



**Sociedad Peruana  
de Endocrinología**

**CONSEJO DIRECTIVO  
2011 - 2012**

**Presidente**

Segundo Seclén Santisteban

**Vicepresidente**

Jaime Villena Chávez

**Secretario General**

Luis More Saldaña

**Tesorero**

Víctor Figueroa Díaz

**Secretario de Acción Científica**

Helard Manrique Hurtado

**Secretario de Actas**

José Luis Paz Ibarra



**Sociedad Peruana  
de Endocrinología**



**Sociedad Peruana  
de Medicina Interna**

**CONGRESO INTERNACIONAL EN  
PREDIABETES Y  
SÍNDROME METABÓLICO**

**CONSENSO PERUANO SOBRE  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE  
DIABETES MELLITUS TIPO 2,  
SÍNDROME METABÓLICO Y  
DIABETES GESTACIONAL**

**25 AGOSTO 2012 Lima - Perú**

Calle Seis #290 Of. 503 - Urb. Córpac - San Isidro

Portal Web: [www.endocrinoperu.org](http://www.endocrinoperu.org)

Correo Electrónico: [spe.lim.pe@gmail.com](mailto:spe.lim.pe@gmail.com)

**Auspicio:**

**Organización Panamericana de la Salud  
Colegio Médico del Perú  
Asociación Latinoamericana de Diabetes  
Asociación Diabéticos Juveniles del Perú  
Universidad Peruana Cayetano Heredia**



*De izq. a derecha:*

*Prof. Stefano del Prato, Prof. Manuel Serrano Ríos, Dr. Segundo Seclén, Dra. Fabiola León-Velarde, Rectora UPCH, Prof. Rafael Carmena, Prof. Alberto de Leiva, Prof. Jaakko Tuomiletho*



*De izq. a derecha:*

*Prof. Rafael Carmena, Prof. Manuel Serrano Ríos, Dr. Segundo Seclén, Prof. Jaakko Tuomiletho y Prof. Alberto de Leiva.*



*De izq. a derecha:*

*Dr. Pedro Saona, Pdte. Soc. Per GineObs, Dr. Luis Zapata, Pdte. APOA, Prof. Stefano del Prato, Prof. Alberto de Leiva, Prof. Rafael Carmena, Dr. Jaime Villena, Prof. Manuel Serrano Ríos, Dr. Segundo Seclén, Dra. Gloria Larrabure, Dr. Jorge Calderón, Pdte. ADIPER*

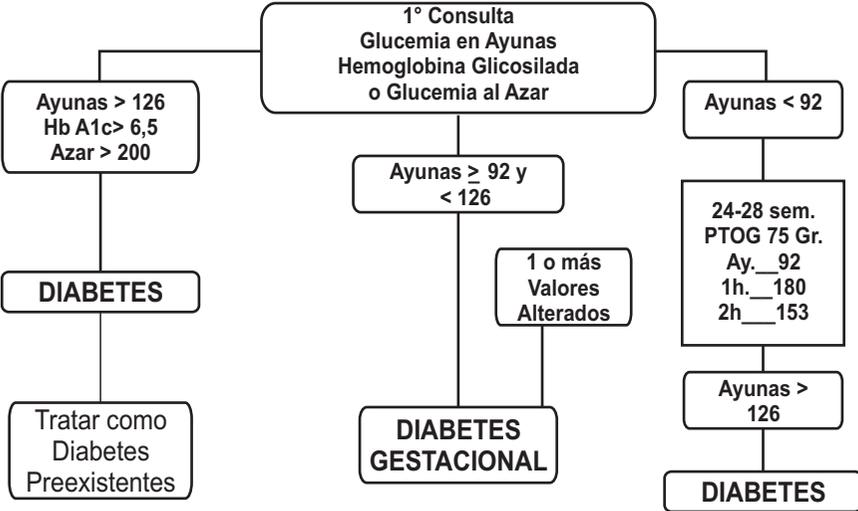


*Grupo de Trabajo III con los Profesores Manuel Serrano Ríos y Rafael Carmena*

**CONSENSO PERUANO SOBRE  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE  
DIABETES MELLITUS TIPO 2,  
SÍNDROME METABÓLICO Y  
DIABETES GESTACIONAL**

**IADPSG - 2010**

**Algoritmo Diagnóstico**



- polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril* 2005; 83:15715
- 26- Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes : the offspring follow-up (MIG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279
- 27- Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled multicenter study. *J ClinEndocrinolMetab* 2010; 95:E448
- 28- Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. *Pediatrics* 1968; 42:84
- 29- Kemball ML, Mclver C, Milner RD, et al. neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970; 45:696
- 30- Chan LY, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *FertilSteril* 2005; 83:955
- 31- Metzger B, Buchanan TA, Coustan D, de Leiva A, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Work-shop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2):S251
- 32- Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, Corcoy R. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1199.
- 33- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393
- 34- Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J ClinEndocrinolMetab* 2008; 93:4774.

**PRESENTACIÓN**

La Sociedad Peruana de Endocrinología, en el marco del Congreso Internacional de Prediabetes y Síndrome Metabólico realizado del 23 al 25 de Agosto 2012, y en alianza con la Sociedad Peruana de Medicina Interna, organizó un encuentro de expertos nacionales con los profesores visitantes, para la elaboración de un Consenso Peruano sobre Prevención y Tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2, Síndrome Metabólico y Diabetes Gestacional.

El objetivo fue, que bajo el enfoque de atención primaria de salud y en concordancia con las guías clínicas internacionales publicadas al respecto, se dieran respuesta a interrogantes específicas en torno a la prevención, diagnóstico y manejo de éstas patologías, tomando en consideración las particulares condiciones de vida y de salud de la población peruana; con la intención de que sirvan como una hoja de ruta para los médicos generales y especialistas

Para ello se formaron cuatro Grupos Técnicos y un Comité Editor del Consenso, conformado por los Secretarios de los grupos técnicos, especialistas en Medicina Basada en Evidencias y el Presidente de la Sociedad de Endocrinología como Coordinador. Este Comité se encargó de revisar las fuentes de evidencias nacionales e internacionales y la confección de las preguntas PICO (Paciente o Población/Intervención/Comparación y Resultados(Outcome), que fueron discutidas en el evento con los expertos internacionales, mediante la metodología Delphi modificada. Se trabajó previa, durante y después del evento de Consenso, con transparencia y ética, ya que éste no fue auspiciado por la empresa farmacéutica, se redactó con independencia editorial de las entidades financiadoras y hubo declaración de conflicto de intereses de los expertos participantes.

El producto de ello es el documento que presentamos, el cual representa un Consenso de Expertos Independiente y Multidisciplinario, con especialistas internacionales, basado en evidencias sistemáticamente buscadas y analizadas, considerando nuestra realidad nacional y las barreras para implementarlas y que ponemos a disposición de toda la orden médica peruana para ser aplicado a nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y diabetes gestacional y enfrentar estas epidemias que están afectando la salud pública del país.

Lima, Noviembre 2012

**Dr Segundo Seclén Santisteban**

Presidente

Sociedad Peruana de Endocrinología

**Dr. Amador Carcelén Bustamante**

Presidente

Sociedad Peruana de Medicina Interna

## CONSENSO PERUANO SOBRE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES GESTACIONAL

- 2009:CD003395
- 12- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S51.
  - 13- American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1):S88.
  - 14- Weisz B, Shrim A, Homko CJ et al. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in GDM: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25:241.
  - 15- Corcoy R, Codina M, Pérez A, de la Torre W, Urgelés JR, Pou JM, de Leiva A. Self-monitoring of blood glucose in women attending a diabetes and pregnancy clinic: accuracy in reporting glucose values and fulfilment of scheduled timing. *Diabetes NutrMetab* 1991; 4:23
  - 16- American College of Obstetricians and Gynecologists. GDM. ACOG practice bulletin #30, 2001
  - 17- Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* 2011; 34:1660.
  - 18- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with GDM. *ObstetGynecol* 2009; 113:193
  - 19- Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of GDM : a systematic review and metaanalysis. *Am J ObstetGynecol* 2010; 203:457.e1.
  - 19- Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with GDM. *N Engl J Med* 2000; 343:1134
  - 20- Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of GDM: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 51.
  - 21- Lain KY, Garabedian MJ, Daftary A, Jeyabalan A. Neonatal adiposity following maternal treatment of GDM with glyburide compared with insulin. *Am J ObstetGynecol* 2009; 200:501.e1.
  - 22- Rowan JA, hague WM, Gao W et al. Metformin vs insulin for the treatment of GDM. *N Engl J Med* 2008; 358:2003
  - 23- Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *ObstetGynecol* 2010; 115:55.
  - 24- Ljäs H, Vääräsmäki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes : a prospective randomized study. *BJOG* 2011; 118:880
  - 25- Vanky E, Zahlse K, Spigset O, et al. Placental passage of metformin in women with

### 3) ¿Cuál es su opinión sobre el uso de metformina u otros hipoglicemiantes orales durante la gestación?

Puede usarse metformina en la gestación en las gestantes con antecedentes de insulinoresistencia y ovario poliquístico quienes hayan estado en tratamiento, antes de la gestación con metformina y hayan gestado tras uso de ésta y quienes deberán firmar un consentimiento informado de aceptación de continuar con el tratamiento durante la gestación  
No se usará metformina de novo en la gestación

#### Referencias:

- 1- Proceedings of the 4th International Workshop Conference on GDM. Diabetes Care 1998; 21-Suppl 2:B1
- 2- Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Balsells M, Puig-Domingo M, Pou JM, de Leiva A. Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes mellitus short after pregnancy. Diabetes NutrMetab 1992; 5:237
- 3- IADPSG Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33:676
- 4- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 1):S62
- 5- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991
- 6- O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetes women. In: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Sutherland, HPWP, Stowers JM (Eds), Churchill Livingstone, New York 1984, p. 174.
- 7- Barahona JM, Sucunza N, Garcia-patterson A, Hernández M, Adelantado JM, Ginovart G, de Leiva A, Corcoy R. Period of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosis and maternal and fetal morbidity, Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:622
- 8- Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. Am J Perinatol 1999; 16:269.
- 9- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of GDM on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352:2477
- 10- Landon MB, Spong CY, Thorn E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild GDM. N Engl J Med 2009; 361:1339.
- 11- Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatment for GDM. Cochrane Database Syst Rev

#### EXPERTOS INTERNACIONALES INVITADOS

##### PROF. RAFAEL CARMENA

Catedrático de Medicina Interna y Endocrinología  
Universidad de Valencia, España

Jefe Emérito del Servicio de Nutrición y Endocrinología  
Hospital Universitario de Valencia, España

##### PROF. ALBERTO DE LEIVA HIDALGO

Catedrático Numerario de Endocrinología  
Universidad Autónoma de Barcelona, España

Director, Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona, España

##### PROF. STEFANO DEL PRATO

Jefe de la Sección de Diabetes y Enfermedades Metabólicas  
Departamento de Endocrinología y Metabolismo  
Universidad de Pisa, Italia.

Profesor Clínico Asociado de Medicina, Universidad de Texas  
HealthScience Center en San Antonio, Texas. USA.

##### PROF. MANUEL SERRANO RIOS

Director Laboratorio de Investigación Diabetes y Lípidos  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Profesor Emerito de la Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid, España

##### PROF. JAAKKO TUOMILEHTO

Jefe de la Unidad de Diabetes y Epidemiología Genética.

Profesor de Salud Pública, Departamento de Salud Pública  
Universidad de Helsinki, Finlandia.

#### COMITÉ EDITOR

Dr. Segundo Seclén Santisteban

Dr. Jaime Villena Chávez

Dra. Gloria Larrabure Torrealva

Dr. Helard Manrique Hurtado

Dr. Carlos Antonio Salazar Ordóñez

Dr. Luis Zapata Rincón

Dr. Jorge Calderón Ticona

**GRUPOS DE TRABAJO**

**GRUPO I**

**ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DIABETES MELLITUS**

**Presidente**

Prof. Jaakko Tuomilehto FINLANDIA

**Secretario**

Dr. Jorge Calderón Ticona Endocrinólogo, Hosp. Arzobispo Loayza

**Miembros**

Dr. José Solís Villanueva Endocrinólogo  
Hosp. Arzobispo Loayza

Dra. Pilar Cornejo Arenas Endocrinóloga  
Hosp. Arzobispo Loayza

Dr. Luis Revilla Tafur Epidemiólogo  
Oficina General Epidemiología MINSa

Dra. Teresa Zarate Scarsi Endocrinóloga Pediatra  
Hosp. Edgardo Rebagliati

Dra. Tania López Zenteno Epidemióloga  
Oficina General Epidemiología MINSa

Dr. Luis More Saldaña Endocrinólogo  
Hosp. Santa Rosa

Dr. Freddy García Ramos Endocrinólogo  
Hosp. Arzobispo Loayza

Dra. Luz León Collado Medicina Familiar C.S. Ermitaño Bajo,  
MINSa

Lic. Janeth Pesantes Sangay Estrategia Enfermedades Crónicas MINSa  
Obstetrix

**GRUPO II**

**MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**Presidente**

Prof. Stefano del Prato ITALIA

**Secretario**

Dr. Jaime Villena Chávez Endocrinólogo  
Hosp. Cayetano Heredia

Es conveniente que toda gestante con diabetes gestacional, diagnosticada en el primer nivel de atención, sea transferida a un nivel de atención superior

**2) ¿Cuales son los parámetros de control glicemico en pacientes con diabetes gestacional?**

Glicemia en ayunas: 70 a 90 mg/dl.  
 Glicemia 1 hs postprandial: 90 a 140 mg/dl medida a partir del inicio a la comida.  
 Glicemia 2 hs postprandial: 70 a 120mg/dl medida a partir del inicio a la comida.  
 Estos parámetros deberán acompañarse de Cetonuria Negativa

**• Plan de ganancia de peso adecuado para cada gestante**

En el primer control pre- natal, se deberá Individualizar:

**Embarazo único:**

<b>Peso antes del embarazo</b>	<b>Ganancia de peso recomendada</b>
Bajo peso (IMC inferior a 18,5)	28 a 40 libras (unos 13 a 18 kilogramos)
Peso normal (IMC de 18.5 a 24.9)	25 a 35 libras (unos 11 a 16 kilogramos)
Sobrepeso (IMC de 25 a 29,9)	15 a 25 libras (alrededor de 7 a 11 kilogramos)
Obesa (IMC de 30 o más)	11 a 20 libras (alrededor de 5 a 9 kilogramos)

**Embarazo Gemelar:**

<b>Peso antes del embarazo</b>	<b>Ganancia de peso recomendada</b>
Peso normal (IMC de 18.5 a 24.9)	37 a 54 libras (alrededor de 17 a 25 kilogramos)
Sobrepeso (IMC de 25 a 29,9)	31 a 50 libras (unos 14 a 23 kilogramos)
Obesa (IMC de 30 o más)	25 a 42 libras (unos 11 a 19 kilogramos)

*(Instituto de Medicina 2009. Los cálculos asumen una ganancia de peso de 0.5–2 kg (1.1–4.4 lbs) en el primer trimestre (Siega-Riz et al., 1994; Abrams et al., 1995; Carmichael et al., 1997)*

**Preguntas PICO:**

**1) ¿Cual sería el criterio diagnostico de diabetes gestacional en nuestras gestantes?**

La búsqueda de Diabetes en el Embarazo debe hacerse desde el primer nivel de atención, en toda embarazada, presente o no factores de riesgo, de acuerdo a los recursos disponibles

Es imprescindible realizarla en todas las embarazadas que presenten factores de riesgo para diabetes en el embarazo

El diagnóstico de diabetes gestacional se aplica cuando la mujer gestante se presenta con alguno de los dos siguientes criterios:

- a) La glicemia de ayuno iguala o supera el valor de 92 mg/dL (5,1 mmol/), pero es inferior a 126 mg/dL en cualquier momento de la gestación
- b) En las semanas 24-28 del embarazo, la PTOG (75 g) muestra al menos un resultado anormal: glicemia de ayuno, igual o superior a 92 mg/dL (5,1 mmol/L), aunque inferior a 126 mg/dL (7,0 mmol/L); glicemia a la hora, igual o superior a 180 mg/dL (10,0 mmol/L); glicemia a las 2 horas, igual o superior a 153 mg/dL (8,5 mmol/L).
- c) Se deberá practicar PTOG a todas las gestantes en las semanas 24-28 del embarazo, tengan/no factores de riesgo (despistaje universal)
- d) Si las gestantes tienen factores de riesgo para diabetes gestacional, es conveniente practicar una PTOG lo más temprano en la gestación, en los lugares que cuenten con los recursos adecuados
- e) La Hb A1c no representa un test adecuado para detectar intolerancia a la glucosa con capacidad suficientemente discriminativa y sensible. El valor de 6,5% representa uno de los criterios de diagnóstico de diabetes manifiesta en la gestación (IADPSG-ADA).

**La glicemia de ayuno igual o mayor de 126 mg/dL, sería sugestiva de una diabetes manifiesta o Pregestacional**

**Miembros**

Dr. Óscar Castillo Sayán	Endocrinólogo Hosp. Arzobispo Loayza
Dra Rosa Lisson Abanto	Endocrinóloga Hosp. Edgardo Rebagliati
Dra. Sonia Indacochea Caceda	Internista Hosp. Edgardo Rebagliati
Dr. Sergio Vásquez Kunze	Internista Hosp. Cayetano Heredia
Dr. Hugo Arbañil Huamán	Endocrinólogo Hosp. Nac. Dos de Mayo
Dra Jessica Faustor Sánchez	Endocrinólogo Hosp. Cayetano Heredia
Dr. Ray Ticse Aguirre	Internista Hosp. Cayetano Heredia

**GRUPO III**

**MANEJO DE LA OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPIDEMIA ATEROGENICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO**

**Presidentes**

Prof. Manuel Serrano Ríos	ESPAÑA
Prof. Rafael Carmena	ESPAÑA

**Secretarios**

Dr. Luis Zapata Rincón	Endocrinólogo Centro Médico Naval
Dr. Helard Manrique Hurtado	Endocrinólogo Hosp. Arzobispo Loayza

**Miembros**

Dr. Alfonso Bryce Moncloa	Cardiólogo Clínica El Golf
Dr. Eduardo Penny Montenegro	Internista - Geriatría Clínica Javier Prado
Dr. Dante Gamarra Gonzáles	Endocrinólogo Hosp. Nac. Dos de Mayo
Dr. Jaime Pajuelo Ramírez	Endocrinólogo Hosp. Nac. Dos de Mayo

Dr. Manuel Calipuy Gálvez	Internista Hosp. Arzobispo Loayza
Dr. Félix Medina Palomino	Cardiólogo Hosp. Cayetano Heredia
Dra. Josefina Medina Lezama	Instituto de Cardiología Prevención Arequipa
Dra. Elsa Neira Sánchez	Endocrinóloga Hosp Cayetano Heredia

#### GRUPO IV

### MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL

#### Presidente

Prof. Alberto de Leiva ESPAÑA

#### Secretaría

Dra. Gloria LarrabureTorrealva Endocrinóloga  
Instituto Nacional Materno Infantil

#### Miembros

Dr. Pedro Saona Ugarte	Ginecobstetra Pdte. Sociedad Peruana Ginecobstetricia
Dra. Olga Nuñez Chávez	Endocrinóloga Centro de Diabetes
Dr. Percy Pacora Portella	Ginecobstetra Hosp. San Bartolomé
Lic. Vicky Motta Montoya	Nutrióloga
Dr. Carlos Zubiato López	Endocrinólogo Hosp. María Auxiliadora
Dr. José Carrión Rojas	Endocrinólogo Hosp. Guillermo Almenara
Dr. Santiago Cabrera Ramos	Ginecobstetra Hosp. San Bartolomé
Dr. Sixto Sánchez Calderón	Ginecobstetra Hosp. Edgardo Rebagliati
Dr. Carlos Montjoy Ortega	Endocrinólogo Chiclayo, Lambayeque
Dr. José Luis Paz Ibarra	Endocrinólogo Hosp. Edgardo Rebagliati

disminuidos con el tratamiento adecuado, aunque el punto para iniciar tratamiento aún no está establecido”

El Taller Diabetes & Mujer en Latinoamérica (DIAMU), Buenos Aires- Noviembre 2011 determinó que se debe hacer búsqueda de Diabetes en el embarazo en toda embarazada, presente o no factores de riesgo, de acuerdo a los recursos disponibles

#### **Son Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional:**

- Antecedente de diabetes gestacional en embarazo anterior.
- Edad mayor o igual a 30 años.
- Antecedentes de diabetes en familiares de 1º y 2º grado. Pacientes con índice de masa corporal de 27 o más al comienzo del embarazo. (se adecuará según los países).
- Antecedentes de macrosomía fetal al nacer (un hijo de 4000 gr o más), o alto peso para la edad gestacional.
- Glicemia en ayunas mayor de 85 mg/dl.
- Síndrome de poliquistosis ovárica.
- Antecedentes de mortalidad perinatal inexplicada.
- Alto o bajo peso al nacer de la madre.
- Antecedentes de preeclampsia.

Sería conveniente solicitar anticuerpos anti GAD a pacientes con diagnóstico de DIABETES, sin factores de riesgo, cuando presenten 2 o más de las siguientes características: Menores de 25 años. Sin antecedentes familiares de diabetes. Normo o bajo peso. Con glicemia en ayunas alteradas antes de la semana 20 de gestación

La Asociación Internacional de Grupos de Estudio en Diabetes y Embarazo (IADPSG) propuso en 2010 una nueva terminología: A) Diabetes Manifiesta (Overt Diabetes); B) Diabetes Gestacional

En el año 2011, el ADA, postuló: “si se diagnostica DM2 en el primer trimestre de la gestación, es muy probable que ésta sea una Diabetes Mellitus Pre Gestacional, no diagnosticada antes de la gestación : Diabetes manifiesta”

selectivo por riesgo materno excluye a un 10 a 40% de la población y pierde entre un 3 a 10% de los diagnósticos.

En el año 2008, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), postuló que todas las mujeres sin factores de riesgo deberían tener una PTOG con 75 g a las 24-28 semanas de gestación y desarrollaron puntos de corte para la glicemia a la hora y dos horas en relación con las complicaciones del embarazo, tras un ayuno de al menos 8 horas. Los valores normales para la PTOG son :

Basal:92 mg/dl (5.1 mmol/l),1° hora:180 mg/dl (10.0 mmol/l),2° hora :153 mg/dl (8.5 mmol/l).Un solo valor anormal hace el diagnóstico de diabetes gestacional

En Mayo del 2008, el estudio:Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, (HAPO) planteó que tales criterios diagnósticos duplicarían la prevalencia actual de DMG (17.8%), que la diabetes gestacional aumenta un 1.75 veces el riesgo de tener un recién nacido grande para la edad gestacional y que la obesidad es un fuerte predictor de DMG. Se observó una fuerte asociación, en relación linear, tanto para los eventos adversos primarios:peso al nacer por encima del percentil 90 para la edad gestacional, parto por cesárea primaria, hipoglicemia clínica neonatal, Péptido C en sangre de cordón por encima del percentil 90 (hiperinsulinemia fetal), como secundarios: parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación),distocia de hombros, lesión en el parto, necesidad de cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia, preeclampsia, existiendo una relación directamente proporcional entre niveles de glicemia y resultados perinatalessin umbrales de corte para el aumento de riesgo

Esta nueva estrategia diagnóstica si bien aumentará sustancialmente la prevalencia de desordenes hiperglicemicos en el embarazo, sin embargo es consistente con el aumento de la prevalencia de obesidad y desórdenes metabólicos en la población de adultos jóvenes y con los reportes recientes de aumento en la prevalencia de DMG y DM pre existente en mujeres embarazadas”, Los nuevos criterios ayudan a uniformizar criterios a nivel mundial, para comparación de trabajo futuros.

“La hiperglucemia materna, menos severa que la diabetes, está relacionada con importantes alteraciones perinatales y sus efectos pueden ser

## ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

### INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la diabetes mellitus es una causa importante de discapacidad y muerte en prácticamente todos los países de las Américas, afectando desproporcionadamente la economía y los presupuestos de atención de la salud de los países en desarrollo, y la calidad de vida de los individuos, sus familias y sus comunidades. En el mundo, en 1994, Mc Carty et al, estimó que había unos 110 millones de casos y que se incrementarían a 239 millones para el 2010; actualmente, la realidad supera a lo proyectado y se estima en 371 millones, el número de personas viviendo con diabetes mellitus en el mundo. La Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estiman que la proyección del número de personas que desarrollarán diabetes para el 2030 será mas de 400 millones .

En América, en 1994, había unos 28 millones de casos estimados de diabetes. En el año 2011, ya 64 millones de personas con diabetes viven en América, 26 millones en América Central y Sur y 38 millones en Norte América y El Caribe. Para el 2030 se estima un crecimiento de 27.4 millones, donde América Central y Sur crecerán en un 65.1% y Norte América y El Caribe en un 42.4%. Se espera que el número de personas con diabetes en las Américas alcance las 82.8 millones en el año 2030, afectando a un 9.0% de la población adulta de América Central y Sur (Atlas IDF 2012).

En el Perú,la diabetes mellitus, es una enfermedad que afecta cerca de 2 millones de personas y es la décimo segunda causa de años de vida saludable perdidos (AVISA) en nuestra población. En el año 2004 ocasionó 106,042 años de AVISA, 74.5% de ellos por discapacidad y 25.4% por muerte prematura, según estudios del Instituto Nacional de Salud . La tendencia es creciente desde los estudios de prevalencia realizados en el año 1997 por S.Seclén , en algunas poblaciones de nuestro país : 7.5% en Chiclayo, 7.6% en Lima, 6.7% en Piura, 4.4% en Tarapoto y 1.3% en Huaráz(Acta Med. Per. Vol XVII, 1-8,1999). En la actualidad se calcula una prevalencia nacional cercana al 8% y en Lima alrededor del 10% (datos no publicados) .

Los costos directos e indirectos que implican el tratamiento y atención de

diabetes mellitus son elevados y se recargan sobre todo como gastos en salud provenientes del presupuesto de la familia.

Por tanto el componente preventivo es importante en el combate contra ésta enfermedad y debe estar centrado en fortalecer estrategias de prevención de la diabetes que modifiquen los estilos de vida de la población respecto a hábitos alimentarios y ejercicio físico; educación en Diabetes dirigida a pacientes con participación de la familia y la comunidad; fortalecer las competencias del personal de salud para un mejor tratamiento preventivo y recuperativo en Diabetes e implementar un sistema de vigilancia oportuno y de calidad de la magnitud y tendencias de la Diabetes y sus factores de riesgo.

### **PREGUNTAS PICO:**

#### **1) ¿En quienes se debe realizar un despistaje para diabetes mellitus tipo 2?**

Se recomienda buscar diabetes en las siguientes personas asintomáticas

1. Personas con edad mayor a 45 años.
2. Personas de CUALQUIER edad que tengan dos o más de lo siguientes factores de riesgo
  - Glucosa en ayunas elevada (glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg%) o intolerancia a la glucosa en una prueba anterior
  - Sobrepeso u Obesidad
  - Antecedentes familiares de diabetes (de primer grado)
  - Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional o parto de un bebé macrosómico ( más de 4 kg)
  - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
  - Hipertensión (presión arterial 140/90 mm Hg, o está en terapia para la hipertensión)
  - Nivel de colesterol HDL inferior a 35 mg % o nivel de triglicéridos superior a 250 mg% o ambos

## MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL

### **INTRODUCCIÓN:**

Dependiendo de la población estudiada, la prevalencia de DMG en América Latina y el Caribe varía entre el 1 y el 14% de los embarazos. La Diabetes Mellitus Gestacional continúa siendo un importante problema en salud pública y se espera que el número de mujeres afectadas aumente como consecuencia de los hábitos alimentarios (dietas hipercalóricas) y el sedentarismo

No existen normas internacionales uniformes para la determinación y el diagnóstico de diabetes gestacional existiendo factores de confusión (incluyendo la obesidad, la edad materna avanzada o las complicaciones médicas asociadas )

En 1964, O'Sullivan JB, Mahan C, definió la diabetes gestacional como la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono ( intolerancia a los carbohidratos), de severidad variable, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo y que se aplica independientemente de si se requiere o no de insulina o si la alteración persiste después del embarazo. No excluía la posibilidad que la alteración metabólica reconocida *hubiere estado presente antes de la gestación determinando el riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus 2* tras el embarazo, sin identificar los resultados perinatales adversos en gestantes con hiperglicemia

La Asoc. Americana de Diabetes (ADA) recomendaba el diagnóstico de la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) con una prueba en 2 pasos (prueba de 50 g y 100 g) haciendo un tamizaje o screening para seleccionar a la población susceptible de desarrollar DMG, basándose en criterios de riesgo, recomendando:

- En Pacientes con Bajo riesgo: no hacer tamizaje ni Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa.
- En Pacientes con Riesgo intermedio: hacer el tamizaje entre las 24 y 28 semanas
- En Pacientes con Alto riesgo: realizar directamente la PTOG en la 1era. Consulta en el primer trimestre del embarazo y si es posible practicar una HbA1c.
- El tamizaje no es costo-efectivo en pacientes que cumplan con todos los criterios de bajo riesgo”

Los criterios de riesgo muestran una asociación positiva con la prevalencia de DMG: Alto riesgo: 5,12 %, Bajo riesgo: 0,59 %. Sin embargo, el diagnóstico

**Fármacos que Afectan el Metabolismo de las Lipoproteínas**

Grupo Farmacológico, Agentes y Dosis Diarias	Acción sobre Lípidos y Lipoproteínas	Efectos Adversos	Contraindicaciones	Evidencias Clínicas
Inhibidores de la HMG CoA reductasa (Estatinas) Lovastatina (20-80 mg) Pravastatina (20-40 mg) Simvastatina (20-80 mg) Atorvastatina (10-80 mg) Fluvastatina (40-80 mg) Rosuvastatina (5-10 mg)	LDL 18-55% HDL 5-15% TG 7-30%	-Miopatía - Incremento de las enzimas hepáticas	<i>Absolutas:</i> Enfermedad hepática activa o crónica <i>Relativas:</i> Uso concomitante de ciertos fármacos (ciclosporina, macrólidos, varios antimicóticos e inhibidores del citocromo P-450; fibratos y niacina deberían utilizarse con precaución)	Redujo la incidencia de eventos coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares, muertes por enfermedad coronaria, necesidad de procedimientos coronarios y mortalidad total
Secuestradores de ácidos biliares Colestiramina (4-16 g) Colestipol (5-20 g) Colesevelam (2-6-3-8 g)	LDL 15-30% HDL 3-5% TG Sin cambios	-Malestar gastrointestinal -Constipación -Disminución de la absorción de otros fármacos	<i>Absolutas:</i> Disbetalipoproteinemia TG >400 mg/dl <i>Relativas:</i> TG >200 mg/dl	Redujo la incidencia de eventos coronarios mayores y muertes por enfermedad coronaria
Ácido nicotínico Ácido nicotínico de liberación inmediata (cristalino) (1,53g) Ácido nicotínico de liberación extendida (1-2g) Ácido nicotínico de liberación sostenida (1-2 g)	LDL 5-25% HDL 15-35% TG 20-50%	-Rubor -Hiper glucemia -Hiperuricemia (o gota) -Malestar gastrointestinal alto -Hepatotoxicidad	<i>Absolutas:</i> Enfermedad hepática crónica Gota severa <i>Relativas:</i> Diabetes Hiperuricemia Enfermedad ulcerosa péptica	Redujo la incidencia de eventos coronarios mayores y, posiblemente, la mortalidad total
Fibratos Gemfibrozilo (600 mg BID) Fenofibrato (200 mg) Clofibrato (1000 mg BID)	LDL 5-20% HDL 10-20% TG 20-50%	-Dispepsia -Cálculos biliares -Miopatía -Muertes no relacionadas a enfermedad cardiovascular de origen desconocido (en el estudio WHO)	<i>Absolutas:</i> Enfermedad renal severa Enfermedad hepática severa	Redujo la incidencia de eventos coronarios mayores
Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol Ezetimiba (10 mg) Monoterapia/ combinación con estatinas	LDL 18-20% HDL 1-4% TG 5-9%	-Diarrea -Artralgia -Mareos -Infección respiratoria alta -Dolor en las extremidades	<i>Monoterapia:</i> Hipersensibilidad <i>En combinación con estatinas:</i> Enfermedad hepática activa Embarazo, lactancia	Hasta el momento no se han determinado sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

Modificado de: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, Blood Institute. *Circulation* 2002;106:3143-420.

Referencias:

1. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); Agosto 2004.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239

- Paciente con historia de enfermedad cardiovascular
- Personas con inactividad física
- Presencia de acantosis nigricans

Referencias:

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012;35:Suppl 1:S11-S63.
2. Harding A, Griffin SJ, Wareham NJ (2006) Population impact of strategies for identifying groups at high risk of type 2 diabetes. *Preventative Medicine* 42 (5): 364–8.
3. Paulweber B et al. IMAGE-Guideline A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42 (Suppl. 1): S3–S36.
4. Van Woudenberg GJ, van Ballegooijen AJ, Kuijsten A, Sijbrands EJ, van Rooij FJ, Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Feskens EJ. Eating fish and risk of type 2 diabetes: A population-based, prospective followup study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2021–2026
5. Umpierrez GE, Gonzalez A, Umpierrez D, Pimentel D. Diabetes mellitus in the Hispanic/Latino population: an increasing health care challenge in the United States. *Am J Med Sci* 2007; 334: 274–282
6. Davis TM. Ethnic diversity in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (Suppl. 2): 52–56

**2) ¿A quienes se les debe implementar un programa de prevención e diabetes?**

Se recomienda un enfoque jerárquico para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2:

- Los pacientes con el mayor riesgo de diabetes tipo 2 son aquellos con Intolerancia a Glucosa y Glucosa Elevada en Ayunas
- En segundo lugar los pacientes de alto riesgo (Síndrome Metabólico)
- Tienen prioridad media los pacientes con sobrepeso, obesidad, hipertensión, o inactividad física.
- Tienen prioridad baja la población en general

Referencias:

1. Inzucchi S. Diagnosis of Diabetes N Engl J Med 2012;367:542-50
2. NICE public health guidance 35 Preventing type 2 diabetes: population and community interventions. Preventing type 2 diabetes: population and community-level interventions in high-risk groups and the general population. May 2011
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med 2007; 24: 451-463
4. Zimmet P, Thomas C. Genotype, obesity and cardiovascular disease has technical and social advancement outstripped evolution• J Intern Med 2003; 254: 114-125
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136
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: 537-544

**3) ¿Qué intervenciones han demostrado ser efectivas en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2?**

Sobre los estilos de vida se recomienda una alimentación saludable y actividad física diaria

• **Sobre la alimentación:** Se ha demostrado que el manejo nutricional es efectivo en personas con diabetes y aquellos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, cuando se trata de un componente integrado de la educación y la atención clínica; por ello todas las personas con diabetes deben recibir asesoría individual por un personal de salud entrenado.

La educación al paciente debe basarse en un enfoque centrado en la persona, la intervención sobre estilos de vida que incorpora la restricción de energía, dietas bajas en grasa y aumento de la actividad física reduce el riesgo de diabetes tipo 2 en grupos de alto riesgo.

No hay evidencia para el enfoque de una dieta más eficaz sobre otra para lograr la pérdida de peso y prevenir la diabetes tipo 2.

Las intervenciones que promueven la dieta sola, el aumento de la actividad

**Objetivos de LDL y Puntos de Corte para Terapia de Estilo de Vida y Terapia Farmacológica en Diferentes Categorías de Riesgo**

Categoría de riesgo	Objetivo de LDL	Nivel de LDL a partir del cual se debe iniciar terapia de cambios en el estilo de vida	Nivel de LDL a partir del cual se debe considerar terapia farmacológica *
Enfermedad coronaria o equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria (riesgo a 10 años >20%)	<100 mg/dl (objetivo opcional: <70 mg/dl)	=100 mg/dl <sup>#</sup>	=100 mg/dl** (<100 mg/dl considerar opciones farmacológicas)*
2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años 10-20%)	<130 mg/dl (objetivo opcional: <100 mg/dl)	=130 mg/dl <sup>#</sup>	=130 mg/dl <sup>#</sup> (100-129 mg/dl considerar opciones farmacológicas)
2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años <10%)	<130 mg/dl	=130 mg/dl	=160 mg/dl
0-1 factores de riesgo	<160 mg/dl	=160 mg/dl	=190 mg/dl (160-189 mg/dl opcional: considerar terapia hipolipemiente)

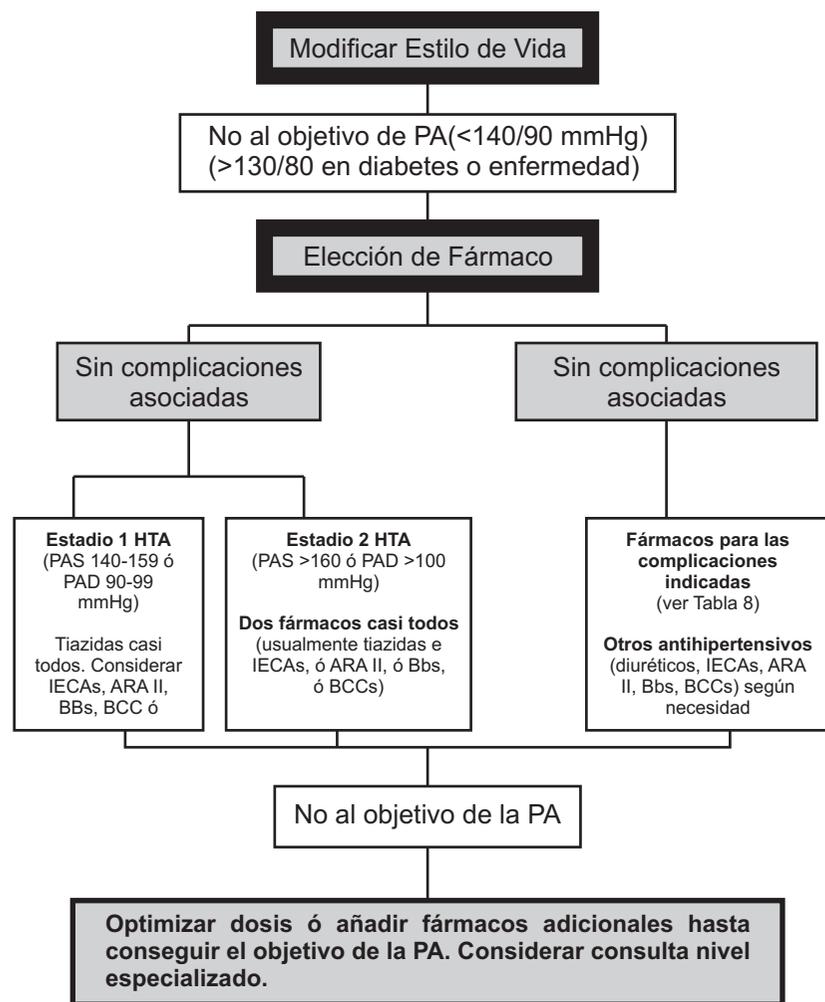
\* Cuando se emplee terapia farmacológica para reducir los niveles de LDL, esta debe ser suficientemente intensa como para alcanzar una reducción de al menos 40% de los valores iniciales.

\*\* Si los niveles basales de colesterol LDL son <100 mg/dl, la utilización de fármacos hipolipemiantes es una opción terapéutica. Si una persona con alto riesgo presenta valores elevados de triglicéridos o colesterol HDL bajo, se puede considerar la utilización de fibratos o ácido nicotínico junto al tratamiento reductor del LDL.

<sup>#</sup> Cualquier persona con riesgo alto o moderadamente alto que presente factores de riesgo relacionados con el estilo de vida (obesidad, inactividad física, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo o síndrome metabólico) es candidato a recibir terapia de cambios en el estilo de vida para modificar esos factores de riesgo, independientemente de los niveles de colesterol LDL.

Modificado de: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, Blood Institute. Circulation 2002;106:3143-420.

### Algoritmo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial



Modificado de: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7).

física por sí sola o una combinación de los dos son igualmente eficaces en la reducción del riesgo de diabetes.

Una dieta con efecto protector para DM 2 es aquella que considera

- Las grasas menos del 30% de la energía consumida
- La ingesta de grasas saturadas deben representar menos del 10%
- Ingesta de fibra mayor de 15 gramos por 1,000 kcal
- La ingestión frecuente de productos de grano entero, verduras, frutas, leche y carne de baja concentración de grasa y aceites vegetales ricos en ácidos grasos monoinsaturados tienen un efecto protector.
- Alimentos específicos como productos lácteos bajos en grasa, vegetales de hoja verde, café y el consumo moderado de alcohol se asocian a un riesgo reducido de diabetes tipo 2.
- Alimentos como carnes rojas, productos elaborados de carne y frituras (comida rápida y bebidas azucaradas) están asociados con un mayor riesgo de diabetes tipo 2.
- Las dietas de bajo índice glucémico/ricas en fibra dietética y cereales integrales son protectores para el desarrollo de DM 2.

• **La Actividad física** ha demostrado beneficio en prevenir la diabetes mellitus tipo 2.

Se debe orientar a los pacientes a realizar diversas actividades para aumentar la actividad física como caminar, trotar, nadar, aeróbicos y juegos con pelota.

La actividad física recomendada debe ser progresiva, supervisada y de manera individual, previa evaluación por personal calificado.

El programa efectivo para bajar de peso se debe adaptar a las necesidades individuales y sus preferencias del paciente, la meta es reducir al menos 5 a 7 % del peso y se espera que la gente no pierda más de 0,5-1 kg a la semana Para lograr beneficios de salud en general: se debe acumular al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada en 5 o más días de la semana

Para bajar de peso se debe realizar 45-60 minutos de actividad física de moderada intensidad al día, sobre todo si no se reduce la ingesta calórica de

alimentos.

- Se recomienda evitar el hábito de fumar por que incrementa el riesgo de diabetes

#### • Intervenciones farmacológicas para prevenir la diabetes mellitus

##### tipo 2

La metformina puede ser utilizada como estrategia de segunda línea para la prevención de la diabetes tipo 2, siempre que el medicamento se tolera y NO tenga contraindicaciones al tratamiento (renales, enfermedades hepáticas, hipoxia)

En la actualidad las drogas antihipertensivas y medicamentos reductores de lípidos no se pueden recomendar para la prevención de la DM2.

Referencias:

1. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 613–620
2. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 434–444
3. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019–1026
4. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659–669
5. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323–332
6. Jacobs-van der Bruggen MA, Bos G, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Vijgen SM, Baan CA. Lifestyle interventions are cost-effective in people with different levels of diabetes risk: results from a modeling study. *Diabetes Care* 2007; 30: 128–134
7. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20: 537-544
- 8.

plantear estudios multicéntricos en nuestro país para poder dar un valor de circunferencia abdominal, y a pesar de que Perú no participó en el estudio de Aschner se plantea que este estudio reúne diferentes poblaciones de Latinoamérica con características similares a la nuestra y se propone el valor de cintura de **94 cm. en varones y 90 cm. en mujeres**

Referencias:

1. Medina-Lezama J et al. Optimal Definitions for Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome in Andean Hispanics: The PREVENCIÓN Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1385 - 1388.
2. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, et al. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals - the Hitachi health study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2117-9
3. Aschner P et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res and Clin Prac* 2011; 93: 243 - 247
4. K.M. Knowles et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. *International Journal of Hypertension* 2011; 93: 1402
5. Folke Lindgarde et al. Body Adiposity, Insulin, and Leptin in Subgroups of Peruvian Amerindians. *High Altitude Medicine & Biology*. Volume 5, Number 1, 2004; 5: 27-31
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005; 112: e285 - 90.

### 3) ¿Que grupos de fármacos de acuerdo a nuestra realidad nacional y costos son de primera elección para Dislipidemia e Hipertensión?

Las directrices actuales no recomiendan la elección de un grupo farmacológico concreto para el control de la hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia en los pacientes con Síndrome Metabólico (SM).

Sin embargo, tanto las directrices de tratamiento del SM como las de la HTA o las dislipidemias especifican tajantemente que las medidas no farmacológicas deben ser aplicadas de forma enérgica. El control del sobrepeso, la dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las estrategias fundamentales para el control global de los factores de riesgo cardiovascular.

Se planteó utilizar las recomendaciones actuales teniendo en cuenta la individualización de los pacientes y los costos de los fármacos.

6. Scott M. Grundy, H. Bryan Brewer, Jr, James I. Cleeman, et.al. Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood.Circulation. 2004;109:433-438

## 2) ¿Cual es el punto de corte para perímetro de cintura aplicable para nuestra población?

En la actualidad se recomienda que la circunferencia de cintura integre rutinariamente las mediciones realizadas en la primera consulta médica y que sea utilizada para monitorear la eficacia en la pérdida de peso para poder alertar debidamente al paciente sobre los riesgos que una cintura aumentada implica. Identifique el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca (cadera), en este punto se encuentra la cintura. Coloque la cinta métrica en el perímetro del punto antes mencionado y proceda a la medición de esta circunferencia, con el individuo de pie y la cinta horizontal. Evite que los dedos del examinador queden entre la cinta métrica y el cuerpo del paciente, ya que esto conduce a error.

Introducir un parámetro para nuestro país resulta muy difícil considerando la multiétnicidad de nuestra población y, la migración de la misma en nuestras regiones de la costa, sierra y selva lo que exige tener un gran estudio poblacional en todas estas regiones.

En la literatura destaca la publicación de la Dra. Medina que plantea como punto de corte para la zona de Arequipa (situada a 2200msnm) 97cm para hombres y 87 cm para mujeres relacionando la cintura abdominal y el grosor de la íntima media<sup>1</sup> y en un nuevo estudio se replantea la cintura  $\geq 85$  cm en mujeres y  $\geq 92$  cm en hombres en pacientes con riesgo cardiovascular a juzgar por marcadores de enfermedad subclínica (espesor miointimal y rigidez aórtica) y enfermedad cardiovascular manifiesta.

Otro estudio destacado es el GLESMO del Dr.Pablo Aschner, tomando en cuenta el área de tejido adiposo visceral (ATAV) por tomografía computarizada y relacionando a la cintura abdominal y que incluyó cinco países de Latinoamérica: México, El Salvador, Colombia y Paraguay. El ATAV es el mejor predictor de riesgo cardiometabólico<sup>2</sup>, concluyendo que en América Latina los puntos de corte son muy similares entre hombres y mujeres y considerablemente más altos que los establecidos para las poblaciones de Asia, en particular en mujeres, proponiendo una cintura de 94 cm en los hombres y en las mujeres de 90 cm.

Considerando que nuestra población peruana es muy heterogénea (raza, geografía, estilo de vida, migración permanente)<sup>4,5</sup>, se propuso el

9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403.  
Tuomilehto J, Lindström 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;344:1343-50.

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. (2007) Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 334: 299–307.



*Grupo de Trabajo II con el Prof. Stefano del Prato.*

**MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**INTRODUCCIÓN**

El presente tópic ha sido revisado por el grupo teniendo en cuenta la realizada sanitaria del país. Al 2007 éramos en el país 27'412,157 habitantes, 6.4% con 65 o más años de edad. La población en edad de trabajar >\_14 años alcanzó al 2010 el 72 %, de los cuales 5.3 % están desempleados. 46.2 % tienen un trabajo estable y son asalariados, 35.1 % trabaja en forma independiente, 12.9 % realizan un trabajo no remunerado y 5.8 % corresponden a empleadores y patronos.

El salario promedio al 2010 es de 320 dólares mensuales, aunque la tasa de pobreza fue de 31.3 % y de pobreza extrema 9.8 %, en el mismo año.

36.5% de la población no tiene seguro de salud. De los que cuentan con un seguro de salud, 21.6% tiene ESSALUD que es el seguro estatal que corresponde a los que tienen un trabajo formal y son asalariados, 36.3 % tienen cobertura por el S.I.S (Seguro Integral de Salud), que es un seguro básico, financiado por el Estado Peruano.

El 5.5 % restante cuenta con un seguro de salud privado (1).

El Perú es el país con menor inversión en salud en América Latina, tanto a nivel público como privado, 4.9% del PBI en comparación con el promedio de 7 %, para América Latina (2).

IDF, estimó una prevalencia de diabetes tipo 2 en el Perú del 5.6 % para el 2010 con una proyección a 7.5% el 2030 y de pre-diabetes del 7.5 % (3).

La diabetes incrementa el gasto en salud por persona de 117 US\$ a 828 dólares (70.8%). Se estima que el gasto por diabetes en 194 US\$ por persona, en nuestro país. (4)

Solamente el 29% de los pacientes peruanos con diabetes tiene una HbA1c < 7 %. (5)

**PREGUNTAS PICO:**

**1) ¿Cual es el grado de control metabólico que se debe buscar en poblaciones específicas (Individualización de la meta de HbA1c) en Adulto mayor, diabetes de larga data, diabéticos con riesgo cardiovascular?**

variación en las diferentes regiones (costa,sierra, selva)<sup>4</sup>, en la población migrante y en la tercera edad, no existen estudios poblacionales en todas estas regiones y grupos poblacionales y tomar como parámetro principal a la cintura para definición de síndrome metabólico resulta dejar de lado otros factores como la elevación de triglicéridos o HDL bajo que son frecuentes en nuestra población de altura<sup>4,5</sup>, por lo tanto creemos por conveniente plantear como definición de síndrome metabólico para nuestra población la definición de AHA/NHLBI ScientificStatement - Diagnosis and Management of theMetabolicSyndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (ATP modificado)

**Tabla 1**

Medida	Puntos de Corte Categóricos
Circunferencia de cintura elevada	
Varones	≥102 cm
Mujeres	≥ 88 cm
Triglicéridos elevados o en tratamiento	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL disminuido o en tratamiento	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial elevada o en tratamiento	
Sistólica	≤130 mmHg
Diastólica	≤ 85 mmHg
Glucosa en ayunas elevada o en tratamiento	≤ 100 mg/dl

Referencias:

1. Kylin E. Studienueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. ZentralblattfuerInnereMedizin. 1923;44: 105-27
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365:1415-28.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. ExecutiveSummary. Circulation. 2005;112:e285-90
4. Pajuelo J, Sánchez-Abanto, L. Torres H, Miranda M, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pobladores peruanos por debajo de 1 000 y por encima de los 3 000 msnm. AnFacmed. 2012;73(2):101-6
5. Lorenzo C, Serrano Rios M, Martinez M, Gonzales Sánchez J, Seclén S. Geographic Variations of the International Diabetes Federation and the National, Cholesterol Education Program-Adult, Treatment Panel III Definitions of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Subjects. Diabetes Care 29:685-691, 2006

## MANEJO DE LA OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPIDEMIA ATEROGENICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

### INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico no es una enfermedad nueva, su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años (en la década de los años veinte) por parte de Kylin, un médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota<sup>1</sup>.

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>2</sup>.

La Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI) han publicado declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico en las que se recoge una clasificación ATP-III actualizada (Tabla 1), no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro de la cintura en los pacientes en que hay otros tres factores de riesgo. La definición ATP-III también contempla una disminución del valor umbral del perímetro de la cintura en lo relativo al riesgo, sobre todo en las personas de origen asiático-americano. Esta versión actualizada de la definición ATP-III y los nuevos criterios propuestos por la IDF permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes<sup>3,5</sup>.

Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

### PREGUNTAS PICO:

#### 1) ¿Cuáles son los criterios aplicables para nuestra población para el diagnóstico de Síndrome Metabólico?

Nuestra población es multiétnica y por lo tanto, la cintura tiene una amplia

En el marco de la Medicina Centrada en la Persona y de acuerdo a la Medicina Basada en Evidencias, el grupo recomienda que la meta del Control Metabólico sea individualizada, para garantizar una adecuada calidad de vida de la persona, evitando la hipoglucemia en lo posible y una mayor mortalidad (6-13).

Se discutió la imperiosa necesidad que la determinación de la HbA1c se haga con métodos similares, equivalentes o estandarizados al utilizado en los estudios DCCT y UKPDS (HPLC) El médico tratante debe advertir si la metodología para la determinación de la HbA1c utilizada en el laboratorio de su confianza está estandarizada a este patrón

El grupo suscribe los lineamientos recientes de la Asociación Americana de Diabetes (6) respecto a un buen control metabólico.

- HbA1c < 7.0%
- Pre-prandial < 130 mg/dl (7.2 mmol/l)
- Post-prandial PG < 180 mg/dl (10.0 mmol/l)

#### Individualización:

- HbA1c: < 7.0 %: Jóvenes, con diabetes de corto diagnóstico
- HbA1c: 7.0 - 8.0%: Adultos mayores, diabéticos de larga data, con comorbilidades, riesgo cardiovascular incrementado y proclives a hipoglucemia (Enfermedad renal, cirrosis, etc).

#### 2) ¿Cual es la segunda droga a añadir en pacientes no controlados con metformina como monoterapia ?

El grupo considera que la terapia para la DM debe ser permanente por lo tanto su disponibilidad debe estar garantizada ya sea por el proveedor de salud que el paciente tenga o de lo contrario sea aquella que el paciente pueda costear con su propio peculio, con el objetivo de tratar hasta alcanzar la meta de control prefijada para cada paciente.

El manejo de la enfermedad debe empezar por fijar con el paciente los objetivos de control metabólico con el objetivo de prevenir las complicaciones.

Debe recalársese la necesidad y ventajas de un cambio en el estilo de vida, en lo concerniente a alimentación, ejercicio, eliminación de hábitos nocivos para la salud (tabaco, sedentarismo, ingesta copiosa de alcohol) etc. Esto acompañado de un proceso continuo de educación en diabetes durante todo el periodo de su tratamiento

El tratamiento farmacológico debe ser discutido con el paciente explicándole claramente el pro y contra de cada medicación, el costo, así como la necesidad de tomarlo permanentemente, con el objetivo de alcanzar junto con las otras medidas, las metas de control metabólico.

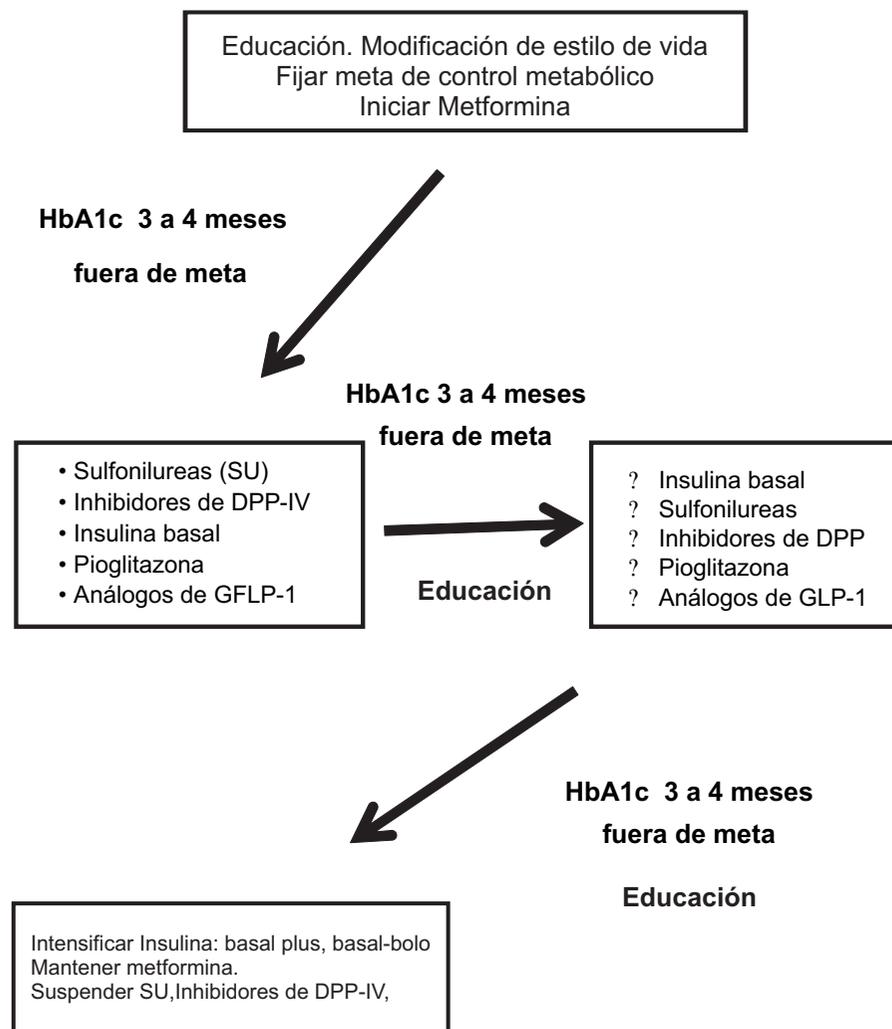
Dada la realidad sanitaria de nuestro país el grupo recomienda el uso de las siguientes drogas (en orden preferencial) (14-18)

1. **Sulfonilureas:** Por su efectividad y menor costo. La individualización del control metabólico y una adecuada educación pudieran disminuir la ocurrencia de hipoglicemia y minimizar la ganancia de peso. En pacientes con mayor riesgo de hipoglicemia debiera preferirse glibepirida o gliclazida, antes que glibenclamida (19-22)
2. **Inhibidores de DPP-IV.** Son eficaces como tratamiento añadido a metformina, no producen ganancia de peso y ocasionan una menor frecuencia de hipoglicemia en comparación a sulfonilureas. Su costo es mayor (23).
3. **Insulina humana o análogos de insulina de acción prolongada basales.** La insulina humana es una terapia efectiva y de bajo costo. El uso de análogos debiera considerarse en aquellos pacientes proclives a la hipoglicemia nocturna.
4. **Pioglitazona.** Droga efectiva en bajar la Hb glicosilada. Debe tenerse en cuenta los efectos colaterales: retención hídrica, insuficiencia cardiaca, fracturas no osteoporóticas y la asociación con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, cuando se usa en dosis mayores de 30 mg al día y por más de 2 años. Su costo es mayor (23-27).
5. **Análogos de GLP-1.** Drogas de eficacia comprobada pero de alto costo. Deben usarse en aquellos con un IMC > 35 Kg/m<sup>2</sup>, en los cuales la obesidad es un factor determinante para el mal control metabólico

**3. ¿Cuál es la tercera droga a añadir a la terapia doble en el paciente que no logra llegar a las metas de control metabólico?**

El grupo recomienda las siguientes drogas en orden preferente (14-18,28).

**Manejo de la Diabetes Mellitus 2:  
Tratar para alcanzar la meta**



30. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613.
31. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(36):1-248
32. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ.* 2012 Apr 19;344:e1771.
33. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, Coates V, Schwedes U, O'Malley S. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ.* 2012 Feb 27;344:e486. doi: 10.1136/bmj.e486.
34. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD005060.
35. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, Charpentier G, Colagiuri S, Dailey G, Gabbay RA, Heinemann L, Kerr D, Nicolucci A, Polonsky W, Schnell O, Vigersky R, Yale JF; Coalition for Clinical Research-Self-Monitoring of Blood Glucose Scientific Board. Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Nov 1;5(6):1529-48.
36. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther.* 2009 Dec;11(12):775-84.
37. Shekelle P, Munjas B, Romanova M, Towfigh A, Weinreb J, Zhou A, Suttorp M. Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Meta Analysis of Effectiveness [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2007 Sep.
38. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009 Dec;25(12):2903-13.
39. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A, Shekelle PG. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care.* 2008 Jul;14(7):468-75.
40. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin.* 2006 Apr;22(4):671-81.
41. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess.* 2010 Mar;14(12):1-140.

1. Insulina humana o análogos de insulina de acción prolongada basales. La insulina humana es una terapia efectiva y de bajo costo. El uso de análogos debiera considerarse en aquellos pacientes proclives a la hipoglicemia nocturna.
2. Sulfonilureas: Por su efectividad y menor costo.
3. Inhibidores de DPPIV
4. Análogos de GLP-1.
5. Pioglitazona.

#### 4) ¿Cuándo empezar la insulino terapia ?

Se recomienda el uso de insulina humana en los siguientes casos (14-18, 29-32)

- a) En el paciente que inicia su enfermedad con hiper glicemia marcada (> 300 mg/dl), con síntomas marcados, pérdida ponderal y cetonuria
- b) Cuando la HbA1c es > 9.0% en el paciente en terapia oral única, doble o triple.
- c) Cuando no se ha alcanzado las metas prefijadas de control metabólico (HbA1c) estando el paciente en terapia oral doble o triple.
- d) Durante el embarazo
- e) En el caso de cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar
- f) En el manejo de la hiperglicemia del paciente hospitalizado

Se recomienda iniciar con el esquema de insulina basal humana al acostarse titulándose hasta alcanzar la meta de glucosa en ayunas.

La terapia con metformina oral y/o sulfonilureas debe ser continuada cuando se inicie la terapia con insulina. Hay pocos estudios sobre el uso concomitante con análogos de GLP-1

Los análogos de la insulina basal deben considerarse en el caso de los pacientes con mayor riesgo de hipoglicemia.

#### 5) ¿En quienes está indicado el auto monitoreo ?

El grupo recomienda el auto monitoreo en todos los pacientes tratados con insulina con el objetivo de llegar a la meta de control metabólico.

El beneficio del automonitoreo en pacientes no tratados con insulina no está demostrado plenamente

Referencias:

1. Perú en cifras. <http://www.inei.gob.pe/>
2. Organización Mundial de la Salud, 2005
3. IDF. Diabetes Atlas 2010.
4. ALAD. Simposio sobre Economía y Diabetes. Sao Paulo Septiembre 2004
5. DEAL Group. Rev Panam Salud Publica 2007; 22:12-2
6. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379
7. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011;37 Suppl 3:S27-38.
8. Boyd C, Darer J, Boult C y col. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases. Implications for Pay for Performance. JAMA. 2005;294:716-724
9. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F y col., Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):818-28.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2545-2559
11. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia .2007; 50:1140-1147
12. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554.
13. S. Del Prato, J. LaSalle, S. Matthaehi et al. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract, February 2010, 64, 3, 295-304.
14. Riethof M, Flavin PL, Lindvall B, Michels R, O'Connor P, Redmon B, Retzer K, Roberts J, Smith S, Sperl Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. <http://bit.ly/Diabetes0412>. Updated April 2012.
15. Amir Qaseem, Linda L. Humphrey, Donna E. Sweet ET AL. the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012;156:218-231.

16. The management of Type 2 Diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009
17. Management of Diabetes. A National Clinical Guide. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. March 2010
18. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines. ACE Diabetes care Plan Guidelines. Endocr Pract 2011. 17 (Suppl 2). Mar/april 2011
19. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H: Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 17:467-473, 2001.
20. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H: Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 17:467-473, 2001
21. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al.: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 30:389-394, 2007
22. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al.: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 30:389-394, 2007
23. Saurav Chatterjee DPP-4 inhibitors are less effective than metformin for reducing HbA1c in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2012;157(2):JC1-13.
24. Azoulay I, Hui Yin, Kristian B Filion et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ 2012;344:e3645 doi: 10.1136/bmj.e3645
25. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. Diabetes Care 2011;34:1369-71.
26. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011;34:916-22.
27. Caisse nationale de l'assurance maladie. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2011. [www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf).
28. Gross JL, Kramer CK, Leita CB et al. for the Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonyleurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2011; 154:672-679.
29. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD003418.