aires. *Rev Asoc Latinoam de Diabetes* 1995, 3:79.

23. Roglic G et al. The burden of mortality attributable to Diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28, 9: 2130-2135, 2005

24. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/dia-plan-de-accion-01-06.pdf>. Ultimo acceso 27/08/08.

25. Balossi EM, Hauger Klevence JH. Mortalidad por diabetes mellitus en Argentina. Disponible en <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/??sisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&ssexaction=lnk&exprSear>

ch=61053&indexSearch=ID. Acceso 26/06/07

26. Olivera EM, Puppo C, Gagliardino JJ. Mortalidad y diabetes. Rev Soc Argent de Diabetes 4,2-25,1990. Citado en <http://www.msal.gov.ar/html/site/pdf/pronadia.pdf>. Acceso 27/06/07

27. Gagliardino JJ et al. Evaluación preliminar de la calidad de atención de personas con diabetes en Argentina. Rev Soc Argent Diabetes; 35 (3):121-133, 2001.

28. IDF Diabetes Atlas Third Edition. The economic impact of diabetes. 2006; 5.1: 237.

29. Gagliardino y col. 2002 realizado en base IOMA. Periodo 2001-2002.

30. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation. Disponible en: <http://www.agreertrust.org/index.htm>

31. Etcheberria, A.; Rotaeche, R.; Lekue, I.; Callén, B.; Merino, M.; Villar, M. et al: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_05-3_adaptacion_guia_asma.pdf

32. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE- Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN – Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>

34. Guidelines International Network –GIN-. Disponible en: <http://www.g-i-n.net>

35. Esandi ME; De Luca M; Chapman E; Schapochnik N; Otheguy L; Ortiz Z. Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica (2008). Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. Academia Nacional de Medicina (En prensa).

36. Gutiérrez Ibarluzea I; González Guitián C. ¿Cómo localizar Guías de Práctica Clínica (GPC)? Guías Clínicas 2005; 5 Supl 1 (2): 1 8.

37. Shiffman RN Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, O'Connell R: The Guideline Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak 2005, 5:23. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/5/23>

38. Programa de Mejoramiento del Uso de las GPC en la Argentina- Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. Guía Operativa para la Evaluación de las Recomendaciones Preliminares en función del Contexto (enero, 2008).

39. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. Am J Med 1983;75:771-80.

- 40.** Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in people with NIDDM. *Diabetes Care* 1996b;19:607-12.
- 41.** Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 people with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985;145:849-52.
- 42.** The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and no cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26:688-696. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP y cols. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28:2756-2761. Lawes CM, Parag V, Bennett DA y cols. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27:2836-2842. Levitan EB, Song Y, Ford ES y cols. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:2147-2155. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting Blood Glucose: An Underestimated Risk Factor for Cardiovascular Death. *Diabetes Care* 1999; 22:45-49. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL y cols. The relation of fasting and 2 h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28:2626-2632. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F y cols. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16:212-218. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E y cols. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:835-840.
- 43.** World Health Organization DoNDS, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. 1999, WHO: Geneva.- 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*, 1997. 20: 1183-97.- World Health Organization, Diabetes mellitus. Report of a WHO study group. Technical report series 727. 1985, WHO: Geneva.
- 44.** Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Lau E, Yeung VTF, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998;35:62-7. Koehler C, Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Schaper F, Fuecker K, Hanefeld M. Is the newly suggested fasting plasma glucose cut-off point for the diagnosis of diabetes the right one? *Diabetologia* 1999;42:635-6. Mannucci E, De Bellis A, Cernigoi AM, Tortul C, Rotella CM, Velussi M, Group TDS. Further data on the comparison

between World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1999b;22:1755-6. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:298-305

45. Welborn TA, Reid CM, Marriott G. Australian diabetes screening study: impaired glucose tolerance and noninsulin- dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46(Suppl 1):1-5.

46. Engलगau MM, Thompson TJ, Smith PJ, et al. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care*. 1995;18:463-466. Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, et al. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. *Diabetes Care*. 2001;24:1899-1903.

47. Farrer M, Albers CJ, Neil HAW, Adams PC, Laker MF, Alberti KGMM. Assessing the impact of blood sample type on the estimated prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in epidemiological surveys. *Diabet Med* 1995;12:325-9. Neely RDG, Kiwanuka JB, Hadden DR. Influence of sample type on the interpretation of the oral glucose tolerance test for gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;8:129-34. Simmons D, Williams DRR. Random blood glucose as a screening test for diabetes in a biethnic population. *Diabet Med* 1994;11:830-5.

48. Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucosetolerance. Poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998;21:1686- 90. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371-5. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999a;354:617-21. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999b;42:647-54. Eriksson KF, Lindgarde F. Impaired glucose tolerance in a middle-aged male urban population: a new approach for identifying high-risk cases. *Diabetologia* 1990;33:526-31. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KGMM. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med*

1990a;7:603-10. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Franco LJ, Lunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. *Diabetes Care* 1998;21:1889-92. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvaranga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA. Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-8. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20:1859-62. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Lau E, Yeung VTF, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998;35:62-7. Koehler C, Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Schaper F, Fuecker K, Hanefeld M. Is the newly suggested fasting plasma glucose cut-off point for the diagnosis of diabetes the right one? *Diabetologia* 1999;42:635-6. Mannucci E, De Bellis A, Cernigoi AM, Tortul C, Rotella CM, Velussi M, Group TDS. Further data on the comparison between World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1999b;22:1755-6. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:298-305. Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, Kawamura T, Egusa G, Yamakido M. Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetologia* 1999;42:1168-70. Pomerleau J, McKeigue PM, Chaturvedi N. Relationships of fasting and postload glucose levels to sex and alcohol consumption. Are American Diabetes Association criteria biased against detection of diabetes in women? *Diabetes Care* 1999;22:430-3. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Vijay V. Evaluation of the use of fasting plasma glucose as a new diagnostic criterion for diabetes in Asian Indian population. *Diabetes Care* 1998;21:666-7. Rathmann W, Giani G, Mielck A. Cardiovascular risk factors in newly diagnosed abnormal glucose tolerance: comparison of 1997 ADA and 1985 WHO criteria. *Diabetologia* 1999;42:1268-9. Shaw JE, de Courten M, Boyko EJ, Zimmet PZ. Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. *Diabetes Care* 1999b;22:762-6. Unwin N, Alberti KGMM, Bhopal R, Harland J, Watson W, White M. Comparison of the current WHO and new ADA criteria for the diagnosis

of diabetes mellitus in three ethnic groups in the UK. *Diabet Med* 1998;15:554-7.

Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. A prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-3.

Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998;352:1012-5.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003. 26: 3160-67.

Colman PG, Thomas DW, Zimmet PZ, et al. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. Position statement. Australian Diabetes Society, New Zealand Society for the Study of Diabetes, Royal College of Pathologists of Australasia and Australasian Association of Clinical Biochemists. *N Z Med J*, 1999.112(1086): 139-41.

49. International Diabetes Federation; IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (article on line). www.idf.org. American Diabetes Association Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(Sup. 1):21-524.

Glumer CH, Carstens B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Danish Diabetes Risk Score for targeted Screening. The Inter99 Study *Diabetes Care* 2004; 27:727.

50. Charles A, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population. Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991;40:796-9

Chou P, Li CL, Wu GS, Tsai ST. Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin- Chen, Kinmen. Exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1183-7

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;46:701-10.

Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are the risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 1997;40:62-6.

Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36:553-9.

Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Cardiovascular risk factors prior to the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in persons with impaired glucose tolerance: The Hoorn Study. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1003-9.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.

Diabetes Care 1997;20:537-44. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Stroke 1998;29:1329-32. Ramachandran A, Snehalatha C, Naik RA, Mohan V, Shobana R, Viswanathan M. Significance of impaired glucose tolerance in an Asian Indian population: a follow-up study. Diabetes Res Clin Pract 1986;2:173-8. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. N Engl J Med 1988;319:1500-6. Schranz AG. Abnormal glucose tolerance in the Maltese. A population-based longitudinal study of the natural history of NIDDM and IGT in Malta. Diabetes Res Clin Pract 1989;7:7-16 Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KGMM. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? Diabetes Care 1999a;22:399-402. Stengard JH, Pekkanen J, Tuomilehto J, Kivinen P, Kaarsalo E, Tamminen M, Nissinen A, Karvonen MJ. Changes in glucose tolerance among elderly Finnish men during a five-year follow-up: The Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Diabetes Metabolism 1993;19:121-9. Swai ABM, Harrison K, Chuwa LM, Makene W, McLarty D, Alberti KGMM. Screening for diabetes: does measurement of serum fructosamine help? Diabet Med 1988;5:648-52. Tukuitonga CF. Progress of impaired glucose tolerance to diabetes mellitus among Niueans. N Engl J Med 1990;103:351-3. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. A prospective analysis. Diabetes Care 1999;22:1490-3.

51. FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1997;145:614-9. Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST. Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normotensive aging study. Am J Epidemiol 1992;136:1474-86. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994;17:961 Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol 1990;132:501-13. Everhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 1992;41:235-40. Feskens EJM, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. Am J Epidemiol 1989;130:1101-8. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes inci-

dence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-22

Gurwitz JH, Field TS, Glynn RJ, Manson JE, Avorn J, Taylor JO, Hennekens CH. Risk factors for non-insulin dependent diabetes mellitus requiring treatment in the elderly. *JAS* 1994;42:1235-40.

Hanson RL, Narayan KVM, McCance DR, Pettitt DJ, Jacobsson LTH, Bennett PH, Knowler C. Rate of weight gain, weight fluctuation, and incidence of NIDDM. *Diabetes* 1995;44:261-6.

Holbrook TL, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sex-specific vs unisex body mass indices as predictors of noninsulin dependent diabetes mellitus in older adults. *Int J Obes* 1990;14:803-7.

Modan M, Karasik A, Halkin H, Fuchs Z, Lusky A, Shitrit A, Modan B. Effect of past and concurrent body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 (non-insulindependent) diabetes and on insulin response. The Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetologia* 1986;29:82-9.

Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12 -year follow-up of the Finnmark study. *Am J Epidemiol* 1998;147:49-58.

Perry JJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;310:560-4.

Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Muto T, Kondo T, Nakamura K, Yoshizawa N. Association between duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Sotetsu Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:256-60.

Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997;314:1311- 7.

Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:1331-9.

Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H, Evans JG, Clark F, Tunbridge F, Young ET. The incidence of diabetes mellitus in an English community: a 20 year follow-up of the Wickham Survey. *Diabet Med* 1996;13:741-7.

52. Feskens EJM, Tuomilehto J, Stengard JH, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinaemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1995;38:839-47

Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese Men. The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999;22:1683-7.

Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl*

J Med 1991;325:147-52. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M, Haffner SM. Increased risk of non-insulindependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. J Hypertens 1994;12:1425-32. Sugimori H, Miyakawa M, Yoshida K, Izuno T, Takahashi E, Tanaka C, Nakamura K, Shigeaki H. Health risk assessment for diabetes mellitus based on longitudinal analysis of MHTS database. J Med Syst 1998;22:27-32. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H, Evans JG, Clark F, Tunbridge F, Young ET. The incidence of diabetes mellitus in an English community: a 20 year follow-up of the Wickham Survey. Diabet Med 1996;13:741-7.

53. Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D. Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. Diabetes Care 1993;16:1231-5. Damm PD, Molsted-Pedersen LMP, Kuhl CK. High incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus (Abstract). Diabetologia 1989;32:479A. Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C. Increased molar proinsulin-to-insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance. Diabetes Care 1996;19:17-21. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 1991;5:461-83. McGuire V, Rauh MJ, Mueller BA, Hickock D. The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. Paediatr Perinat Epidemiol 1996;10:64-72. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1993;16:1598-602 O'Sullivan JB. The Boston Gestational Diabetes Studies: review and perspectives. In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM eds. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Springer-Verlag, London. 1989;287-94 Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load. Diabetes 1991;40:136-41. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. Lancet 1996;347:227-30. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. Diabetes Care 1997;20:943-7.

54. Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D. Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. Diabetes Care 1993;16:1231-5. Damm PD, Molsted-Pedersen

LMP, Kuhl CK. High incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus (Abstract). *Diabetologia* 1989;32:479A. Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C. Increased molar proinsulin-to-insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:17-21. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1991;5:461-83. McGuire V, Rauh MJ, Mueller BA, Hickock D. The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10:64-72. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1598-602 O'Sullivan JB. The Boston Gestational Diabetes Studies: review and perspectives. In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Springer-Verlag, London. 1989;287-94 Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes* 1991;40:136-41. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-30. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care* 1997;20:943-7.

55. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999;22:696-9. Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. *Diabetes Care* 1991;14:989-93. Chang C, Wu J, Lu F, Lee H, Yang Y, Wen M. Fasting plasma glucose in screening for diabetes in the Taiwanese population. *Diabetes Care* 1998;21:1856-60. Cockram CS, Lau JTF, Chan AYW, Woo J, Swaminathan R. Assessment of glucose tolerance test criteria for diagnosis of diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 1992;15:988-90. de Vegt F, Decker JM, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance. Poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998;21:1686-90. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999b;42:647-54. Diamond TH, Meerkink M. Problems with new criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Med J*

Aust 1999;171:108. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Franco LJ, lunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. *Diabetes Care* 1998;21:1889-92. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvaranga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA. Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-8. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20:1859-62. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Cockram CS. Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998;21:2094-7. Larson H, Ahren B, Lindgarde F, Berglund G. Fasting blood glucose in determining the prevalence of diabetes in a large, homogeneous population of Caucasian middle-aged women. *J Intern Med* 1995;237:537-41. Modan M, Harris MI. Fasting plasma glucose in screening for NIDDM in the U.S. and Israel. *Diabetes Care* 1994;17:436-9. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Viswanathan M. Fasting plasma glucose in the diagnosis of diabetes mellitus: a study from Southern India. *Diabet Med* 1993;10:811-3. Shaw JE, de Courten M, Boyko EJ, Zimmet PZ. Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. *Diabetes Care* 1999b;22:762-6. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998;352:1012-5. Wiener K. Fasting plasma glucose as a diagnostic indicator of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1995;238:199-208. Wiener K, Roberts NB. The relative merits of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects. *Diabet Med* 1998;15:558-63

56. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, et al., Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*, 2003. 52(5): 1098-103. Dixon JB, Dixon AF, and O'Brien PE, Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Homeostatic Model Assessment*. *Diabet Med*, 2003. 20(2): 127-34. Castagneto M, De Gaetano A, Mingrone G, et al., Normalization of insulin sensitivity in the obese patient after stable weight reduction with biliopancreatic diversion. *Obes Surg*, 1994.4(2): 161-168. Guichard-Rode S, Charrie A, Penet D, et al., Massive weight loss does not

restore normal insulin secretory pulses in obese patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 1997. 23(6): 506-10. Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, et al., Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998. 21(5): 695-700 Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al., A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*, 2003. 348(21):2074-81. Huber-Buchholz MM, Carey DG, and Norman RJ, Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(4): 1470-4. Holte J, Bergh T, Berne C, et al., Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(9): 2586-93. Laaksonen DE, Nuutinen J, Lahtinen T, et al., Changes in abdominal subcutaneous fat water content with rapid weight loss and long-term weight maintenance in abdominally obese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. 27(6): 677-83. Wing RR, Blair E, Marcus M, et al., Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med*, 1994. 97(4): 354-62. Brown SA, Upchurch S, Anding R, et al., Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996. 19(6): 613-24. 186. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, et al., Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care*, 1998. 21(3): 350-9. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, et al., The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002. 162(21): 2428-35. No authors listed, UK Prospective Diabetes Study 7, Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism*, 1990.39(9): 905-12. Maggio CA and Pi-Sunyer FX, The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1997. 20(11): 1744- 66.193. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, et al., Relative effects of calorie restriction and weight loss in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 77(5): 1287-93. Christiansen MP, Linfoot PA, Neese RA, et al., Effect of dietary energy restriction on glucose production and substrate utilization in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2000. 49(10): 1691-9. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J Intervenciones no farmacológicas para la pérdida de peso a largo plazo en adultos con prediabetes (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Dispo-

nible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

57. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalaninen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi, S, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uustipa, M. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-50 Chou P, Li CL, Wu GS, Tsai ST. Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin-Chen, Kinmen. Exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1183-7. Everhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992;41:235-40. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diet and exercise dramatically delay Type 2 diabetes: diabetes medication metformin also effective. August 2001; <http://www.niddk.nih.gov> Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Muto T, Kondo T, Nakamura K, Yoshizawa N. Association between duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Sotetsu Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:256-60. Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Wakabayashi K, Umeda T, Honjo S, Todoroki I, Tanaka H, Muto T, Sakurai M, Nakamura K. Relationship between weight change in young adulthood and the risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:978-82.

58. Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body-fat distribution. *Diabetes* 1990;39:283-8. Haffner SM, Mitchell BD, Hazuda HP, Stern MP. Greater influence of central distribution of adipose tissue on incidence of non-insulin dependent diabetes in women than men. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1312-17. Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, Alberti KGMM, Gareeboo H, Tuomilehto J, Zimmet PZ. Abdominal fat distribution and insulin levels only partially explain adverse cardiovascular risk profile in Asian Indians. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:263-70 Okosun IS, Cooper RS, Rotimi CN, Osotimehin B, Forrester T. Association of waist circumference with risk of hypertension and type 2 diabetes in Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Diabetes Care* 1998;21:1836-42. Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, Paik HY, Park YS, Yang BG. Risk factors for the development of NIDDM in Yonchon country, Korea. *Diabetes Care* 1997;20:1842-6. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans - A 7 year prospective study. *Obes Res* 1997;5:16-23

59. Calfas KJ, Zabinski MF, and Rupp J, Practical nutrition assessment in primary

care settings: a review. *Am J Prev Med*, 2000. 18(4): 289-99.

60. Hu F, Sigal R, Rich-Edwards J, et al., Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 1999. 282(15): 1433-9.

61. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001. 344(18): 1343-1350. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346(6): 393-403.

62. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*

63. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diet and exercise dramatically delay Type 2 diabetes: diabetes medication metformin also effective. August 2001; <http://www.niddk.nih.gov> Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalanen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi, S, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa, M. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-50 Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventative Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-6.

64. Calle-Pascual AL, Gomez V, Leon E, et al., Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabetes Metab*, 1988. 14(5): 629-33. Tshlias EB, Gibbs AL, McBurney MI, et al., Comparison of high- and low-glycemic-index breakfast cereals with monounsaturated fat in the long-term dietary management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(2): 439-49. Brynes AE, Mark Edwards C, Ghatei MA, et al., A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *Br J Nutr*, 2003. 89(2): 207-18. Brand-Miller J, Foster-Powell K, and Holt S, *The New Glucose Revolution Complete Guide to GI Values*. 2003, Hodder Headline Australia: Sydney O'Dea K, Traianedes K, Ireland P, et al., The effects of diet differing in fat, carbohydrate, and fiber on carbohydrate and lipid metabolism in type II diabetes. *J Am Diet Assoc*, 1989. 89(8):1076-86 Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, et al., Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes.

Diabetologia, 1984. 26(2): 116-21. Frost G, Leeds A, Trew G, et al., Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycemic diet. *Metabolism*, 1998. 47(10): 1245-51. Howard BV, Abbott WG, and Swinburn BA, Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for saturated fat in individuals with obesity and NIDDM. *Diabetes Care*, 1991. 14(9): 786-95. Garg A, Bantle JP, Henry RR, et al., Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*, 1994. 271(18): 1421-8. Lousley SE, Jones DB, Slaughter P, et al., High carbohydrate-high fibre diets in poorly controlled diabetes. *Diabet Med*, 1984. 1(1): 21-5. Storm H, Thomsen C, Pedersen E, et al., Comparison of a carbohydrate-rich diet and diets rich in stearic or palmitic acid in NIDDM patients. Effects on lipids, glycemic control, and diurnal blood pressure. *Diabetes Care*, 1997;20(12): 1807-13. Abbott WG, Boyce VL, Grundy SM, et al., Effects of replacing saturated fat with complex carbohydrate in diets of subjects with NIDDM. *Diabetes Care*, 1989. 12(2): 102-7. Heine RJ, Mulder C, Popp-Snijders C, et al., Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulindependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 1989. 49(3): 448-56. Vessby B, Karlstrom B, Boberg M, et al., Polyunsaturated fatty acids may impair blood glucose control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 1992. 9(2): 126-33. Farmer A, Montori V, Dinneen S, et al., Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(3): CD003205. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al., Fish oil and glycemic control in diabetes. A metaanalysis. *Diabetes Care*, 1998. 21(4):494-500. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al., Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2003. 77(5): 1146-55

65. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diet and exercise dramatically delay Type 2 diabetes: diabetes medication metformin also effective. August 2001; <http://www.niddk.nih.gov> Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-50 Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventative Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-6. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet

- and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee WP, Trigo E, Nader I, Bergener EA, Palmer JP, Peters RK. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and Type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 1998;47:302-10.
- 66.** Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism* 1997;46(Suppl 1):50-5. Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes* 1997;21:715-37. Toubro S, Astrup A. Randomised comparison of diets for maintaining obese subjects' weight after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *BMJ* 1997;314:29-34. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 1997;21:941-7.
- 67.** Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J Intervenciones no farmacológicas para la pérdida de peso a largo plazo en adultos con prediabetes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 68.** Berlin JA and Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*, 1990. 132(4): 612-28.
- 69.** Joliffe J, Rees K, Taylor RH, et al. Exercise based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1 2001. Update Software: Oxford.
- 70.** Sesso H, Paffenbarger R, and Lee I. Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*, 2000. 102(9): 975-80.
- 71.** Cox K, Burke V, Morton A, et al. Long-term effects of exercise on blood pressure and lipids in healthy women aged 40-65 years: The Sedentary Women Exercise Adherence Trial (SWEAT). *J Hypertens*, 2001. 19(10): 1733-43. RCT
- 72.** Miller WC, Koceja DM, and Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997. 21(10): 941-7.
- 73.** Cox K, Burke V, Morton A, et al. Long-term effects of exercise on blood pressure and lipids in healthy women aged 40-65 years: The Sedentary Women

Exercise Adherence Trial (SWEAT). *J Hypertens*, 2001. 19(10): 1733-43.

74. Kukkonen-Harjula K, Laukkanen R, Vuori I, et al. Effects of walking training on health related fitness in healthy middle-aged adults--a randomized controlled study. *Scand J Med Sci Sports*, 1998. 8(4): 236-42.

75. Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, et al. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism*, 1999. 48(8): 984-8.

76. Halbert J, Silagy C, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens*, 1997. 11(10): 641-649.

77. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Ann Intern Med*, 2002. 136(7): 493-503.

78. Kelley G and Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a metaanalytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(5): M298-303. *N Engl J Med*, 1993. 329(23): 1677-83.

79. Fagard R, Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. 33(Suppl 6): S484-92.

80. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith D. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002;19:580-8.

81. Davis TM, Millns H, I.M. S, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in Type 2 Diabetes Mellitus: UK Prospective Diabetes Study 29. *Arch Intern Med* 1999;159:1097-103.

82. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12; 286(10):1218-27.

83. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.

84. Kelley GA. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*. 2007 September ; 121(9): 643- 655.

85. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S495-501.

86. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A metaanalysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503

87. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus (Co-

- chrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.
- 88.** Organización Mundial de la Salud. Actividad física: ¿Cuánto se necesita? Disponible en: <http://www.ops-oms.org/Spanish/HPP/HPN/whd2002-factsheet2.pdf> (último acceso: mayo 2008)
- 89.** Training effects of long versus short bouts of exercise in healthy subjects: *Am J Cardiol.* 1990 Apr 15;65(15):1010-3.
- 90.** Mittleman MA, Maclure H, and Toftler GH. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med*, 1993. 329(23): 1677-83.
- 91.** Albert C, Mittleman MA, Chae C, et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*, 2000. 343(19): 1355-61.
- 92.** Brown SA, Upchurch S, Anding R, et al. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996. 19(6): 613-24. 6(Suppl 2): 51S-209S.
- 93.** Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Art. No.: CD004097. DOI: 10.1002/14651858.CD004097.pub3. Date of last substantive update: February 2004
- 94.** L Nield, HJ Moore, L Hooper, JK Cruickshank, A Vyas, V Whittaker, CD Summerbell. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004097. DOI: 10.1002/14651858.CD004097.pub4.
- 95.** Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Intervenciones no farmacológicas para la pérdida de peso a largo plazo en adultos con prediabetes (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. 2005
- 96.** Niemi MK, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Salmela PI. Long-term effects of guar gum and microcrystalline cellulose on glycaemic control and serum lipids in Type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:427-9.
- 97.** Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F, Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of plantago psyllium in Type II diabetes. *J Diabetes Complications* 1998;12:273-8
- 98.** Anderson JW, Allgood LD, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with Type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *Am J Clin Nutr* 1999;70:466-73
- 99.** Wolever TM, Tsihlias EB, McBurney MI, Le NA. Long-term effect of reduced carbohydrate or increased fiber intake on LDL particle size and HDL composition in

subjects with type 2 diabetes. *Nutr Res* 2003;23:15-26.

100.Lerman-Garber I, Ichazo-Cerro S, Zamora- Gonzalez J, et al., Effect of a high monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17(4):311-5.

101.Garg A, Bonanome A, Grundy SM, et al.,Comparison of a high-carbohydrate diet with a highmonounsaturated- fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319(13): 829-34.

102.Garg A, Grundy SM, and Unger RH, Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 41(10): 1278-85.

103.Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, et al., A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in noninsulin- dependent diabetic patients *Metabolism*, 1992. 41(12): 1373-8.

104.Parillo M, Giacco R, Ciardullo AV, et al., Does a high-carbohydrate diet have different effects in NIDDM patients treated with diet alone or hypoglycemic drugs? *Diabetes Care*, 1996. 19(5): 498-500.

105.Rivellese AA, Giacco R, Genovese S, et al., Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 1990. 13(4): 446-8.

106.Chen YD, Coulston AM, Zhou MY, et al., Why do low-fat high-carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM? *Diabetes Care*, 1995. 18(1): 10-6.

107.Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, et al. Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 1993. 16(12): 1565-71.

108.Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis.*Am J Clin Nutr* 1998;67(Suppl 1):577-82.

109.Heine RJ, Mulder C, Popp-Snijders C, van der Meer J, van der Veen EA. Linoleic-acidenriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1989;49:448-56.

110.Parfitt VJ, Desomeaux K, Bolton CH, Hartog M. Effects of high monounsaturated and polyunsaturated fat diets on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1994;11:85-91

111.Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids: effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes*

Care 1997;20:881-7.

112.Farmer A, Montori V, Dinneen S, et al., Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(3): CD003205.

113.Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1407-15.

114.Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al., Fish oil and glycemic control in diabetes. A metaanalysis. *Diabetes Care*, 1998. 21(4): 494-500.

115.Foster-Powell K, Holt SH, and Brand-Miller JC, International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(1): 5-56.

116.Wolever TM and Mehling C, Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr*, 2003. 77(3): 612-21.

117.Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penfornis A, et al. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet Med*, 1992. 9(5): 444-50.

118.Calle-Pascual AL, Gomez V, Leon E, et al. Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabetes Metab*, 1988. 14(5): 629-33.

119.Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, et al., Low glycemic- index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(2): 248-54.

120.Luscombe ND, Noakes M, and Clifton PM, Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(6): 473-8.

121.Frost G, Wilding J, and Beecham J, Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11(4): 397- 401.

122.Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, et al. Benefi cial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1992; 9(5): 451- 8.

123.Slabber M, Barnard HC, Kuyl JM, et al., Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(1): 48-53.

124.Frost G, Leeds A, Trew G, et al., Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycemic diet. *Metabolism* 1998; 47(10): 1245-51.

125.Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, et al. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in

type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 10-8.

126.Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, et al., Low glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14(2): 95-101.

127.Tsihlias EB, Gibbs AL, McBurney MI, et al. Comparison of high- and low-glycemic-index breakfast cereals with monounsaturated fat in the long-term dietary management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 439- 49.

128.Brynes AE, Mark Edwards C, Ghatei MA, et al., A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, nonesterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *Br J Nutr* 2003; 89(2): 207-18.

129.Frost G, Wilding J, Beecham J. Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994;11:397-401

130.Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. The effect of high- and low-glycaemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in Type 2 diabetic subjects with varying glycaemic control. *J Am Coll Nutr* 2002;21:120-7.

131.Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, et al., Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): 1277-94.

132.Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, et al., Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 148-55.

133.Wolever TM and Bolognesi C, Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects. *J Nutr*, 1996;126(11): 2798-806.

134.Wolever TM and Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003.; 77(3): 612-21.

135.Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA, D'Agostino Jr RB, Haffner SM. Association between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000;23:1630-6.

136.Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: metaanalysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.

137.Rasmussen BM, Christiansen C, Rasmussen OW, et al., Alcohol and postexercise metabolic responses in type 2 diabetes. *Metabolism* 1999; 48: 597-602.

6435-6515.

138.Alam S and Johnson AG, A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999;13(6): 367-74.

139.Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365): 628.

140.Graudal NA, Galloe AM, and Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279(17): 1383-91

141.He FJ and MacGregor GA, Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16(11): 761-70.

142.Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al., Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275(20): 1590-7.

143.Cutler JA, Follmann D, and Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2 Suppl): 643S-651S.

144.Law MR, Frost CD, and Wald NJ, By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ* 1991; 302(6780): 819-24.

145.Calfas KJ, Zabinski MF, and Rupp J. Practical nutrition assessment in primary care settings: a review. *Am J Prev Med* 2000; 18(4): 289-99.

146.Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2003 May- Jun;29(3):488-501. PMID: 12854339

147.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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53. 72-5.

148. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). IX: Relationships of urinary albumin and Nacetylglucosaminidase to glycaemia and hypertension at diagnosis of type 2 (noninsulindependent) diabetes mellitus and after 3 months diet therapy. *Diabetologia* 1993; 36(9): 835-42.

149.Gaede P, Beck M, Vedel P, et al., Limited impact of lifestyle education in patients with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: results from a randomized intervention study. *Diabet Med* 2001; 18(2): 104-8.

- 150.** Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al., Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 383-93. 121
- 151.** Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.
- 152.** Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JThM van, Assendelft WJJ. Intervenciones para mejorar el tratamiento de la diabetes mellitus en el ámbito de la atención primaria, pacientes ambulatorios y la comunidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 153.** 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*, 1998. 352(9131): 837-53.
- 154.** No authors listed. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial [published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1998 Nov;116(11):1469]. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(7): 874-86.
- 155.** Wang PH, Lau J, and Chalmers TC, Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*, 1993. 341(8856): 1306-9.
- 156.** Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al., Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000. 23 (Suppl. 2): B21- B29.
- 157.** No authors listed, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): 977-86.
- 158.** Klein R, Klein BE, and Moss SE, Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*, 1984. 91: 1- 9.
- 159.** Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102: 520-6.
- 160.** No authors listed, The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol*, 1995. 113(1): 36-51.
- 161.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Tight blood pressure control

and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:

UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317:703-13.

162. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000. 321: 405-12.

163. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321: 412-9.

164. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998. 352: 854-65.

165. Levin SR, Coburn JW, Abraira C, et al., Effect of intensive glycaemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000. 23:1478-85

166. No authors listed. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1996. 19: 195-203.

167. No authors listed. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1125-36.

168. Bougneres PF, Landais P, Mairesse AM, et al., Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993; 16: 94-102.

169. Mayou R, Bryant B, and Turner R, Quality of life in non-insulin-dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. *J Psychosom Res* 1990; 34(1): 1-11.

170. Bolen S; Feldman L; Vassy J; Wilson L; Yeh HC; Marinopoulos S; Wiley C; Selvin E; Wilson R; Bass EB; Brancati F. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-399.

171. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al., Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 1999. 281: 2005-12. 132

172. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87- 91.

173. Johansen K, Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999. 22(1): 33-7.

- 174.** Campbell IW and Howlett HCS, Worldwide experience of metformin as an effective glucoselowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995, 11 (suppl 1): S57-S62.
- 175.** Melchior WR and Jaber LA, Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 1996. 30(2):158-64.
- 176.** Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.
- 177.** Jones GC, Macklin JP, and Alexander WD, Contraindications to the use of metformin. *BMJ*, 2003. 326:4-5.
- 178.** Aguilar C, Reza A, Garcia JE, et al., Biguanide related lactic acidosis: incidence and risk factors. *Archives of Medical Research*, 1992.23: 19-24.
- 179.** Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 180.** Campbell RK, Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 1998. 32: 1044-52.
- 181.** Harrower A, Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985; 9: 676-80.
- 182.** Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, et al., Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): A double blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28:419-25.
- 183.** Dills DG, and Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):426-9.
- 184.** Testa M and Simonson D, Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280: 1490-6.
- 185.** Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, et al., Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-7.
- 186.** Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al., A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998. 21: 1897-1903.

- 187.** Landgraf R, Bilo HJG, and Muller PG, A comparison of repaglinide and gli-benclamide in the treatment of type 2 diabetes patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 165-71
- 188.** Marbury T, Huang W-C, Strange P, et al., Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-66
- 189.** Wolffenbuttel BHR, Landgraf R, and Group obotDaGRS, A 1-year multicenter randomize double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. 22: 463-7.
- 190.** Harrower A and Wong C, Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonyureas. *Diabetes Res*, 1990. 13: 19-21.
- 191.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years (UKPDS 13). *BMJ*, 1995. 310: 83-8
- 192.** Campbell LK, White JR, and Campbell RK, Acarbose: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 1996. 30: 1255-62.
- 193.** Lindstrom J, Tuomilehto J, Spengler M, et al., Acarbose treatment does not change the habitual diet of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2000. 17: 20-5.
- 194.** Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, et al., The effectiveness, safety and epidemiology of the use of acarbose in the treatment of patients with type II diabetes mellitus. A model of medicinebased evidence. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999. 55: 239-49.
- 195.** Scott R, Lintott CJ, Zimmet P, et al., Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulinresistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*, 1999. 43: 179-85.
- 196.** Chan JCN, Chan KW, Ho LLT, et al. An Asian multicenter clinical trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998; 21:1058-61
- 197.** Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Upda
- 198.** McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, et al., Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: Blood glucose management. 2001, SchARR, University of Sheffield: Sheffield.
- 199.** Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone

for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.

200. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14; 356(24):2457-71. Epub 2007 May 21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):100. PMID: 17517853

201. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3): CD006063. Review. PMID: 17636824

202. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457-71. Epub 2007 May 21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):100. PMID: 17517853

203. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.

204. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1180-8. PMID: 17848652

205. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2000 Nov;17(11):755-61. PMID: 11131099

206. Nathan DM, McKittrick C, Larkin M, Schaffran R, Singer DE. Glycemic control in diabetes mellitus: have changes in therapy made a difference?. *Am J Med* 1996;100(2):157-63.

207. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Ferrara A, Liu J et al. Selfmonitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *The American Journal of Medicine* 2001;111(1):1-9.

208. ADA 1998, American Diabetes Association. Test of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:S69-71.

209. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Up – 2005

210. Vinik AI, Colwell JA. Effects of gemfibrozil on triglycerides levels in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:37-44.(ECA)

- 211.**DAIS Investigators. Effects of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10. (ECA).
- 212.** Field Study Investigators. Personal Communication. 2001 (ECA)
- 213.**Rubins HB, Robins SJ, and Collins D, Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. The Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341: 410- 18.
- 214.**Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm. Último acceso: 17/05/08
- 215.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 highrisk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9326): 7-22.
- 216.**Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998. 339(19): 1349-57.
- 217.** Scandinavian Simvastatin Survival Group (4S), Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): 1383-89.
- 218.** Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 361(9364): 1149-58.
- 219.**Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al.,Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*, 1998. 81(5): 582-7.
- 220.** Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycaemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21:494-500.
- 221.** Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1407-15.
- 222.** The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia: the DALI study: a double-blind, randomized, placebo controlled

trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001;24:1335-41.

223. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Thomason MJ, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Fuller JH, Julier K, Mackness MI, Neil HA; CARDS Investigators. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins and NMR spectroscopy defined lipoprotein subclasses in Type 2 diabetic patients with ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 2003;167:243-55.

224. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20

225. Schweitzer M, Tessier D, Vlahos WD, Leiter L, Collet JP, McQueen MJ, Harvey L, Alaupovic P. A comparison of pravastatin and gemfibrozil in the treatment of dyslipoproteinaemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2002;162:201-10.

226. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.

227. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycaemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT Study: A randomised trial. *JAMA* 2000;284:1263-70.

228. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidaemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994b;121:416-22.

229. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronised fenofibrate alone and in combination in Type 2 diabetes with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Care* 2002a;25:1198-202.

230. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. Antihypertensive therapy for preventing cardiovascular complications in people with diabetes mellitus. In: *The Cochrane Library* 2000;2:Oxford, Update Software.

231. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002a;360:7-22

232. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a

randomised placebocontrolledtrial. *Lancet* 2003;361:2005-16.

233. UKPDS 37. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1125-36.

234. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in people with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno Type 2 Randomised Study. *Lancet* 1999;353:617-22.

235. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;317:703-13.

236. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003;348:383-93.(ECA)

237. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321: 412-9.

238. 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

239. No authors listed, Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*, 1995. 47(6): 1703- 1720.

240. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various groups of people. *Br Med J* 1994;308:81-106. (RS)

241. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. *BMJ* 2000;321:1183-87 (MA)

242. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *Br Med J* 1998;316:1303-9. (RS)

243. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72. (RS)

244. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of rando-

mised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. (RS)

245. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al., Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from metaanalysis of randomised trials. *Heart*, 2001. 85(3): 265-71.

246. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, and de Abajo FJ, Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52(5): 563-71.

247. Silagy C, Mant D, Fowler G, et al., Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1 2002. Update Software: Oxford. (RS)

248. Hughes J, Stead L, and Lancaster T, Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1 2002. Update Software: Oxford. (RS)

249. Guía Nacional de Tratamiento de la adicción al tabaco - Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Disponible en: http://www.msal.gov.ar/hm/site_tabaco/pdf/TRATO_ADICCION_TABACO.pdf. Ultimo acceso: 17/05/08

250. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999;340:685-91.

251. Silagy C, Lancaster T, Stead L et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software

252. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Shortterm reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.

253. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of intervention to prevent cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2001;111:633-42.

254. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277: 739-45.

255. Staessen JA Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a metaanalysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.

256. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini

C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54

257. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (Suppl 9):39-45.

258. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.

259. HOPE study investigators, Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000. 355(9200): 253-9.

260. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000. 342(3): 145-53.

261. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44. (Est coh)

262. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62. (Est coh)

263. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74. (Est coh)

264. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8. (Est coh)

265. Curb JD, Pressel S, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J, for The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92. (ECA)

266. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ,

Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84. (ECA)

267. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001;19:511-9. (ECA)

268. PROGRESS. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41. (ECA)

269. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62. (ECA)

270. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive Type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97. (ECA)

271. UK Prospective Diabetes Study Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317(7160): 703-713.

272. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. 351(9118): 1755- 1762.

273. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321: 412-9.

274. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 1;138(7):593-602. Review. PMID: 12667032

275. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356: 1955-64.

276. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:613-24.

- 277.** Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl 2):643-51.
- 278.** Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S495-501.
- 279.** National Health & Medical Research Council. Australian Alcohol Guidelines: Health risks and benefits. Canberra 2001.
- 280.** Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999a;353:611-6.
- 281.** The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycaemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for Type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542-51.
- 282.** UKPDS 40. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with Type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;317:720-6.
- 283.** Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without Diabetes Mellitus
- 284.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002. 288(23): 2981-97.
- 285.** Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al., Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*, 2003.289(19): 2534-44.
- 286.** Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002. 359(9311): 995-1003.
- 287.** No authors listed. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial [published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1998 Nov;116(11):1469]. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(7): 874-86.
- 288.** RS: Wang PH, Lau J, and Chalmers TC, Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993. 341(8856): 1306-9.

- 289.** Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al., Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000. 23 (Suppl. 2): B21- B29.
- 290.** 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Lancet*, 1998. 352(9131): 837-53.
- 291.** No authors listed. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993; 329(14): 977-86.
- 292.** Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
- 293.** Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
- 294.** Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152:27-38
- 295.** Donnan PT, Boyle DIR, Hunter BK, MacDonald TM, Newton RW, Morris AD. Prognosis following first acute myocardial infarction in Type 2 diabetes: a comparative population study. *Diabet Med* 2002;19:448-55.
- 296.** Alter M, Sobel E, McCoy RL, Francis ME, Davanipour Z, Shofer F, Levitt LP, Meehan EF. Stroke in the Lehigh Valley: risk factors for recurrent stroke. *Neurology* 1987;37:503-507.
- 297.** Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in people with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Eng J Med* 1998;339:1415-25.
- 298.** Hier DB, Foulkes MA, Swiointoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22:155-61.
- 299.** Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75:771-80.
- 300.** Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in people with NIDDM. *Diabetes Care* 1996b;19:607-12.

- 301.** Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 people with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985;145:849-52.
- 302.** No authors listed, Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial [published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1998 Nov;116(11):1469]. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(7): 874-86.
- 303.** No authors listed, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): 977-86.
- 304.** Klein R, Klein BE, and Moss SE, Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*, 1984.91: 1- 9.
- 305.** Klein R, Klein BE, Moss SE, et al., The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102: 520-6.
- 306.** No authors listed, The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(1): 36-51.
- 307.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317: 703-13.
- 308.** RS: Wang PH, Lau J, and Chalmers TC, Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*, 1993. 341(8856): 1306-9.
- 309.** No authors listed, Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial [published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1998 Nov;116(11):1469].*Arch Ophthalmol*, 1998. 116(7): 874-86.
- 310.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317: 703-13.
- 311.** RS: Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al., Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med*, 2000. 17: 495-506.
- 312.** RS: Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al., Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med*, 2000. 17: 495-506.
- 313.** Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al., Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*, 1989. 96: 746-50.

314. Leese GP, Tesfaye S, Dengler-Harles M, et al. Screening for diabetic eye disease by optometrists using slit lamps. *J Royal Coll Phys*, 1997. 31: 65-9.

315. RS: Wang PH, Lau J, and Chalmers TC, Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*, 1993. 341(8856): 1306-9.

316. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. 352(9131): 837-53.

317. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317: 703-13.

318. RS: Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al., Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med*, 2000. 17: 495-506.

319. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321: 412-9.

320. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317: 703-13.

321. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators, Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000. 355: 253-9.

322. Hovind P, Rossing P, Tamow L, et al., Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2001. 59: 702-9.

323. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001. 345: 870-8.

324. GFM Strippoli, C Bonifati, M Craig, SD Navaneethan, JC Craig. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.

325. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321: 405-12.

- 326.** Abbott CA, Carrington AL, Ache H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ERE, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJM. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patients cohort. *Diabet Med* 2002;19:377-84.
- 327.** Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1036-42.
- 328.** Mayfield J, Reiber GE, Nelson RG, Greene T. Do foot examinations reduce the risk of diabetic amputation? *J Fam Pract* 2000;49:499-504.
- 329.** Abbott CA, Carrington AL, Ache H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ERE, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJM. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patients cohort. *Diabet Med* 2002;19:377-84.
- 330.** McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia. A critical review. *Arch Intern Med* 1998;158:1357-64.
- 331.** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diabetic Foot Disease. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Edinburgh: 1997.
- 332.** Veterans Health Administration. Clinical guidelines for management of patients with diabetes mellitus. In: Department of Veterans Affairs, Washington DC:1997.
- 333.** Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, et al., Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulindependent diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 36-41.
- 334.** Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, et al., Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care* 1987;10: 263-72.
- 335.** Malone JM, Snyder M, Anderson G, et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989. 158: 520-3.
- 336.** Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, et al., Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1833-7.
- 337.** Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, et al., Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: A prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1428-31.
- 338.** Mason J, O'Keeffe C, McIntosh A, Hutchinson A, Booth A, Young RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention.

Diabet Med 1999;16:801-12.

339. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software

340. RS: Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in Type 2 diabetes. Arch Intern Med 1998;158:134-40.

341. RS: Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in Type 2 diabetes. Arch Intern Med 1998;158:134-40.

342. Abbott CA, Carrington AL, Ache H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ERE, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJM. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patients cohort. Diabet Med 2002;19:377-84.

343. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1997;20:1162-7.

344. RS: Mason J, O’Keeffe C, McIntosh A, Hutchinson A, Booth A, Young RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med 1999;16:801- 12.

345. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, et al., Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. Q J Med, 1986. 232: 763-71.

346. Colagiuri S, Marsden LL, Naidu V, et al., The use of orthotic devices to correct plantar callus in people with diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 1995. 28: 29-34

347. Conte MS, Belkin M, Upchurch GR, et al., Impact of increasing comorbidity on infrainguinal reconstruction: a 20-year perspective. Ann Surg, 2001. 233: 445-52.

348. LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB, et al., Trends in the care of the diabetic foot. Expanded role of arterial reconstruction. Arch Surg, 1992. 127: 617-21.

349. Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, Pieber TR. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. Diabetes Care 2003;26:1691-5.

350. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania. A prospective study. Diabetes Care 1999;22:1428-31.

351. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Art. No.: CD001488. DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub2. Date of last substantive update: August 20. 2001

