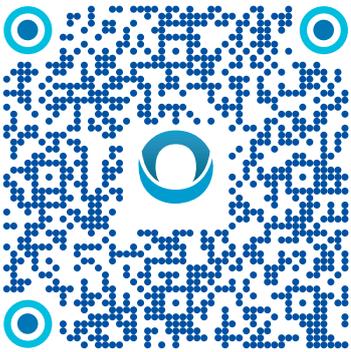




DIAGRAMA DE DIABETES  
COMPLETO



ENFRENTAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE CON

**DIABETES**  
MELLITUS TIPO 2

## **CONSENSO DE LA SOCIEDAD CHILENA DE DIABETOLOGIA**

### PARA EL ENFRENTAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

#### **AUTORES:**

**Isabel Errázuriz Cruzat (1), Bruno A. Grassi Corrales (2), Cristián Tabilo García (3),  
Ana Claudia Villarroel Barrera (4), Patricio Salman Mardones (5),  
Lilian Sanhueza Maturana (6), M. Gabriela Sanzana (4,7)**

- 1.- Médico Diabetóloga Clínica Alemana de Santiago
- 2.- Médico Diabetólogo y Nutriólogo, Pontificia Universidad Católica
- 3.- Médico Diabetólogo y Nutriólogo, Universidad de Antofagasta
- 4.- Médico Diabetóloga Universidad de Chile
- 5.- Médico Endocrinólogo, Diabetólogo y Nutriólogo, Universidad de Concepción
- 6.- Médico Diabetóloga Universidad de Santiago
- 7.- Médico Diabetóloga Clínica Las Condes

Agradecimientos a Dra. Roxana Gayoso y  
Dra. Cecilia Vargas por su colaboración médica y a  
Francisco Pino por su colaboración en el diseño y diagramación.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una condición patológica caracterizada por hiperglicemia crónica secundaria a resistencia a la acción de la hormona insulina en sus tejidos blanco, asociado a un déficit de secreción compensatoria de dicha hormona por parte del páncreas.

El manejo del paciente con DM2 comprende un enfrentamiento integral y multidisciplinario que involucra conceptos nutricionales, psicológicos, farmacológicos y de fisiología del ejercicio además de una gran labor de prevención y seguimiento.

Dada su elevada frecuencia, la DM2 es una enfermedad con un alto impacto para la salud pública. Su prevalencia a nivel nacional alcanza un 12,3% en personas sobre los 15 años, llegando hasta un 30,6% en adultos mayores. Actualmente, el 86% de los pacientes con diabetes conoce su condición, y de éstos, solo el 58,2% se mantiene en controles de salud. De los pacientes bajo control, solo el 39,4% tiene valores de hemoglobina glicosilada a1c (A1c) <7% (1).

Reconociendo dicha falencia en el logro de metas de la diabetes, la Sociedad Chilena de Diabetología (SOCHIDIAB) ha solicitado el desarrollo de este documento cuyo objetivo es entregar recomendaciones terapéuticas prácticas basadas en la revisión de la última evidencia científica disponible al momento de su publicación para el manejo integral del paciente con DM2.

Este consenso está dirigido a todo el personal de salud (médico, de enfermería, nutricional, kinesiológico, psicológico, entre otros) que esté involucrado en el manejo de pacientes con diabetes.

Este documento pretende entregar un enfrentamiento preventivo de las complicaciones micro y macrovasculares del paciente con DM2, por lo que el abordaje terapéutico va más allá del control glicémico, abordando también la obesidad, sedentarismo, control lipídico y de la presión arterial, como objetivos fundamentales para la reducción individualizada del riesgo cardiovascular.

Los autores de este documento reconocen la importancia del bienestar psicológico y emocional y el rol fundamental de las intervenciones en salud mental para lograr todas las metas del control de la diabetes. Sin embargo, el abordaje de salud mental se encuentra fuera del alcance de este consenso.

Este consenso excluye el manejo de la DM2 en población pediátrica y en mujeres embarazadas. Tampoco describe el manejo de complicaciones agudas o crónicas de la diabetes.

## LINEAMIENTOS PARA EL MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE CON DM2

Las recomendaciones terapéuticas de este consenso se basan en los siguientes puntos:

- Importancia de la adiposidad como condición fisiopatológica primordial en la génesis del trastorno metabólico.
- Importancia del manejo no farmacológico de la diabetes considerando metas de peso y de actividad física, promoviendo un estilo de vida saludable.
- Evitar la inercia terapéutica, estimulando la intensificación precoz en aquellos pacientes que no cumplen las metas del tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- Enfoque farmacológico individualizado del paciente considerando su riesgo de acuerdo con la presencia de comorbilidades cardiovasculares y renales y no sólo el control glicémico.
- Importancia del control de los lípidos y de la presión arterial, como factores fundamentales en los desenlaces clínicos.
- Individualización de las metas glicémicas.
- Importancia de una adecuada vigilancia de las metas de los pacientes para intervenciones precoces.

## MANEJO NO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE CON DM2

### Dieta saludable y exceso de peso

Una adecuada alimentación es fundamental para el correcto control de la diabetes. Se recomienda que todos los adultos con diabetes (o prediabetes) reciban asesoramiento dietético con el fin de mejorar o mantener los objetivos glicémicos, alcanzar los objetivos de control de peso y mejorar los factores de riesgo cardiovascular dentro de los objetivos de tratamiento individualizados (2).

Así mismo, existe evidencia sólida y consistente que demuestra que el manejo de la obesidad retrasa la progresión de la prediabetes a la DM2 y que es altamente beneficioso en el tratamiento de la DM2. Una pérdida de peso moderada y sostenida mejora el control glicémico y reduce la necesidad de medicamentos antidiabéticos logrando además mejorar los desenlaces cardiovasculares y de mortalidad general (3,4,5). Por tanto, se debe considerar la baja de peso como un objetivo en pos de lograr una A1c en meta terapéutica y a la vez como un objetivo en sí mismo para favorecer los desenlaces en salud (6).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda calcular el índice de masa corporal (IMC) al menos anualmente y evaluar la trayectoria del peso para informar al paciente cómo dicha evolución está interfiriendo en las tomas de decisiones de su tratamiento (7). El peso debe evaluarse con mayor frecuencia en presencia de insuficiencia cardíaca concomitante o ante la existencia de un aumento o pérdida significativa e inexplicable que debe ser investigada (8,9).

En personas de más de 65 años se produce una disminución de la fuerza muscular, deterioro de la calidad de la musculatura y aceleración de la pérdida de masa muscular y aumento de la adiposidad, lo que se asocia a mayor riesgo de DM2 y obesidad (10,11). Por lo tanto, la clasificación del peso no sólo considera el IMC, sino que también la edad del paciente (Tabla 1).

El peso es considerado información de salud sensible, por lo que se debe proporcionar privacidad para el pesaje y utilizar un lenguaje apropiado, respetuoso y sin prejuicios (“persona con obesidad” en lugar de “persona obesa”) (12,13,14).

**Tabla 1- Clasificación del peso según IMC y edad**

	Menor 65 años (kg/m <sup>2</sup> )	Mayor o igual a 65 años (kg/m <sup>2</sup> )
Bajo peso	<18,5	<23
Normopeso	18,5 - 25	23 - 28
Sobrepeso	25 - 30	28 - 32
Obesidad	Clase I 30 - 34,9 Clase II 35 - 39,9 Clase III ≥ 40	≥32

### Intervenciones nutricionales en todo paciente con diabetes

El consenso en terapia nutricional para adultos con diabetes y prediabetes publicado el 2019 por la ADA destaca los siguientes puntos (2):

- El plan de alimentación debe ser individualizado
- La efectividad de un correcto plan de alimentación reduce los niveles de A1c hasta en 2,0% en personas con DM2
- No existe una distribución porcentual ideal de macronutrientes
- La ingesta mínima de fibra debe ser 14 g/1000 Kcal/día
- La ingesta óptima de carbohidratos por día es desconocida. Algunas personas con DM2 podrían beneficiarse de dietas muy bajas en carbohidratos en planes a corto plazo, personalizadas y supervisadas por profesionales con experiencia en este tipo de planes.

El plan de alimentación se debe personalizar lo más posible con el objetivo de mejorar su adherencia a largo plazo. Se recomienda planificar tres o cuatro comidas por día sin colaciones ni picoteos intermedios ya que favorecen la ganancia de peso, además de evitar los ayunos prolongados diurnos ya que facilitan la sobreingesta posterior. Las comidas deben distribuirse durante las horas de luz natural y procurar que exista un intervalo de al menos 12 horas entre el último bocado del día y el primero del día siguiente (la excepción la constituyen los pacientes que usan insulina intermedia por el riesgo de hipoglicemia).

### Intervenciones nutricionales frente a exceso de peso

El objetivo para la mayoría de las personas con DM2 que tienen exceso de peso es lograr y mantener una pérdida de peso ≥ 5% con el fin último de reducir la masa grasa (4). Se pueden obtener mayores beneficios en el control de la diabetes y el riesgo cardiovascular con pérdidas de peso aún mayores (15,16). En adultos mayores las metas de pérdida de peso deben individualizarse y flexibilizarse según la fragilidad del paciente. Sin embargo, la disminución del 10% del peso inicial en adultos mayores en un año reduce los desenlaces cardiovasculares y permite disminuir la medicación, es decir, se obtienen beneficios comparables a los obtenidos en población de menor edad (17, 18).

Las intervenciones deben incluir una alta frecuencia de asesoramiento (≥ 16 sesiones en 6 meses), centrándose en cambios en la dieta, actividad física y estrategias de comportamiento para lograr un déficit de energía de 500 a 750 Kcal/día. El déficit calórico, independiente de la distribución de macronutrientes, combinado con un aumento de la actividad física, sigue siendo el enfrentamiento nutricional con mayor evidencia para lograr reducción de peso en personas con exceso de peso y DM2 o prediabetes. El plan global debe ser multidisciplinario y personalizado, considerando las preferencias del paciente (19). Aunque no está establecida cuál es la ingesta diaria óptima de carbohidratos, este grupo de estudio recomienda no sobrepasar los 180 gr de carbohidratos por día en pacientes con diabetes y exceso de peso.

Para los pacientes que logran objetivos de pérdida de peso a corto plazo, se recomienda continuar con programas de mantenimiento de peso a largo plazo (≥ 1 año). Dichos programas deberían, como mínimo, proporcionar contacto y apoyo mensuales, recomendar un autocontrol continuo del peso corporal (semanal o con mayor frecuencia) y fomentar niveles elevados de actividad física (200-300 min/semana) (20).

### Patrones de alimentación

Representan las características de la totalidad de los alimentos y bebidas consumidas. No se refiere a la indicación de cuándo, qué o cuánto comer.

Cualquier patrón de alimentación puede ser válido para una persona con DM2 siempre que:

- Se prefieran verduras sin almidón.
- Minimice los azúcares agregados y granos refinados.
- Evite los alimentos ultraprocesados.
- Incluya recomendaciones en base a estudios con evidencia sustentable.
- Tenga las calorías adecuadas para mantener un peso en rango saludable, incluyendo la restricción calórica en caso de exceso de peso.

Los principales patrones de alimentación que han demostrado

beneficios en DM2 son la dieta mediterránea, dietas basadas en plantas (vegana o vegetariana) y dietas bajas en carbohidratos (o dietas “low carb”), entre otras.

Todos estos patrones promueven la disminución de los comestibles industrializados y apuntan a consumir “comida natural”. La dieta mediterránea sigue siendo el estándar de oro, con beneficios demostrados en diabetes, prevención cardiovascular y deterioro de la función cognitiva.

Estudios recientes, han observado la asociación entre una elevada ingesta de productos industrializados con mortalidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y diabetes (21). En el año 2015, la Organización Panamericana de Salud publicó la clasificación NOVA de los alimentos que agrupa los alimentos según la naturaleza, la finalidad y el grado de procesamiento (22). El procesamiento se define como el conjunto de métodos para hacer que los alimentos crudos sean más comestibles y agradables, o para preservarlos para el consumo posterior. Es aquí donde nace el concepto de “producto ultraprocesado” utilizado ampliamente en la actualidad.

### Grupos de alimentos según NOVA

- 1- Alimentos sin procesar o mínimamente procesados, animales o vegetales
- 2- Ingredientes culinarios procesados (grasas, aceites, sal y azúcares)
- 3- Alimentos ultraprocesados
- 4- Productos ultraprocesados industrializados que corresponden a sustancias derivadas de los alimentos o sintetizadas de otras fuentes orgánicas

De acuerdo con esta clasificación, la prescripción nutricional debe tener como base alimentos grupo 1, con uso moderado de alimentos del grupo 2 y evitar los productos del grupo 4 cuyo consumo se asocia con el desarrollo de DM2 (23,24).

### Farmacoterapia en DM2 y exceso de peso

Los medicamentos para bajar de peso son eficaces como complementos de la dieta, actividad física y terapia conductual en pacientes seleccionados con DM2 e IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (Tabla 2). Para la elección del fármaco, deben considerarse los beneficios y posibles riesgos de cada medicamento en particular.

Si la respuesta farmacológica sobre el peso es eficaz (normalmente definida como una pérdida de peso  $>5\%$  después de 3 meses de uso), es probable que haya mayor reducción de peso bajo el uso continuo del fármaco. Cuando la respuesta temprana es insuficiente (generalmente  $<5\%$  de pérdida de peso después de 3 meses de uso), o si existen problemas importantes de seguridad o tolerancia, se debe considerar la interrupción del tratamiento farmacológico y evaluar medicamentos alternativos o bien, otros enfoques terapéuticos (6).

Dentro de los fármacos aprobados por la administración norteamericana de fármacos (FDA) para la pérdida de peso figuran la fentermina, el orlistat, la combinación de fentermina y topiramato, la combinación de

naltrexona y bupropion, la liraglutida y la semaglutida de administración subcutánea.

En Chile disponemos de fentermina, que requiere emisión de receta cheque por parte del médico, orlistat, topiramato, liraglutida y semaglutida. Recientemente contamos en Chile con la combinación de naltrexona y bupropión.

### Farmacoterapia antidiabética en personas con exceso de peso

Al elegir medicamentos para reducir la glicemia, se debe considerar el efecto de éstos sobre el peso, evitando los fármacos asociados a aumento de peso en particular en aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad.

Se ha demostrado que el efecto sobre la reducción de A1c de los distintos antidiabéticos no está asociados al IMC inicial. Por lo tanto, se debe elegir el tratamiento que mejor se adapte a la condición de obesidad del paciente. Los antidiabéticos con efecto neutro en peso o asociados a baja de peso son: metformina, inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) (6,25).

### Otras farmacoterapias

Para el manejo de patologías concomitantes en pacientes con exceso de peso y DM2, se sugiere evitar ciertos medicamentos que se asocian a un aumento de éste. Se aconseja evitar el uso de antipsicóticos como la olanzapina, quetiapina y risperidona; antidepresivos como amitriptilina y mirtazapina; anticonvulsivantes como gabapentina y carbamazepina; hormonas como glucocorticoides. La medroxiprogesterona tiene una respuesta individual en cuanto al peso. Cabe recordar que se debe evitar la inercia en la mantención de dichos medicamentos de manera innecesaria (25,26).

### Dispositivos médicos para bajar de peso

Existen varios dispositivos aprobados por la FDA. Todos se consideran estrategias de corto plazo y que, por su alto costo y limitada cobertura por los programas de salud, no están considerados en las normas de tratamientos de la DM2 (6).

### Cirugía bariátrica o cirugía metabólica

El enfrentamiento quirúrgico está recomendado en personas con DM2 de reciente diagnóstico con IMC  $>40$  kg/m<sup>2</sup> o con IMC entre 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> que no han logrado bajar de peso con otros métodos. Puede ser considerado en personas con DM2 con IMC entre 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> que han fracasado con otros métodos (Tabla 2) (6).

Todos los candidatos a cirugía, deben ser evaluados para la detección de comorbilidad de salud mental ya que ésta puede interferir en los resultados de la cirugía a mediano plazo. La intervención quirúrgica debe ser realizada en un centro multidisciplinario asociado a un seguimiento nutricional que incluya determinación de niveles de micronutrientes y estado nutricional según normas, evaluación de ajuste de terapias farmacológicas de diabetes y otras comorbilidades

incluyendo la salud mental y seguimiento psicológico post operatorio (27,28).

Las principales cirugías metabólicas son la gastrectomía vertical en manga y el bypass gástrico en Y de Roux (BGRYR) (29). En estudios randomizados controlados, el BGRYR ha mostrado remisión de DM2 por 1 a 5 años en un 30-63% de los casos (30,31). La reaparición de la DM2 posterior a su remisión es de 35-50% en una media de 8,3 años (32). Independiente de la remisión de DM2, la cirugía logra una mejoría del control metabólico por 5 a 15 años (32,33). La cirugía metabólica ha demostrado además disminuir el riesgo cardiovascular, disminuir la incidencia de enfermedad microvascular y mejorar la calidad de vida (34).

Los factores de buen pronóstico de éxito metabólico y ponderal son: menor edad, data de diabetes inferior a 8 años, compensación de la diabetes con uso de antidiabéticos no insulínicos, mantención de la baja de peso post operatorio y mejor control glicémico preoperatorio (35,36).

Tratamiento	IMC 25-26.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC 27-29.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>
Cambios de estilo de vida	+	+	+	+
Fármacos		+	+	+
Cirugía bariátrica			¿?	+

Basado en American Diabetes Association; 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021) (6)

- La dieta saludable es un pilar del manejo de la persona con diabetes
- El control de peso debe ser un objetivo terapéutico en todo paciente con diabetes
- La terapia nutricional debe ser personalizada, con un aporte calórico reducido en caso de exceso de peso, que evite los alimentos procesados, alta en fibra, que respete el ciclo sueño vigilia y que no sobrepase los 180 gr de carbohidratos en caso de exceso de peso
- La terapia farmacológica e intervenciones quirúrgicas han demostrado beneficios en pacientes con diabetes y exceso de peso que cumplan con los requisitos para su indicación

## Actividad física

Actividad física se refiere a cualquier movimiento físico que aumente el gasto energético. El ejercicio, por su parte, corresponde a una actividad física programada diseñada para mejorar el estado físico.

Existe evidencia sólida del beneficio combinado de ejercicio aeróbico

y de resistencia en personas con DM2 constituyendo en sí mismo un pilar fundamental del tratamiento del paciente con diabetes (37,38). En líneas generales se ha demostrado que el ejercicio mejora el control de la glucosa en sangre, reduce los factores de riesgo cardiovascular, contribuye a la pérdida de peso y mejora el bienestar general (39). Considerando lo anterior, animamos al equipo de salud de personas con DM2 a prescribir rutinariamente el ejercicio con un enfoque individualizado y escalonado para mejorar el logro de los objetivos. Dicho enfoque está destinado a personalizar las recomendaciones y tomar precauciones específicas según la edad, la actividad realizada y la presencia de complicaciones de salud relacionadas con la diabetes (40).

El ejercicio estructurado y programado de al menos 8 semanas de duración reduce la A1c en promedio 0.66%, aun en ausencia de cambios significativo de IMC (41) y reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca (42).

Los ejercicios de flexibilidad y equilibrio tienen una importancia fundamental, en especial en adultos mayores, ya que optimizan el manejo de la sarcopenia y previenen caídas. También se ha demostrado que el ejercicio de resistencia contribuye particularmente en reducir los niveles de A1c en estos pacientes (40,43).

## Prescripción del ejercicio

**Ejercicio aeróbico:** Para iniciar por primera vez un entrenamiento físico aeróbico (equivalente a una caminata rápida) las sesiones deben durar al menos 10 minutos progresando en intensidad y duración hasta 30 minutos, y deben realizarse la mayoría de los días de la semana o al menos no dejar pasar más de 48 horas entre cada sesión. Esta prescripción ha mostrado fisiopatológicamente reducir la resistencia a la insulina (44,45).

**Ejercicio de resistencia:** Los ejercicios de resistencia se deben prescribir con una frecuencia de 2 a 3 sesiones semanales en días no consecutivos incluyendo al menos una serie de 5 repeticiones por sesión, que involucren los grandes grupos musculares, como brazos, abdomen, torso, glúteos y piernas (43,46). Los ejercicios de resistencia incluyen aquellos en que la resistencia es ejercida por el propio peso del paciente o por peso externo como, pesas, mancuernas, botellas con arena u otro contenido, disciplinas como el yoga o tai chi (adaptados para constituir ejercicio de resistencia), u otros similares. Esta modalidad de ejercicio ha demostrado beneficio significativo sobre la A1c, flexibilidad, fuerza muscular y equilibrio (46,47,48,49).

**Mantención del ejercicio:** Para las personas que ya realizan entrenamientos, el progreso recomendado es asegurar al menos 150 minutos -idealmente 200- a la semana, incrementando progresivamente la intensidad. Las personas capaces de correr aproximadamente a 10 km/h al menos por 25 minutos pueden beneficiarse de una frecuencia de 75 minutos por semana (40). Estos ejercicios de mayor intensidad se asocian a mayores reducciones en A1c (42).

## Evaluación previa al ejercicio

Los pacientes con diabetes son considerados pacientes de alto riesgo, o de muy alto riesgo cardiovascular, por lo que el inicio, la actividad física debe prescribirse por períodos cortos, con ejercicios de baja intensidad e ir aumentando lentamente la intensidad y la duración de éste según tolerancia.

Es fundamental evaluar las afecciones que puedan contraindicar ciertos tipos de ejercicio o predisponer a lesiones como hipertensión arterial (HTA) no controlada, retinopatía proliferativa no tratada, neuropatía autonómica, neuropatía periférica, pie de Charcot y antecedentes de úlceras en los pies (50). Los pacientes con retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa grave deben ser evaluados previamente por un retinólogo para definir el riesgo de desencadenar una hemorragia vítrea o desprendimiento de retina al realizar ejercicios aeróbicos o de resistencia de intensidad vigorosa (51). Es importante destacar que los pacientes con neuropatía periférica severa, donde se ve alterada la sensación cinestésica o propioceptiva, que practican 150 minutos por semana de caminata de intensidad moderada y que utilizan un calzado adecuado, presentan un menor riesgo de ulceración y de re-ulceración (52). Esto refuerza la necesidad de evaluar rutinariamente los pies y de educar sobre la correcta elección del zapato o zapatilla y autoexamen de los pies.

Los pacientes con neuropatía autonómica por diabetes deben someterse a un estudio cardíaco antes de iniciar una actividad física más intensa a la que están acostumbrados (53), dado que existe una disminución de la respuesta cardíaca al ejercicio, hipotensión postural, alteración de la termorregulación, alteración de la visión nocturna y mayor susceptibilidad a la hipoglicemia (54).

Los pacientes con enfermedad renal por diabetes no tienen restricciones específicas de ejercicio. Si bien es sabido que la actividad física puede aumentar en forma aguda la excreción urinaria de albúmina, no existe evidencia de que el ejercicio de intensidad vigorosa acelere la tasa de progresión de la falla renal (51).

## Hipoglicemia y ejercicio en DM2

La hipoglicemia por ejercicio es un riesgo para pacientes en tratamiento con insulina o sulfonilureas (SU). Para disminuir su riesgo, se deberá ajustar el tratamiento y/o el consumo de carbohidratos en relación con la sesión de ejercicio. Se recomienda una evaluación de los niveles de glucosa en forma individualizada según el riesgo de cada paciente. Habitualmente, se recomienda ingerir algunos carbohidratos adicionales si la glicemia previa al inicio del ejercicio de tipo aeróbico es menor a 90 mg/dL, dado que aumenta la sensibilidad a la insulina durante la actividad y por varias horas posterior a ésta. Los ejercicios de resistencia pueden elevar los niveles de glucosa en sangre transitoriamente en lugar de reducirlos.

En los pacientes que usan antidiabéticos no insulínicos y no secretagogos no se recomiendan medidas preventivas de rutina (50).

## Inactividad

Se debe insistir en reducir la cantidad de tiempo que las personas con DM2 pasan en actividades sedentarias, es decir, comportamientos de vigilia con bajo gasto de energía, tales como trabajar en computador, ver televisión o exposición a cualquier tipo de pantallas, etc (55). Se debe prescribir la interrupción de los episodios de actividad sedentaria cada 30 minutos, indicando ponerse de pie, caminata suave, yoga de baja intensidad, quehaceres domésticos, jardinería, natación, baile, o cualquier otro tipo de actividad ligera (56). Existen reportes que estas interrupciones se relacionan con niveles de glucosa postprandial moderadamente más bajos (57,58).

- La actividad física y el ejercicio deben recomendarse y prescribirse a todas las personas con DM2 como parte del tratamiento antidiabético
- Las recomendaciones y prescripciones variarán según la edad, el nivel de entrenamiento previo y la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes
- Las recomendaciones deben adaptarse para satisfacer las necesidades individuales de cada persona
- Se debe enfatizar el concepto de interrumpir los períodos de inactividad mayores a 30 minutos
- Se debe reforzar la prescripción de la actividad física en casa control

## Reforzamiento de las medidas terapéuticas no farmacológicas

Se han definido cuatro momentos críticos en que se debe reforzar las medidas no farmacológicas, tanto de alimentación como de ejercicio: al momento del diagnóstico, anualmente y/o cuando no se cumplen las metas, cuando se diagnostica una complicación de la diabetes u otra condición de salud relevante y, por último, cuando ocurren etapas de transición a una nueva etapa vital (adolescencia, maternidad o paternidad, climaterio, envejecimiento) (59).

## MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PERSONAS CON DM2

Pese a los múltiples avances en terapia para las enfermedades metabólicas, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo la primera causa de muerte en pacientes con diabetes, tanto a nivel mundial como nacional (60,61,62).

La DM2 ha sido considerada clásicamente como un “equivalente coronario”, vale decir, una condición que confiere un riesgo de presentar síndrome coronario agudo (SCA) a 10 años similar al de pacientes que ya han presentado un evento coronario. Este precepto viene de datos clínicos de estudios de la década de los 90’ en que se observó que pacientes con

diabetes, a iguales niveles de colesterol total que los pacientes sin diabetes presentaban un riesgo de infartarse aproximadamente 4 veces superior (63).

Sin embargo, y afortunadamente, datos más modernos de los últimos años, han mostrado una reducción sostenida de la tasa de eventos coronarios agudos y de isquemia de territorio cerebral, a menos de la mitad, desde la masificación del uso de estatinas y terapia antihipertensiva, aunque el riesgo sigue siendo mayor que en individuos sin diabetes. Lo anterior pone de manifiesto la gran relevancia que tiene en la población con diabetes la identificación de este problema y su tratamiento agresivo a modo de reducir la tasa de eventos cardiovasculares en esta población (64).

Por los argumentos de riesgo y de efectividad de la terapia en esta población, lo más adecuado y efectivo es considerar a todo paciente con DM2 como de alto riesgo cardiovascular, sin necesidad de usar calculadoras específicas, y tratarlo en forma consecuyente.

Cabe destacar, que el uso de aspirina ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con antecedente de infarto al miocardio o accidente cerebrovascular, por lo que debe ser utilizada como prevención secundaria. Sin embargo, la indicación de la aspirina en prevención primaria es más controversial, por lo que este consenso no la recomienda (65). Por lo tanto, se recomienda reevaluar la indicación de aspirina y suspenderla cuando no está indicada para prevenir complicaciones hemorrágicas.

### Metas de cifras tensionales

Aproximadamente la mitad de las personas con DM2 tienen HTA, y sólo un cuarto de ellos tienen la presión arterial (PA) en metas de control. Esta prevalencia es de extrema importancia, ya que la coexistencia de DM2 con HTA triplica el riesgo coronario y duplica el riesgo cerebrovascular, en comparación con la población con DM2 sin HTA.

Es clave recalcar que la medición de PA es un requisito fundamental en todo control de pacientes con DM2, conducta ampliamente avalada en guías internacionales (63,66).

Datos clásicos muestran que cifras tensionales de PA sistólica sobre 140 mmHg aumentan la tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes.

En la cohorte UKPDS se evaluó el rol de tener un control más laxo versus uno estricto de PA (aproximadamente PA <155/90 mmHg vs. <140/80 mmHg), encontrándose mayor reducción de riesgo de complicaciones micro y macrovasculares con metas de terapia más estrictas (67). Además, un 30% de pacientes con DM2 pueden tener un patrón de HTA “enmascarada”, no expresada en durante la atención clínica y sólo pesquizable mediante exámenes de PA de 24 horas, lo cual conferiría mayor riesgo de complicaciones microvasculares (68).

Si bien existen algunas discrepancias entre sociedades internacionales sobre la cifra diagnóstica de HTA (69), dado el énfasis sobre la disminución agresiva del riesgo cardiovascular, este consenso recomienda la cifra de PA 130/80 mmHg como valor para iniciar terapia antihipertensiva y como

meta terapéutica en la mayoría de los pacientes con diabetes.

Cabe destacar que el tratamiento agresivo para lograr cifras tensionales demasiado bajas (PA sistólicas menores a 120 mmHg) no reportaría mayores beneficios cardiovasculares que la obtención de cifras antes mencionadas y sólo produciría efectos adversos derivados de la terapia (70).

En pacientes seleccionados, con pronóstico vital reservado a mediano o corto plazo, con múltiples comorbilidades, demencia o en etapa de fin de vida, las metas de cifras tensionales pueden relajarse a valores más altos a modo de disminuir la polifarmacia y efectos adversos.

### Farmacoterapia antihipertensiva en personas con DM2

Como se señaló previamente, todo paciente con DM2 con cifras de PA superiores a 130/80 mmHg debe iniciar terapia hipotensora (la cifra se puede modificar a 140/90 mmHg según perfil individual) (69).

Para iniciar tratamiento, deben evaluarse 3 desenlaces de interés: reducción de riesgo de cardiopatía coronaria, disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica y reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Las drogas bloqueadoras del SRAA, iECA y ARA2, se consideran como drogas de primera línea para el tratamiento de la HTA en pacientes con DM2 dado su beneficio en estudios clínicos en los desenlaces coronarios, renales y cerebrovasculares. Para su indicación, la velocidad de filtración glomerular (VFG) debe ser mayor a 30 mL/min y el potasio plasmático debe ser menor a 5,0 mEq/L. Los pacientes con albuminuria sobre 300 mg diarios, se benefician particularmente de drogas bloqueadoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (71).

Los bloqueadores de calcio dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino, felodipino) tienen datos controversiales sobre la prevención coronaria y progresión de daño renal, pero han mostrado sólidos resultados en la prevención cerebrovascular, por lo que deben considerarse como terapia aditiva en esta población (72). Además, dado que no afectan la función renal, pueden usarse libremente en población con VFG disminuida (73).

Las tiazidas han mostrado beneficio en prevención coronaria y cerebrovascular, con su efecto en progresión del daño renal siendo desconocido a la fecha, por lo que también pueden considerarse como drogas de primera línea en casos con hiperkalemia. A la vez, son una alternativa adecuada para agregar como segunda droga en caso de necesitar escalar terapia (74).

Pese a controversias pasadas respecto a la influencia sobre el control metabólico, los betabloqueadores también han mostrado, aunque en menor magnitud, beneficio en los tres desenlaces seleccionados (75). Los betabloqueadores pueden ser usados como hipotensores, particularmente en pacientes con VFG disminuida que no puedan usar otras drogas, como terapia aditiva cuando ya se han optimizado las dosis de las otras familias descritas, o bien o en aquellos pacientes con gran compromiso simpático tanto como primera droga o como segunda o tercera en caso de necesidad de intensificar tratamiento.

Actualmente se considera, por lo tanto, que todos los fármacos antihipertensivos son adecuados para usarse en personas con DM2 y que la selección debe basarse en criterios individuales (65). No existe evidencia clínica sólida para recomendar una familia de fármacos por sobre otra. Según datos actuales, a modo de controlar efectivamente el riesgo de daño de órgano blanco de la hipertensión, se recomienda iniciar terapia antihipertensiva con dos familias farmacológicas distintas, ambas con beneficio cardiovascular demostrado (65, 76). Datos muestran que el uso de combinaciones de drogas en una sola píldora podría lograr mejor control que sus componentes por separado (73). Cabe mencionar que no deben combinarse iECA y ARA2, puesto que esta combinación no aporta mayores beneficios cardiovasculares y sólo agrega efectos adversos, particularmente renales (77). El enfoque actual del Ministerio de Salud de Chile, alineado con la Organización Panamericana de la Salud y el programa HEARTS, recomienda la combinación farmacológica de un inhibidor del SRAA asociado a amlodipino para iniciar terapia hipotensora (78), postura que es apoyada por los autores de este consenso.

- Las personas con DM2 deben considerarse como de alto riesgo cardiovascular, y la reducción de dicho riesgo debe ser un elemento cardinal en la terapia.
- La mitad de las personas con DM2 tienen HTA. Se recomienda iniciar terapia antihipertensiva con cifras de PA mayores a 130/80 mmHg.
- En todo paciente con DM2 y HTA se recomienda iniciar terapia combinada con dos drogas con beneficio cardiovascular y renal demostrado. Este consenso recomienda iniciar en dosis bajas de un inhibidor del SRAA asociado a amlodipino.

## Metas lipídicas

Los pacientes con DM2, debido al efecto de la insulinoresistencia sobre el metabolismo lipídico, suelen cursar con una dislipidemia mixta con triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y cifras de colesterol LDL más bien normales. Es importante destacar que pese a este valor de colesterol LDL “normal”, estas partículas de colesterol LDL son pequeñas y densas, altamente aterogénicas (63,79). Por esta razón, se debe ser muy acucioso en el diagnóstico de dislipidemia en personas con diabetes y agresivo en su tratamiento.

Los últimos 30 años han visto un gran auge de estudios con resultados notables de la terapia hipolipemiente, en particular con estatinas, y la reducción del riesgo cardiovascular, acumulando datos positivos de cientos de miles de individuos hasta la fecha (80,81).

Es importante tener claro que, en términos clínicos, el interés principal debe estar enfocado en reducir la carga de enfermedad cardiovascular de la población con diabetes, ya que es la causa líder de mortalidad en este grupo de pacientes (62).

La aproximación de la terapia hipolipemiente, recomendada por la norma técnica chilena de dislipidemia, se basa en el enfoque clínico guiado por metas lipídicas (82). El riesgo cardiovascular de

cada paciente se calcula según la ecuación de National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATPIII) armonizada a la población chilena (83). Los pacientes se clasifican en riesgo bajo, moderado y alto, siendo las metas de colesterol LDL para esos grupos <130 mg/dL, <100 mg/dL y <70 mg/dL respectivamente. Además de la meta de colesterol de LDL, se debe considerar el colesterol no-HDL (colesterol total – colesterol HDL) como un marcador de todas las partículas aterogénicas circulantes, cuya meta se establece 30 mg/dL por sobre la meta de colesterol LDL (82).

Por su parte, las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología, en conjunto con la Sociedad Europea de Aterosclerosis, han propuesto metas lipídicas más agresivas que las anteriormente recomendadas por el Ministerio de Salud de Chile el año 2018. Estas nuevas guías, que han tenido una muy buena aceptación transversal, proponen tratar a todo paciente con DM2, con el objetivo de reducir el colesterol LDL basal al menos un 50% y un colesterol LDL menor a 70 mg/dL. Sin embargo, si el paciente posee un muy alto riesgo cardiovascular, la meta debe ajustarse para lograr una reducción de LDL basal de al menos 50% y lograr valores de colesterol LDL inferiores a 55 mg/dL. Cabe destacar que se deben cumplir ambos objetivos, es decir la reducción porcentual sobre el colesterol basal y la meta del valor absoluto de acuerdo con riesgo establecido. Todo paciente con DM2 debe ser considerado de alto riesgo, mientras que los pacientes con DM2 que son considerados de muy alto riesgo son aquellos con daño de órgano blanco (albuminuria sobre 300mg/dL diarios, presencia de retinopatía o neuropatía) o aquellos con 3 o más factores de riesgo mayores. Los factores de riesgo mayores son: presencia de enfermedad cardiovascular, VFG menor a 30 mL/min, hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular u otro factor de riesgo. Como objetivo terapéutico secundario, estas guías refieren que el colesterol no-HDL y la ApoB son buenos marcadores y establece las metas de colesterol no-HDL <100 mg/dL y ApoB <80 mg/dL en aquellos pacientes de alto riesgo y en aquellos de muy alto riesgo metas de colesterol no-HDL <85 mg/dL y ApoB <65 mg/dL (84).

Actualmente, los niveles de triglicéridos y de colesterol HDL no deben ser considerados metas para el control de riesgo cardiovascular.

## Rol de las estatinas en el control de metas lipídicas

Las estatinas disminuyen el colesterol LDL por medio de la reducción de la síntesis de colesterol en el hígado. El efecto sobre las concentraciones plasmáticas de LDL es dependiente de la dosis de las estatinas. Es importante recalcar que el uso de terapia con estatinas en diabetes ha mostrado ser seguro y reducir de forma muy significativa el riesgo cardiovascular en la población con diabetes (85).

La evidencia actual recomienda que en todo paciente con DM2 debe iniciarse con un esquema de estatina de intensidad moderada - alta, es decir, una estatina cuya dosis logre disminuir al menos un 50% del colesterol LDL basal, hasta la máxima dosis tolerada en pos de lograr las metas descritas (84).

## Rol de otros fármacos hipolipemiantes

El ezetimibe corresponde a un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Su uso, asociado a estatinas, reduce el colesterol LDL en un 24%, con un mayor beneficio entre los pacientes con diabetes. Se sugiere agregar ezetimibe a la terapia con estatinas en aquellos pacientes que no logran las metas descritas de colesterol LDL o en aquellos que presentan intolerancia a estatinas. Cabe recalcar, que previo a la combinación con ezetimibe, se recomienda intensificar el tratamiento con estatina hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (84). En pacientes recientemente infartados que se encontraban bajo tratamiento con estatinas, el ezetimibe ha mostrado reducir levemente los eventos coronarios (86).

Hoy se dispone de evidencia sólida que muestra que la terapia para lograr reducción de triglicéridos y aumento de colesterol HDL, adicionado sobre la terapia con estatinas, no reduce de forma significativa el riesgo cardiovascular tanto en población general como en personas con diabetes (87,88,89). Por lo tanto, la adición de fibratos, niacina o ácidos grasos omega-3 a la terapia con estatinas, no está recomendado y por consiguiente, nunca deben suspenderse las estatinas para indicar otros fármacos hipolipemiantes.

En caso de hipertrigliceridemia sobre valores de 500 mg/dL debe reducirse la ingesta dietaria de azúcares refinados y alcohol, optimizar el control glicémico y compensar un posible hipotiroidismo. Si a pesar del control de estos tres factores, se mantienen triglicéridos sobre 500 mg/dL, debe asociarse fibratos para prevenir el riesgo de pancreatitis aguda. Los fibratos de elección son aquellos que pueden combinarse con estatinas como fenofibrato, ciprofibrato o bezafibrato (90). Es fundamental aclarar que el gemfibrozilo no debe asociarse con ninguna estatina.

- La dislipidemia del paciente con DM2 es altamente aterogénica, a pesar de valores de colesterol LDL relativamente normales.
- La terapia hipolipemiente con estatinas reduce de forma significativa y segura el riesgo cardiovascular en la población con diabetes.
- La meta terapéutica debe ser la reducción de colesterol LDL. El colesterol no-HDL y Apo B son metas secundarias.
- Se debe iniciar terapia con atorvastatina o rosuvastatina en dosis moderadas - altas e ir intensificando a dosis suficientes para lograr las metas de acuerdo al riesgo alto o muy alto del paciente con DM2. Las estatinas deben mantenerse de por vida.
- Si el paciente no consigue las metas de colesterol LDL a pesar de estatina en dosis máxima tolerada, se recomienda asociar ezetimibe.
- En pacientes ya usuarios de estatinas con enfermedad coronaria establecida, agregar ezetimibe puede reducir aún más su riesgo cardiovascular.
- Las otras terapias hipolipemiantes de amplia disponibilidad (fibratos, ácidos grasos omega 3 y derivados de ácido nicotínico) no han mostrado reducir los eventos cardiovasculares, por lo que nunca deben reemplazar el uso de estatinas.

## MÉTRICAS GLICÉMICAS PARA EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTE CON DM2

Para poder objetivar el control metabólico glicémico del paciente con diabetes, contamos con 3 herramientas que entregan diferentes métricas. Las nuevas tecnologías han permitido aumentar la adquisición de datos, por lo que es fundamental familiarizarse con ella para poder realizar una correcta interpretación de éstos.

### Hemoglobina glicosilada A1c

Para la evaluación del control glicémico se utiliza principalmente la prueba de A1c que refleja la exposición sanguínea a la glucosa por un período aproximado de tres meses. La A1c es el biomarcador más estudiado y posee una buena correlación con los desenlaces adversos crónicos de la diabetes. Las intervenciones terapéuticas enfocadas a su reducción han demostrado beneficios micro y macrovasculares. La A1c realizada por técnica certificada, debe interpretarse con cautela frente a condiciones que afecten el recambio de glóbulos rojos (ej: anemia, insuficiencia renal crónica avanzada, uso de eritropoyetina, transfusiones, embarazo, etc) o hemoglobinopatías (91). En pacientes con diabetes que se encuentran dentro de las metas terapéuticas, se recomienda controlarla al menos dos veces al año. En caso de que el paciente tenga A1c sobre las metas terapéuticas, se recomienda seguimiento cada 3 meses o incluso más frecuente (92). La A1c capilar certificada, disponible en algunos centros, permite cambios terapéuticos más rápidos durante la atención del paciente.

La A1c, sin embargo, no refleja la variabilidad glicémica ni es capaz de predecir el riesgo de hipoglicemias (91), por lo que puede no ser suficiente por sí sola como medida de evaluación glicémica en pacientes con mayor riesgo de presentar hipoglicemias (usuarios de insulina o SU), o aquellos con importante déficit de secreción que presentan hiperglicemia postprandial significativa o con falla autonómica).

### Automonitoreo de glucosa capilar

El automonitoreo de glucosa capilar o glucometría permite al paciente evaluar el impacto glicémico de la dieta, ejercicio y de la terapia farmacológica. A su vez, la glucometría, dentro de un programa de educación y guiado por profesionales de la salud, permite al paciente realizar ajustes terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos, que han demostrado reducción de la A1c (92). Los pacientes usuarios sólo de insulina basal, que estén capacitados para realizar ajustes de dosis, deben medirse según el tipo y horario de insulina utilizado. Por su parte, los pacientes en terapia insulínica intensificada (esquema basal-bolo) deben medirse en ayunas, previo a cada comida, 2 horas posterior a la ingesta de comida si el médico tratante lo considera necesario y cada vez que sospechen hipoglicemia y durante el manejo de ésta, hasta lograr la normoglicemia (Tabla 3). El automonitoreo ha demostrado un beneficio menor en cuanto a reducción de A1c en pacientes usuarios de medicamentos no insulínicos, sin embargo es de utilidad para la evaluación y manejo de hipoglicemia en pacientes usuarios de secretagogos (91).

**Tabla 3- Recomendaciones de automonitoreo en pacientes usuarios de insulina**

Esquema de insulina	Horario automonitoreo glicémico
Insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH), detemir o glargina U100 al acostarse	A primera hora de la mañana antes de ingerir la primera comida del día
Insulina NPH o detemir doble dosis	A primera hora de la mañana antes de ingerir la primera comida del día y a media tarde entre 6 a 8 horas después de aplicar la dosis matinal
Insulina glargina U100 matinal, insulina glargina U300 o degludec (recordar que tarda tres días en alcanzar estabilidad)	A primera hora de la mañana antes de ingerir la primera comida del día y en el vespertino antes de ingerir la última comida del día
Insulina basal - bolo	A primera hora de la mañana antes de ingerir la primera comida del día, antes de cada ingesta de comida y 2 horas post ingesta según indicación médica

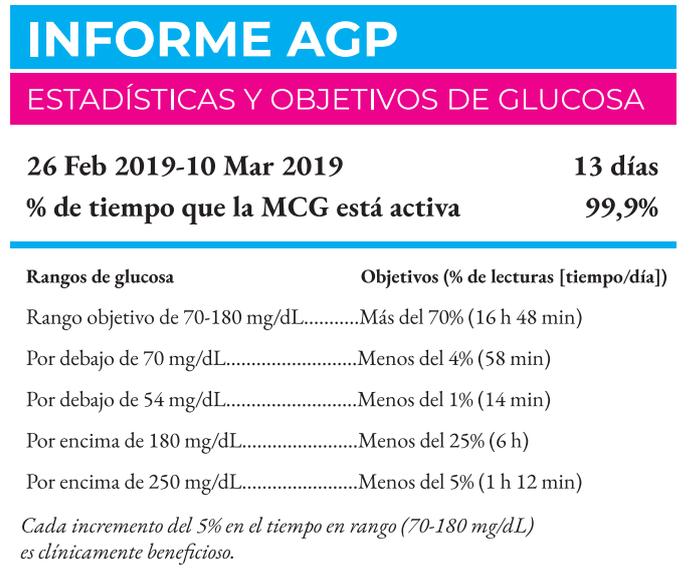
Adaptado del libro "Diabetes Mellitus tercera edición" capítulo 10 "Uso clínico de la insulina" editorial Mediterráneo 2014 editores Dr. Manuel García de los Ríos A. y Pilar Durruty A (93).

## Monitoreo continuo de glucosa

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) consiste en la medición de glucosa en el tejido intersticial por medio de un sensor que se inserta en el tejido graso subcutáneo. El sensor está conectado a un transmisor que permite la visualización del valor de glucosa en un dispositivo lector o en un teléfono inteligente que tenga descargada una aplicación para ello. Dicha medición puede ser continua y asociada a alarmas de niveles límites y cambios de glucosa (monitoreo en tiempo real) o puede ser continua, pero con visualización del valor sólo cuando el sensor es escaneado, por lo que no se asocia a alarmas de niveles ni tendencias de glucosa (monitoreo intermitente). El MCG permite una adecuada evaluación del control glicémico si es utilizado por al menos 2 semanas, con un uso diario del sensor mayor al 70% del tiempo. En estos casos la descarga de datos del MCG permite el análisis de diferentes métricas glicémicas, siendo la más relevante el porcentaje del tiempo en el rango (TIR- por su sigla en inglés) de glucosa entre 70 y 180 mg/dL (Figura 1) (94). El TIR ha demostrado ser un marcador confiable para evaluar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, riesgo de nefropatía y retinopatía en DM2 (92).

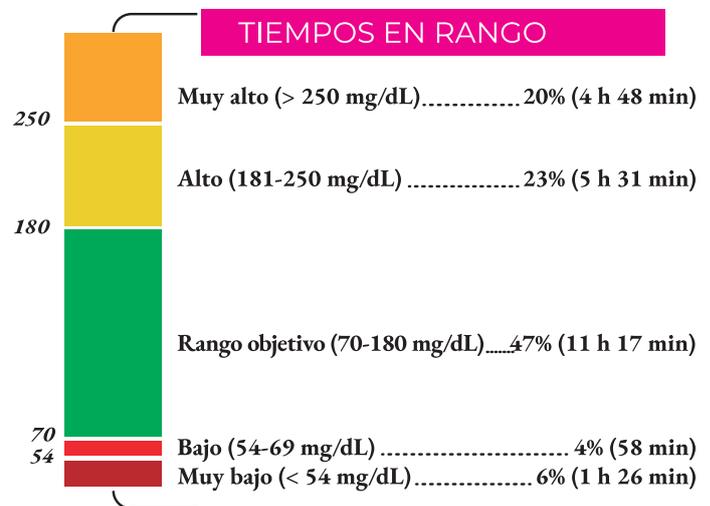
El uso del MCG ha mostrado discretos beneficios en reducción de la A1c, aumento del TIR y reducción de hipoglicemias en pacientes con DM2 con esquema de insulina intensificado. Sin embargo, los estudios en esta población de pacientes son de corto plazo y muy heterogéneos. El uso de CGM, por lo tanto, es recomendado para casos puntuales, en especial usuarios de esquemas de insulina intensificado y elevado riesgo de hipoglicemia o hipoglicemias inadvertidas, según el criterio del médico tratante, en el contexto de una vasta educación del paciente y un análisis exhaustivo de las métricas glicémicas del CGM en el control médico (92,95).

**Figura 1- Ejemplo de perfil ambulatorio de glucosa (AGP)**



<b>Promedio de glucosa</b>	<b>173 mg/dL</b>
<b>Indicador de manejo de la glucosa (IMG)</b>	<b>7,6%</b>
<b>Variabilidad glucémica</b>	<b>49,5%</b>

Definida como porcentaje del coeficiente de variación (%CV); objetivo  $\leq 36\%$



- Los niveles de A1c poseen una buena correlación con la incidencia de complicaciones de la diabetes, por lo que es la principal meta para el control glicémico.
- El automonitoreo es una herramienta fundamental para el control de la glicemia y ajustes de la terapia insulínica.
- El automonitoreo, realizado en forma periódica, reduce la frecuencia de hipoglicemia y previene la aparición de complicaciones crónicas.
- El MCG es una nueva herramienta para el control glicémico. En DM2 hay poca evidencia de su utilidad, pero probablemente tenga un rol mayor en el futuro cercano.

## Valores de las metas glicémicas

Los objetivos o metas glicémicos deben ser individualizados de acuerdo con las características del paciente. Dentro de los factores a considerar se encuentran la edad del paciente, su expectativa de vida, comorbilidades, duración de la diabetes, riesgo de hipoglicemia, fragilidad del adulto mayor, entre otros (91,92).

Para definir la fragilidad del adulto mayor de 65 años y su meta glicémica (Tabla 4), este consenso recomienda utilizar el Índice de Fragilidad Clínica (IFC) (96), que se divide en 7 categorías basadas en juicio clínico descritas a continuación.

- 1- Paciente muy en forma, robusto, activo, energético, muy motivado. Ejercita con regularidad y está en el mejor estado físico para su grupo etario.
- 2- Paciente en forma, sin enfermedad activa. Ejercita con regularidad, pero está en menor forma que la categoría 1.
- 3- Paciente en forma, con comorbilidades tratadas o estables. Los síntomas derivados de sus comorbilidades están bien controlados comparados a la categoría 4.
- 4- Paciente aparentemente vulnerable, enlentecido o tiene síntomas de sus comorbilidades. Aunque no es francamente dependiente, se queja comúnmente de que es más lento para realizar las actividades diarias.
- 5- Paciente ligeramente frágil, con dependencia parcial. Necesita ayuda para actividades instrumentales de la vida diaria.
- 6- Paciente moderadamente frágil, con dependencia casi total. Necesita ayuda para actividades instrumentales y no instrumentales de la vida diaria.
- 7- Paciente severamente frágil, con dependencia total. Completamente dependiente para actividades de la vida diaria o con enfermedad terminal.

**Tabla 4- Metas glicémicas según edad y fragilidad**

Características del paciente	A1c (%)	Glicemia ayunas y pre comidas (mg/dL)	Glicemia al acostarse (mg/dL)	MCG
< 65 años	< 7 o < 6.5 sin riesgo de hipoglicemia severa	80 - 130	80 - 180	TIR >70% TBR < 4%
> 65 años con fragilidad 1 a 3	< 7 - 7.5	80 - 130	80 - 180	TIR >70% TBR < 4%
> 65 años con fragilidad 4 a 6	<8	90 - 150	100 - 180	TIR > 50% TBR < 1%
> 65 años con fragilidad 7	Irrelevante. Objetivo es evitar hipo/hiperglicemias sintomáticas	100 - 180	110 - 200	TIR > 50% TBR < 1%

TIR: tiempo en rango; TBR: tiempo bajo el rango

## Seguimiento de metas

En el caso de pacientes con buen control metabólico, que se encuentren estables, las metas deben evaluarse al menos dos veces al año. Si, por el contrario, el paciente se encuentra con un control glicémico fuera de metas, debe realizarse intervenciones terapéuticas efectivas y reevaluar precozmente. Es de vital importancia evitar la inercia terapéutica dado que es una de las principales limitaciones para lograr un buen control metabólico.

## Medicamentos antidiabéticos

Este documento considera los siguientes fármacos antidiabéticos disponibles en el país: metformina, SU, iDPP-4, iSGLT2, arGLP-1, e insulina.

### Metformina

Históricamente se considera la terapia farmacológica de primera línea, se recomienda para casi todos los pacientes con DM2, especialmente los con sobrepeso u obesidad ya que no aumenta de peso, es muy eficaz para reducir la glicemia. La metformina pertenece a la familia de las biguanidas, por sí sola no provoca hipoglicemias, es segura y tiene bajo costo (97). La metformina disminuye la insulino resistencia, se denomina insulino sensibilizador. Reduce los niveles de glucosa en la sangre por mecanismos no del todo conocidos, pero su acción más importante es en el hígado, reduciendo tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis. La metformina aumenta el número y/o la afinidad del receptor de insulina en adipocitos y células musculares. También aumenta la actividad de la tirosina quinasa del receptor de insulina, estimula el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno en el tejido muscular.

La metformina tiene efectos extraglicémicos que son beneficioso sobre factores de riesgo cardiovascular, que incluyen leve mejora del perfil de lípidos, al disminuir los triglicéridos, colesterol LDL y mejorar niveles de colesterol HDL, también disminuye los elevados niveles del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y mejora otras anomalías fibrinolíticas (98).

La monoterapia con metformina disminuye la concentración de glucosa plasmática en ayunas en aproximadamente 60-70 mg/dL y la A1c en 1.5-2.0% en pacientes con DM2. Está disponible como fármaco de liberación simple o inmediata que se debe administrar dos veces al día o de liberación prolongada para administrar 1 o 2 veces. Para mejorar la tolerancia y adherencia, se sugiere administrar posterior a comidas. Ambas formulaciones tienen igual eficacia terapéutica.

La dosis diaria máxima es de 2550 mg, aunque las dosis superiores a 2000 mg se asocian con escasa eficacia adicional y peor tolerancia. Los síntomas digestivos (diarrea, meteorismo y dolor abdominal) son frecuentes y dependen de la dosis. Pueden mejorar con el tiempo o con la reducción de la dosis, o con el cambio a formulaciones de liberación prolongada. Se aconseja iniciar paulatinamente con un comprimido al día de la dosificación elegida y aumentar al segundo en 4-7 días.

La metformina no debe indicarse a pacientes con una velocidad de filtración glomerular (VFG) menor de <30 mL/min. Se debe reducir de la dosis cuando la VFG es <45 mL/min. No debe indicarse en insuficiencia hepática moderada. Debe realizarse un seguimiento estrecho cuando existan condiciones que puedan reducir la VFG (Tabla 5). Una complicación infrecuente, pero muy grave, es la acidosis láctica, la que suele presentarse en el contexto de una enfermedad grave (con hipoxemia o hipoperfusión tisular) o insuficiencia renal aguda.

La metformina debe suspenderse en caso de enfermedad grave, vómitos o deshidratación. Debe suspenderse 24 horas antes de cirugías o de realizar exámenes que requieran utilización de medios de contraste. La metformina puede provocar una disminución de los niveles de vitamina B12 y se recomienda la monitorización periódica especialmente en adultos mayores o individuos vegetarianos (99). Se debe suplementar si los niveles son deficientes, particularmente en aquellos con anemia o neuropatía.

En el estudio prospectivo UKPDS, la metformina fue el único medicamento que redujo la muerte relacionada con diabetes, el infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular (67). Este y otros estudios han sugerido beneficios de la metformina para prevenir enfermedad cardiovascular, aunque dichos estudios no han sido diseñados específicamente para evaluar este efecto (100).

**Tabla 5- Característica de la metformina**

Compuesto	Formulación (mg)	Dosis diaria (mg)	Uso en insuficiencia renal
Metformina liberación simple	500, 850, 1000	1500 - 2550	No usar con VFG <30 mL/min
Metformina liberación prolongada	500, 750, 1000		Reducir dosis con VFG <45 mL/min

- La metformina es el medicamento de primera línea para tratar la diabetes
- Debe suspenderse en caso de enfermedad grave, vómitos o deshidratación, 24 horas antes de cirugías o de realizar exámenes que requieran utilización de medios de contraste
- No debe indicarse a pacientes con una VFG menor de <30 mL/min. Se debe reducir de la dosis cuando la VFG es <45 mL/min
- La metformina puede provocar una disminución de los niveles de vitamina B12 y se recomienda su monitorización periódica

### Sulfonilureas (SU)

Fueron los primeros medicamentos antidiabéticos orales utilizados en el tratamiento de la DM2. Son ampliamente usados por su gran potencia y bajo costo en general. En los últimos años ha disminuido

su indicación dada la disponibilidad de nuevos medicamentos antidiabéticos que, a diferencia de las SU, no producen hipoglicemia y ofrecen ventajas en relación a la reducción de complicaciones cardiovasculares y renales.

Las SU disminuyen los niveles de glucosa en sangre estimulando la secreción de insulina por el páncreas. Se unen al receptor de SU en la célula B, provocando la liberación de insulina. Reducen la A1c en 1.0-2.0% (101).

Existen notables diferencias entre las distintas SU tanto en dosis y uso en insuficiencia renal (Tabla 6). Las SU son potentes hipoglicemiantes. El estudio ADOPT, que comparó glibenclamida, metformina y rosiglitazona (una tiazolidinediona, actualmente retirada del mercado) en monoterapia a 5 años, constató que las SU son las que más rápidamente reducen la glicemia, pero más prontamente fallan, requiriendo intensificar la terapia (102).

Dentro del arsenal terapéutico de la atención primaria de salud se cuenta con glibenclamida, SU de segunda generación, caracterizada por presentar gran potencia y una vida media larga, lo que se asocia a un elevado riesgo de hipoglicemias, especialmente en poblaciones vulnerables. Evidencia disponible indica que glibenclamida provoca más hipoglicemias que otros secretagogos y otras SU (103). Glimpirida y gliclazida presentan menor riesgo de hipoglicemias y pueden ser indicada con cautela en algunos pacientes, teniendo precaución en no usarlas en pacientes ancianos o con enfermedad renal crónica asociada (104). Además, las SU se asocian a ganancia de peso corporal (67).

Con respecto a eventos cardiovasculares adversos, diversas estudios y revisiones sistemáticas no han demostrado aumento de la mortalidad comparado con otros tratamientos (67, 103).

Las SU están contraindicadas en insuficiencia hepática moderada y grave, insuficiencia renal, desde etapa 3b a 5, individuos con déficit cognitivo, adultos mayores frágiles de 65 años o mayores de 70 años independiente de su estado funcional, diabetes mellitus tipo 1 y diabetes secundaria a enfermedad pancreática. No se deben asociar a terapia con insulina. No se aconseja su uso durante el embarazo o lactancia.

**Tabla 6- Características de las sulfonilureas**

Compuesto	Formulación (mg)	Dosis diaria (mg)	Uso en insuficiencia renal
Glibenclamida	5	2,5 - 20	No usar con VFG <60 mL/min
Gliclazida liberación prolongada	60	30 - 120	No usar con VFG <30 mL/min
Glipizida	5	2,5 - 20	No usar con VFG <15 mL/min
Glimpirida	2 y 4	2 - 8	No usar con VFG <60 mL/min

- Las SU presentan riesgo de hipoglicemias y deben ser indicadas con cautela.
- No se aconseja su uso en pacientes ancianos o con enfermedad renal crónica asociada.
- Se debe suspender las SU al iniciar tratamiento con insulinas.

- Los iDPP-4 son medicamentos seguros que actúan sobre el eje incretina
- No aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, pero saxagliptina se ha asociado a insuficiencia cardíaca
- Son medicamentos neutros en peso
- Pueden asociarse con otros fármacos, a excepción de los arGLP-1.

### Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4)

Las incretinas son hormonas intestinales que se secretan como respuesta a la ingesta de nutrientes. Dentro de sus acciones, destaca la estimulación de la secreción de insulina por parte del páncreas, de modo glucosa-dependiente y reducen la concentración de glucagón (92). Los iDPP-4 inhiben la enzima que degrada las incretinas elevando los niveles de GLP-1 y otras hormonas de este grupo.

Los iDPP-4 poseen una capacidad moderada de reducción de la A1c. Dentro de sus características destaca que son fármacos neutros en el peso y que raramente se han visto asociados a hipoglicemia. Los estudios de seguridad cardiovascular han demostrado que los iDPP-4 no aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, pero saxagliptina se ha asociado a descompensación de insuficiencia cardíaca en pacientes que la presentan. Salvo la linagliptina, todos son de metabolismo renal, por lo que debe ajustarse su dosificación según la función renal (Tabla 7). La vildagliptina no debe utilizarse en casos de insuficiencia hepática ni elevación de transaminasas por sobre 2,5 veces el valor de referencia máximo. Se recomienda discontinuar el uso de los iDPP-4 en caso de pancreatitis, aunque no hay evidencia significativa que demuestre causalidad o mayor riesgo (92). Existe una advertencia con respecto al uso de estos medicamentos y el desarrollo de artralgias graves y de penfigoide buloso (105).

Los iDPP-4 son considerados fármacos muy seguros, teniendo un rol destacado en el paciente adulto mayor. Los iDPP-4 se pueden asociar con otros antidiabéticos orales e insulina. Todos los iDPP-4 disponibles en nuestro país, poseen presentaciones combinadas con metformina. Se recomienda su discontinuación en caso de uso de arGLP-1 dado que ambos actúan sobre las incretinas.

**Tabla 7- Características de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4**

Compuesto	Formulación (mg)	Dosis diaria (mg)	Uso en insuficiencia renal
Linagliptina	5	5	No requiere ajuste
Saxagliptina	5	2,5 a 5	Ajustar si VFG $\leq$ 50 mL/min o diálisis
Sitagliptina	100	100	Ajustar si VFG $<$ 30 a $\leq$ 50 mL/min a 50 mg Ajustar si VFG $<$ 30 mL/min o diálisis a 25 mg
Vildagliptina	50	50 a 100	Ajustar si VFG $\leq$ 50 mL/min o diálisis a 50 mg

VFG: velocidad de filtración glomerular

### Inhibidores del cotransportador sodio glucosa (iSGLT2)

Estos medicamentos actúan inhibiendo el subtipo 2 de dicho cotransportador, a nivel del túbulo proximal renal, responsable del 80-90% de la reabsorción de glucosa. Esta inhibición tiene como resultado glucosuria, natriuresis y aumento de la diuresis.

Si bien fueron desarrollados para el tratamiento de la DM2, han demostrado efectos extra-glicémicos que resultan beneficiosos para el control del paciente con DM2: reducción del peso (1,8-2,7 kg) y de la presión arterial (PAS 1,0-2,6 y PAD 0,7-2,2 mmHg). A partir de la publicación del estudio EMPA-REG (106) (Tabla 8), esta familia de medicamentos antidiabéticos cobra especial relevancia dado que demostró una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en población de alto riesgo, independiente del control glicémico de la población estudiada.

Más allá del control glicémico, los iSGLT2 tienen por objetivo (107,108):

- Reducción del riesgo cardiovascular independiente del valor de A1c, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de alto riesgo cardiovascular o con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección  $<$  45%.
- Reducción de progresión de la enfermedad renal, fundamentalmente en pacientes con VFG  $>$ 30 mL/min y presencia de albuminuria (Tabla 8).

Los iSGLT2 deben considerarse como alternativa para intensificación del tratamiento en pacientes con alto riesgo de hipoglicemia, con sobrepeso u obesidad, HTA e insuficiencia cardíaca, además pueden combinarse con insulina ya sea basal o esquema basal-bolo. Los iSGLT-2 no incrementan el riesgo de hipoglicemia, no obstante, lo anterior, se recomienda reducir dosis de insulina o SU, especialmente en aquellos pacientes con buen control metabólico. La presentación de estos medicamentos y su ajuste por función renal se observan en la Tabla 9.

Al usar estos medicamentos, se sugiere controlar la función renal a los 3 meses. Además deben utilizarse con precaución en adultos mayores o aquellos con fragilidad o deterioro cognitivo, cuando se sospecha depleción de volumen o hay uso de diuréticos, en pacientes con infecciones urinarias recurrentes o alteraciones urológicas que puedan favorecerlas, frente a presencia de síntomas de descompensación aguda de la diabetes ( $>$ 200 mg/dL con síntomas o A1c  $>$ 9%), en pacientes con IMC  $<$ 25 kg/m<sup>2</sup> (109) y en caso

de úlceras o amputaciones de orfejos del pie se asoció en sólo un estudio el riesgo de amputaciones y en los siguientes, no se demostró aumentar el riesgo (110).

No se recomienda su uso o deben ser discontinuados en caso de cetoacidosis, ingesta excesiva de alcohol, enfermedad aguda intercurrente, embarazo, trastornos de conducta alimentaria. Además, deben suspenderse 48-72 horas previo a procedimientos quirúrgicos (111,112).

**Tabla 8A- Resumen de resultados de estudios de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa**

Estudio y población estudiada	 Mortalidad cardiovascular	 MACE	 Inicio o reducción de la progresión ERC	 Hospitalización ICC
EMPA-REG (106) 100% ECVE	+	+	+	+
CANVAS (Neal 2017) (113) 65,6% ECVE - 34,4% ARCV	ns	+	+	+
DECLARE TIMI (Wiviott 2019)(114) 40,6% ECVE-59,4% ARCV	ns	ns	+	+
VERTIS CV (Cannon 2020) (115) 100% ECVE	ns	ns	ns	+

ECVE: enfermedad cardiovascular establecida; ARCV: Alto riesgo cardiovascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; ERC: enfermedad renal crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ns: no significativo (116).

**Tabla 8B- Características de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa**

Compuesto	Formulación (mg)	Dosis diaria (mg)	Uso en insuficiencia renal*
Dapagliflozina	10	10	No se recomienda ajuste, no debe utilizarse en <45 mL/min
Empagliflozina	10 - 25	10 - 25	No se recomienda ajuste. No usar con VFG <30 mL/min
Canagliflozina	100 - 300	100 - 300	No se recomienda ajuste, no debe utilizarse en <45 mL/min

\*según Instituto Salud Pública de Chile.

- Los iSGLT2 poseen contundente evidencia de beneficio en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida
- Previo a su uso, evaluar posibles alteraciones hemodinámicas a nivel renal y ajustar dosis de insulina o SU
- Su uso se asocia con un alto riesgo de infecciones genitales, con mayor riesgo en hombres, por lo que se debe educar al paciente de un buen aseo genital (117)

### Agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1)

Los arGLP-1 son otra estrategia farmacológica que pertenece a la familia de sistema incretina. Son moléculas sintéticas que imitan el efecto de la hormona incretina GLP-1 endógena. Los arGLP-1 actúan a nivel pancreático sobre las células  $\alpha$  y  $\beta$  aumentando la síntesis y secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón, efecto mediado por glicemia, por lo que no inducen hipoglicemias. Además, actúan a nivel del sistema nervioso central (generan saciedad y disminución del apetito, además de neuroprotección), cardíaco (aumentan frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y mejoran función ventricular izquierda), células musculares lisas (disminuyen su proliferación), sistema vascular (generan vasodilatación, estabilizan la placa aterosclerótica, mejoran función endotelial y disminuyen agregación plaquetaria), hígado (disminuyen liberación hepática de glucosa aumentando el depósito de glucógeno y disminuye depósito grasa intrahepática) y sistema digestivo (enlentecen el vaciamiento gástrico y motilidad intestinal) (118,119).

Los arGLP-1 se clasifican en aquellos de acción corta (exenatida, lixisenatida, albiglutida) y de acción prolongada (exenatida XR, liraglutida, semaglutida, dulaglutida). En Chile se encuentran actualmente disponibles liraglutida, dulaglutida y semaglutida. Todos los arGLP-1 en el mercado nacional son de administración subcutánea, y según el fármaco; de uso diario o semanal. Sólo semaglutida tiene una presentación oral diaria (aún no disponible en nuestro país).

En cuanto a su eficacia, esta clase de medicamentos logra una reducción de A1c algo mayor que otros medicamentos antidiabéticos en general, entre 1,0-1,9% como monoterapia.

En dosis terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, poseen un efecto benéfico sobre el peso corporal con reducción entre 3-6 kilos. Además, regulan la presión arterial, y tienen un leve efecto en disminución en colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Importantemente y como se mencionará más adelante, algunos arGLP-1 han demostrado beneficio cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular (97,120).

Las principales desventajas de esta familia de fármacos son su elevado costo y la vía de administración inyectable subcutánea. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales debidos

al retraso del vaciamiento gástrico e incluyen náuseas, vómitos, diarrea y constipación, los que son transitorios. Debe restringirse el uso de semaglutida en pacientes con retinopatía diabética activa, en particular proliferativa y edema macular, por eventual deterioro de ésta. Al igual que con otros inyectables, pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección (0,2-5,1%). También se ha descrito un leve aumento de colelitiasis (HR 1,3) (121).

Aunque no se ha demostrado un mayor riesgo de pancreatitis, debe evitarse su uso en pacientes con antecedente de pancreatitis, y suspender el fármaco en caso de presentar pancreatitis aguda. Su uso está contraindicado frente al antecedente familiar o personal de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B, dado el teórico mayor riesgo de ese cáncer descrito en estudios animales. Dado el riesgo de mortalidad fetal y malformaciones en estudios en animales, el embarazo y lactancia también son contraindicaciones para su uso, al igual que la gastroparesia severa (121).

Estos fármacos no han sido aprobados para menores de 18 años, salvo liraglutide que puede utilizarse a partir de los 10 años de edad. Liraglutida, dulaglutida y semaglutida no requieren ajuste por función renal. En Chile, no está autorizado el uso de liraglutida, dulaglutida ni lixisenatida con VFG < 30 mL/min, y semaglutida no requiere ajuste por función renal. Sus presentaciones y ajuste en falla renal se encuentran resumidos en la Tabla 9.

Los arGLP-1 han demostrado ser seguros en los estudios de desenlaces cardiovasculares. Algunos de sus exponentes, han mostrado beneficios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Liraglutida, semaglutida subcutánea, albiglutida (no disponible en Chile) y dulaglutida demostraron reducción del desenlace conjunto de los 3 principales eventos adversos cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal), mientras que exenatida XR (no disponible en Chile) y lixisenatida (actualmente no disponible en Chile) no lograron significancia estadística siendo neutros en seguridad cardiovascular. Es importante recalcar que, si bien todos estos estudios son en pacientes de alto riesgo cardiovascular, no son necesariamente comparables dado que tienen diferencias entre ellos (como presencia de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida [desde 31,5% a 100%], duración de los estudios, uso de estatinas al inicio y la A1c basal inicial) (120,122,123,124, 125, 126,127).

Por otra parte, los arGLP-1 tienen efectos benéficos a nivel renal, directamente generan natriuresis y diuresis, además de disminución de albuminuria, lo que explica que algunos estudios de seguridad cardiovascular hayan disminuido los desenlaces renales (con liraglutida disminuyó un 22%, con semaglutida disminuyó un 36% y con dulaglutida disminuyó un 15%, todos estadísticamente significativos).

En la actualidad, los arGLP-1 se pueden ocupar como monoterapia, asociados a metformina, iSGLT2 e insulina. No deben utilizarse

asociados a iDPP-4 ya que actúan sobre la misma vía metabólica. Su uso es prioritario, independiente del valor de la A1c, en pacientes con DM2 con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. También es deseable su uso en pacientes con DM2 y obesidad. Por otra parte, en un paciente usuario de insulina basal y que debiera intensificarse el tratamiento debiera preferirse el uso de arGLP-1 sobre el uso de insulina en bolo prandial debido a que es al menos tan eficaz como la insulina prandial y con evidente menor riesgo de hipoglicemia (97).

**Tabla 9- Características de los arGLP-1**

Compuesto	Formulación (mg)	Dosificación (mg)	Uso en insuficiencia renal*
Liraglutida	Lápiz con dosis de 0,6-1,2 y 1,8	Dosis diaria: 0,6 a 1,8	No recomienda en VFG <30 mL/min, pero escasa experiencia
Dulaglutida	Lápiz de 0,75 y de 1,5	Dosis diaria: 0,75 a 1,5	No recomienda en VFG <30 mL/min, pero escasa experiencia
Semaglutida sc	Lápiz con 0,25- 0,5 y 1,0	Dosis diaria: 0,25 a 1	No requiere ajuste

\*Según Instituto Salud Pública de Chile

- Los arGLP-1 tienen una alta eficacia en disminución de A1c.
- Debe privilegiarse su uso en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Liraglutida, semaglutida, dulaglutida y albiglutida han demostrado disminuir los desenlaces cardiovasculares mayores. Además, tienen un rol nefroprotector.
- Debe privilegiarse su uso por sobre la insulina en bolo prandial en caso de que se requiera intensificar el tratamiento en un paciente que ya está usando insulina basal.
- No utilizar cuando exista antecedente de pancreatitis aguda, cáncer medular de tiroides, Neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B, embarazo ni lactancia.

## Insulinoterapia

Considerando que la DM2 es una enfermedad progresiva, es frecuente que se requiera agregar insulina al esquema terapéutico, en especial en pacientes con DM2 de larga data o en aquellos que mantengan A1c sobre 8% a pesar de dos o más fármacos en dosis terapéuticas. El objetivo de la insulinoterapia es lograr metas glicémicas individualizadas y disminuir complicaciones asociadas a la hiperglicemia.

La insulina es el medicamento hipoglicemiante más potente, no cuenta con contraindicaciones ni tiene dosis máxima de administración, por lo que es un excelente fármaco para controlar

la hiperglicemia. Sus principales limitaciones son el riesgo de hipoglicemia y el aumento de peso que conlleva.

Previo a la indicación de la insulino terapia se debe evaluar la motivación del paciente, su nivel de hiperglicemia, la presencia de complicaciones crónicas, su fragilidad, expectativa de vida y riesgo de hipoglicemia.

Debe tenerse en cuenta que patologías como en la nefropatía crónica, daño hepático crónico, enfermedades terminales y hemodiálisis pueden requerir reducción del requerimiento insulínico dado el elevado riesgo de hipoglicemias, mientras que tratamientos esteroideos inducirán un aumento de su requerimiento.

Al iniciar la insulino terapia, se debe comenzar con una insulina basal cuyo objetivo principal será controlar la hiperglicemia del período post absorptivo por medio de la reducción de la gluconeogénesis hepática. Disponemos de insulina NPH y de análogos basales de insulina (Tabla 10).

La insulina NPH presenta una duración de 18 a 22 horas, con un peak de acción a las 4 a 6 horas de administrada.

Los análogos basales de insulina proveen concentraciones planas de insulinas por 24 horas o más (con la excepción de la insulina detemir), por lo que habitualmente es necesario sólo una dosis diaria. Los análogos basales son preferidos por sobre la insulina NPH dado que reducen la frecuencia de hipoglicemias en comparación con ésta, especialmente en pacientes de riesgo (128).

Las dosis de insulina basal deben ser ajustadas precoz y continuamente de acuerdo con la glucometría capilar o con el MCG (129). Las recomendaciones para la frecuencia del automonitoreo según el tipo de insulina y horario se encuentran en la Tabla 3.

En casos en que, a pesar del tratamiento con antidiabéticos que incluya un arGLP-1 (si es posible costearlo) y uso de insulina basal, el paciente mantiene la A1c por sobre la meta individualizada, debe iniciarse un esquema insulínico basal-bolo, en el que se adiciona una insulina de acción rápida o análogo rápido o ultra-rápido al esquema terapéutico que incluye la insulina basal (130). Según el tipo de insulina, el bolo debe administrarse 10 a 20 minutos previo a las comidas, pudiendo indicarse antes de la comida principal o previo a cada una de ellas, en dosis fijas o de acuerdo con los valores de glicemia capilar, considerando la carga glicémica de la comida a ingerir, según el criterio del médico. Las características de las insulinas rápidas y análogos rápidos y ultra rápido se observan en la Tabla 8.

El esquema insulínico basal-bolo es complejo y de alto riesgo de hipoglicemias, por lo que su indicación y evaluación con glucometría diaria o MCG del paciente, son de resorte del especialista. La tabla 2 contiene las recomendaciones de la frecuencia del automonitoreo en estos casos.

Al inicio de la insulino terapia pueden presentarse efectos adversos tales como edema transitorio, presbiopenia (trastorno transitorio de refracción que ocurre debido a los cambios osmóticos del cristalino), intensificación transitoria de los dolores polineuropáticos y alergias, las que son de muy baja frecuencia. A mediano o largo plazo se puede observar lipodistrofias en el sitio de inyección y aumento de peso (131).

### Insulinas premezcladas

Consisten en mezclas de insulina de acción regular o rápida con una fracción protaminizada para enlentecer el inicio de acción y aumentar la duración de acción, en un inóculo único, ya sea mediante jeringas o lápices graduados. El porcentaje de concentración de insulina basal oscila entre un 75-80%, siendo el resto insulina análoga rápida o prandial.

Estas insulinas han sido planteadas por guías internacionales como alternativas a utilizar para intensificar terapia, debido a su simplicidad en dosificación y costo comparativo (97). Sin embargo, estudios comparativos de premezcladas versus insulinas basales en combinación con medicamentos antidiabéticos (132) o versus esquema basal-bolo (133), no han demostrado mejorar el control glicémico y pueden asociarse a una mayor frecuencia de hipoglicemias. Por lo tanto, este consenso no recomienda el uso de insulinas premezcladas, salvo en condiciones especiales según criterio médico.

**Tabla 10- Características de las insulinas disponibles en Chile**

Tipo de insulinas	Inicio de acción	Acción máxima	Duración total
Regular (cristalina, rápida)	30 a 60 minutos	2 a 4 horas	5 - 8 horas
Intermedias (NPH)	1 - 2 horas	6 - 12 horas	18 - 22 horas
Análogos de insulina			
Análogos rápidos			
- Lispro	5 - 15 minutos	30 - 90 minutos	3 - 5 horas
- Aspártica	5 - 15 minutos	30 - 90 minutos	3 - 5 horas
- Glulisina	5 - 15 minutos	30 - 90 minutos	3 - 5 horas
Análogo ultra rápido			
- Fast Aspart	10 minutos	30 - 120 min	4 - 6 horas
Análogo de acción prolongada (basal)			
- Glargina U-100	1 - 3 horas	Sin peak	20 - 24 horas
- Detemir	1 - 3 horas	Sin peak	16 - 20 horas
Análogo de acción ultra prolongada			
- Glargina U-300	1 - 3 horas	Sin peak	24 - 36 horas
- Degludec U-100	2 horas	Sin peak	42 horas

- El uso de insulina basal debe indicarse precozmente, cuando no se logran las metas glicémicas individualizadas, a pesar de optimizar el esquema con antidiabéticos orales, idealmente asociados a un arGLP-1.
- La intensificación de la terapia insulínica con esquema basal-bolo debe indicarse cuando no se logren las metas glicémicas individualizadas, a pesar del uso de insulina basal asociado a metformina, y a otros fármacos antidiabéticos no secretagogos, que incluya idealmente arGLP-1.
- El uso de insulina basal o esquema basal-bolo exige monitoreo glicémico con glucometría. Puede considerarse el uso de MCG en casos seleccionados.

## Manejo del debut del paciente con hiperglicemia sintomática

En casos en que la glicemia supera el umbral renal de reabsorción de glucosa, se produce glucosuria con la subsecuente poliuria, polidipsia y frecuente pérdida de peso corporal. En pacientes que se presentan con dicha sintomatología, con glicemia superior a 300 mg/dL en cualquier horario y/o A1c  $\geq$  9%, se considera un debut de una DM2 con hiperglicemia severa. Las recomendaciones para el manejo de dichos pacientes se basan en opiniones de expertos que sugieren el uso de insulina como primera línea de tratamiento (92).

Este consenso recomienda el manejo con insulina basal asociado a metformina dado su efecto insulinosensibilizador de no haber contraindicación para su uso. Dicho esquema puede asociarse a insulina rápida o análogo rápido, iDPP4 o arGLP-1 de acuerdo con las características del paciente si el médico tratante lo considera necesario. Se recomienda evitar al inicio los iSGLT2.

Se sugiere un seguimiento estrecho de dichos pacientes con glucometría o MCG para titular la dosis de insulina precozmente y evitar la hipoglicemia tras la resolución del estado de glucotoxicidad.

### Recomendaciones manejo glicémico del consenso

- La decisión de los fármacos indicados debe centrarse en el paciente considerando sus comorbilidades cardiovasculares, y renales, el impacto de éstos sobre el peso corporal, el riesgo de hipoglicemia, el costo y las preferencias del paciente. Debe también considerarse la eficacia hipoglicemiante y el perfil de seguridad del medicamento.
- Frente a todo paciente con diagnóstico de DM2, se debe utilizar metformina, mientras no presente contraindicación para su uso, en dosis crecientes según tolerancia digestiva hasta llegar a una dosis terapéutica. Asimismo, en esa instancia, debe también evaluarse la presencia de enfermedad cardiovascular establecida, presencia de indicadores de alto riesgo cardiovascular, presencia de insuficiencia

cardíaca o insuficiencia renal (asociada o no a albuminuria elevada). De haber alguna de estas condiciones, el consenso recomienda agregar, independiente de su control glicémico, un iSGLT2 con efecto cardioprotector demostrado.

- Si, al momento del diagnóstico, el paciente presenta una A1c 1.5 puntos porcentuales por sobre la A1c establecida como meta individualizada, debe agregarse un segundo fármaco. Considerando los amplios beneficios expuestos previamente, este consenso recomienda agregar un iSGLT2 a la metformina ya indicada. En caso de contraindicación a este fármaco o en ausencia de disponibilidad, puede considerarse un arGLP1, iDPP4, una SU o finalmente insulina basal. La secuencia de los fármacos presentados representa el orden de recomendación de uso de dichos medicamentos. La decisión del segundo fármaco deberá ser tomada por el médico tratante, caso a caso, considerando las características individuales.

- El esquema farmacológico debe evaluarse dentro de los 3 meses de iniciado. Para el siguiente control, y todos los controles posteriores, debe considerarse el control glicémico y si se han agregado comorbilidades cardiorrenales. En caso de un control glicémico dentro de metas, debe mantenerse el tratamiento ya indicado; no debe reducirse dosis ni número de fármacos. Si la A1c no está en meta, se debe agregar un nuevo fármaco. El consenso recomienda agregar un iSGLT2 si aun no se encuentra indicado, o intensificar con un arGLP-1, iDPP4, una SU o finalmente insulina basal. Al igual que en el caso anterior, la recomendación se ve reflejada en el orden de los fármacos y el médico deberá considerar el fármaco a agregar de acuerdo con las características del paciente y su realidad individual. Si se ha agregado alguna comorbilidad cardiorrenal, deberá sumarse un iSGLT2, aunque el paciente se encuentre dentro de metas glicémicas.

- Si durante su seguimiento, el paciente se mantiene sobre la meta de A1c, a pesar de 2 fármacos orales en dosis terapéuticas, se aconseja agregar un fármaco inyectable, y no aumentar los fármacos en uso a dosis máximas. Este consenso recomienda agregar un arGLP-1 (suspendiendo el iDPP-4 de encontrarse en el esquema terapéutico del paciente) por sobre la alternativa de la insulina basal, basado en los amplios beneficios cardiovasculares y su beneficio sobre el peso. En caso de limitación económica, debe iniciarse insulina basal. Cabe destacar que este grupo de trabajo recomienda la suspensión de SU al iniciar insulina, debiendo mantenerse la metformina de no haber contraindicación para ella. También pueden mantenerse los iDPP4, arGLP-1 y iSGLT2. En pacientes que presenten una A1c fuera de la meta terapéutica individualizada, a pesar del inicio de la insulina basal, deberá indicársele esquema insulínico intensificado basal-bolo.

## Tabaquismo

El fumar tabaco aumenta en un 30 a 40% el riesgo de desarrollar DM2. Las personas fumadoras, a pesar de tener un IMC más bajo, presentan un aumento de la grasa visceral, además de mayores concentraciones de

marcadores proinflamatorios y stress oxidativo. A su vez, la nicotina aumenta la resistencia a la insulina y disminuye la secreción de insulina (134).

La suspensión del hábito tabáquico ha demostrado aumentar la sensibilidad a la insulina, a pesar del aumento de peso que conlleva, y reducir el riesgo de desarrollo de DM2 (134).

Asimismo, el tabaquismo aumenta la morbimortalidad por enfermedad macrovascular en pacientes con DM2. Este riesgo persiste elevado, aunque en menor medida, por hasta 10 años tras la suspensión. En cuanto a la enfermedad microvascular, el hábito tabáquico tiene un impacto en el desarrollo y progresión de la albuminuria en el paciente con diabetes. Otros estudios también han reportado asociación entre tabaquismo, retinopatía y neuropatía (135).

En vista de la evidencia expuesta, es primordial promover la abstención del tabaco e incentivar su suspensión en cada control. La consejería, aunque sea breve, ha demostrado ser costo-efectiva (53). Existen diferentes tratamientos, conductuales y farmacológicos que pueden ser utilizadas en estos pacientes. La terapia farmacológica de elección debe ser individualizada basándose en las características, comorbilidades, tratamientos previos y preferencias de los pacientes (135).

- El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollo de DM2.
- El tabaquismo se asocia a mayor desarrollo y progresión de enfermedades micro y macrovasculares.
- Debe promoverse la abstención del hábito tabáquico e incentivar su suspensión mediante consejería, terapia conductual y eventual tratamiento farmacológico.

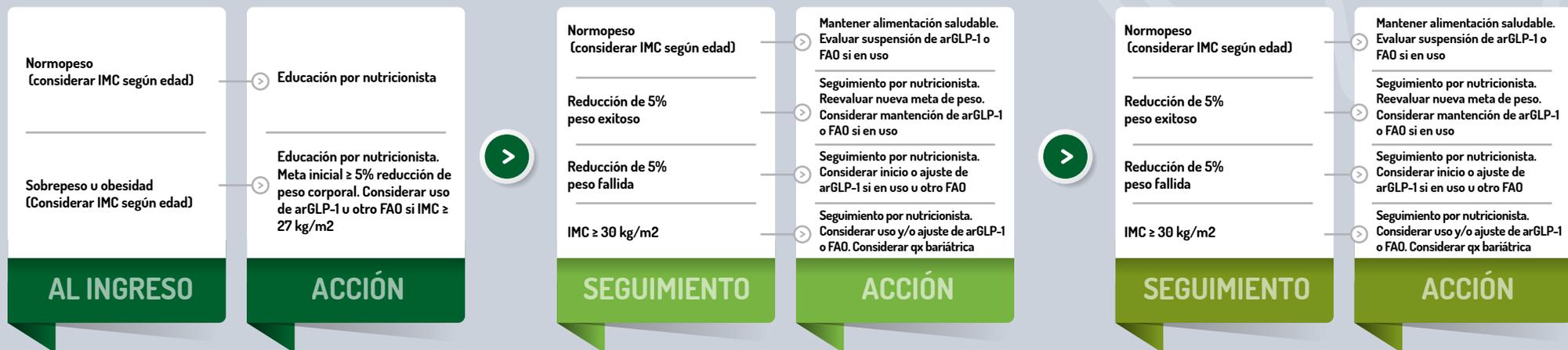
## Manejo integral del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2

Con el fin de entregar una herramienta simplificada y facilitadora, a continuación, se presenta el Enfrentamiento Arco Iris, que comprende una visión integral del paciente con DM2 con recomendaciones para el abordaje de los 7 pilares fundamentales de manejo expuestos en este consenso:

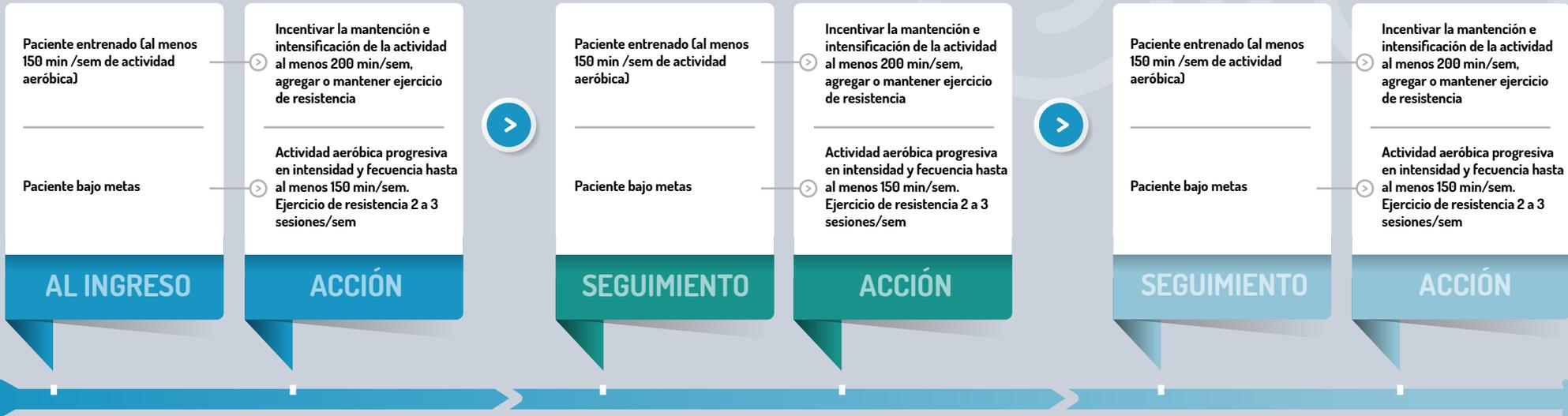
- 1- Alimentación y peso
- 2- Actividad física
- 3- Presión arterial
- 4- Lípidos
- 5- Glicemia
- 6- Riesgo cardio renal (independiente del valor de la A1c)
- 7- Tabaquismo

El Enfrentamiento Arco Iris consiste en un flujograma con un diagnóstico inicial de cada uno de los 7 pilares con la consecuente acción recomendada por el consenso. Estas acciones deben reexaminarse en el tiempo y el Enfrentamiento Arco Iris recomienda las acciones a seguir tras una primera reevaluación y subsecuentes reevaluaciones. Cabe destacar, que las condiciones y metas del paciente con DM2 de cada uno de los 7 pilares pueden variar en el tiempo, por lo que el Enfrentamiento Arco Iris permite evaluar al paciente en cada control de manera integral y dinámica.

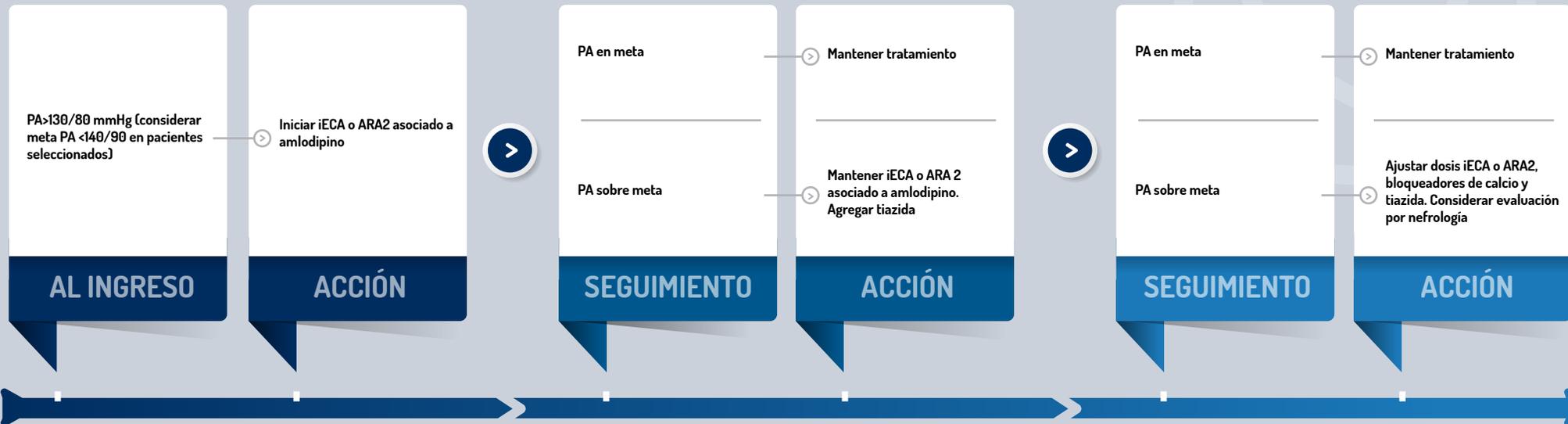
# ALIMENTACIÓN Y PESO



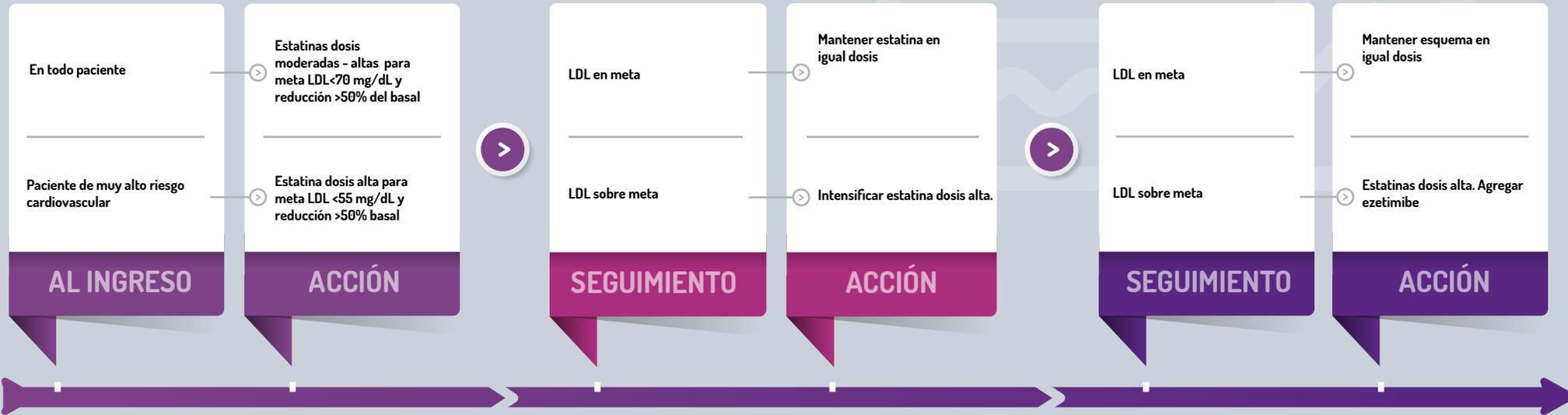
# ACTIVIDAD FÍSICA



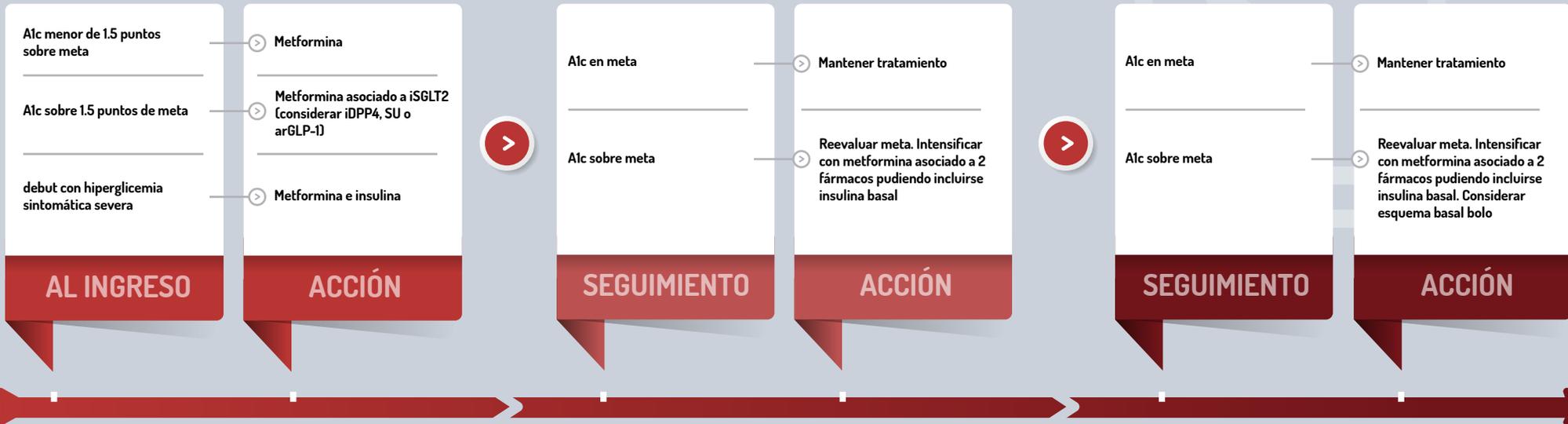
# PRESIÓN ARTERIAL



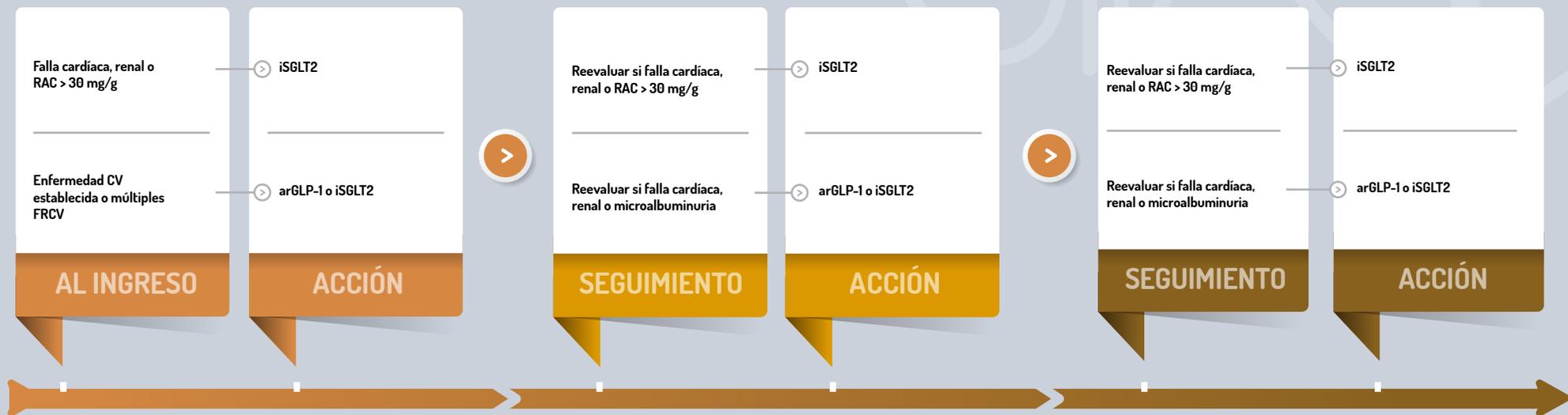
# LÍPIDOS



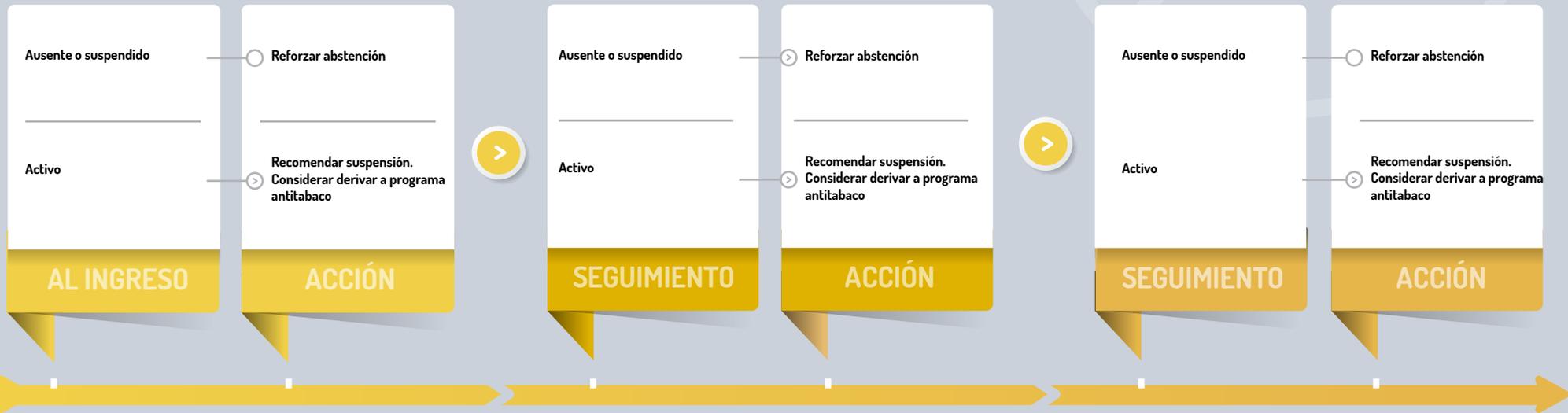
# GLICEMIA



# RIESGO CARDIO-RENAL INDEPENDIENTE DE A1C



# TABAQUISMO



## BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de insulinización para personas con diabetes mellitus tipo 2. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Enfermedades No Transmisibles. Disponible en <https://redcronicas.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/04/PROTOCOLO-INSULINIZACION-final.pdf> [consultado el 3 de marzo 2022]
2. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-754
3. 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
4. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (6): 397-415
5. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 608-13
6. American Diabetes Association; 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement\_1): S100-S110
7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-38
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128 (16): e240-327
9. Bosch X, Monclús E, Escoda O, Guerra-García M, Moreno P, Guasch N, et al. Unintentional weight loss: Clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. *Plos one* 2017; 12 (4): e0175125
10. Actualización Manual de Geriatria para Médicos. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento Ciclo Vital. Disponible en [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/2019.08.13\\_MANUAL-DE-GERIATRIA-PARA-MEDICOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/2019.08.13_MANUAL-DE-GERIATRIA-PARA-MEDICOS.pdf) (consultado el 3 de marzo 2022)
11. Salech F, Marquez C, Lera L, Angel B, Saguez R, Albala C. Osteosarcopenia Predicts Falls, Fractures, and Mortality in Chilean Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22 (4): 853-858
12. Kushner RF, Batsis JA, Butsch WS, Davis N, Golden A, Halperin F, et al. Weight History in Clinical Practice: The State of the Science and Future Directions. *Obesity* 2020; 28 (1), 9-17
13. American Medical Association. Person-First Language for Obesity H-440.821. Disponible en <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/obesity?uri=%2FAMADoc%2FHOD.xml-H-440.821.xml> [consultado el 3 de marzo 2022]
14. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 2020; 26 (4): 485-497
15. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster randomised trial. *Lancet* 2018; 391 (10120): 541-551
16. Lean, M., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (5): 344-355
17. American Diabetes Association; 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement\_1): S168-S179
18. Orientación técnica para la atención de salud de las personas adultas mayores en atención primaria. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Ciclo Vital. Disponible en <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/440/Orientacion-tecnica-para-la-atencion-en-salud-de-las-personas-adultas-mayores-en-AP-MINSAL-Chile-2014-1.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [consultado el 3 de marzo 2022]
19. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (9): 1447-1463
20. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (2): 459-471
21. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier, M., Srour, B., Hercberg, S. et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med* 2019; 179 (4): 490-498
22. PAHO/WHO Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications 2015. ISBN 978-92-75-11864-1. Disponible en <https://iris.paho.org/>

- org/bitstream/handle/10665.2/7699/9789275118641\_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y [consultado 3 de marzo de 2022]
23. O'Keefe JH, Torres-Acosta N, O'Keefe EL, Saeed IM, Lavie CJ, Smith SE, et al. A Pesco-Mediterranean Diet With Intermittent Fasting: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (12): 1484-1493.
  24. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druésne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (2): 283-291
  25. Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline body mass index and the efficacy of hypoglycemic treatment in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11 (12): e0166625
  26. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (2): 363-70
  27. Mechanick, J. I., Kushner, R. F., Sugerman, H. J., Gonzalez-Campoy, J. M., Collazo-Clavell, M. L., Spitz, A. F., et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (Suppl. 1): S1-S70
  28. Mechanick, J. I., Youdim, A., Jones, D. B., Timothy Garvey, W., Hurley, D. L., Molly McMahon, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2013; 9 (2): 159-191.
  29. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2010; 251(3):399-405
  30. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016; 39 (6): 861-877
  31. Isaman DJM, Rothberg AE, Herman WH. Reconciliation of type 2 diabetes remission rates in studies of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care* 2016; 39 (12): 2247-2253
  32. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013; 23 (1): 93-102
  33. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, Ser KH, Chen SC, Hsu KC et al. Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35: five-year outcomes. *JAMA Surg* 2015; 150 (12): 1117-1124
  34. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, Coleman KJ, O'Connor PJ, Fisher DP et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169 (5): 300-310
  35. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370 (21): 2002-13
  36. Hariri K, Guevara D, Jayaram A, Kini SU, Herron DM, Fernandez-Ranvier G. Preoperative insulin therapy as a marker for type 2 diabetes remission in obese patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (3): 332-337
  37. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW et al.; Look AHEAD Research Group. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1209-1217
  38. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (20): 2253-2262
  39. U.S. Department of Health and Human Services. (2018). 2018 Physical activity guidelines advisory committee scientific report. Disponible en [https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG\\_Advisory\\_Committee\\_Report.pdf](https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf) [consultado el 4 de marzo de 2022]
  40. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39 (11): 2065-2079
  41. Boulé 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; 286 (10): 1218-27
  42. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Martin CK, Balasubramanyam A et al. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index with Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis from the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020; 1295-1306
  43. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): e147-167
  44. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16 (11): 942-961
  45. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial

- capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111 (6): 1554-1560
46. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd ed. Disponible en [https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical\\_Activity\\_Guidelines\\_2nd\\_edition.pdf](https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf) [Consultado el 4 de marzo de 2022]
  47. Cui J, Yan JH, Yan LM, Pan L, Le JJ, Guo YZ. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017; 8 (2): 201-209
  48. Lee MS, Jun JH, Lim H-J, Lim H-S. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015; 80 (1): 14-23
  49. Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2017; 54: (10) 895-904
  50. Peters A, Laffel L, Colberg SR, Riddell MC. Physical activity: regulation of glucose metabolism, clinical management strategies, and weight control. En *American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
  51. Colberg SR. Exercise and Diabetes: A Clinician's Guide to Prescribing Physical Activity. 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
  52. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1294-1299
  53. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S53-S72
  54. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33 (7): 1578-84
  55. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (5): 998-1005
  56. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicki NE, Cohen ND et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016; 39 (6): 964-972
  57. Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P, Hammond L, Owen N, Dunstan DW. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46 (11): 2053-2061
  58. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008; 31 (4): 661-666
  59. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: a consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1636-1649
  60. OMS 2020. Global health estimates 2019 summary tables: deaths by cause, age and sex, by world bank income group, 2000-2019. Disponible en <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> [Consultado el 4 de marzo 2022]
  61. MINSAL 2017. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Disponible en <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens/> [Consultado el 4 de marzo 2022]
  62. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41 (5): 917-928
  63. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434-444
  64. Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016 14; 133 (24): 2459-2502
  65. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement 1): S125-S150
  66. Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: vicious twins. *Heart* 2013; 99 (8): 577-585
  67. UK Prospective Diabetes Study 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 (9131): 837-853
  68. Leitao CB, Canani LH, Cramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL: Masked hypertension, urinary albumin excretion rate and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (5):1255–1260
  69. Muntner P, Whelton PK, Woodward M, Carey RM. A Comparison of the 2017 American College of Cardiology/ American Heart Association Blood Pressure Guideline and the 2017 American Diabetes Association Diabetes and Hypertension Position Statement for U.S. Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41 (11): 2322-2329
  70. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1575-1585
  71. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized

- trials. *BMJ* 2016; 352: i438
72. Weber M, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (1): 77-85
  73. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30 (4): 587-604
  74. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC Jr, Black H et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004, 6 (3): 116-125
  75. Wiysonge C, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 20; 1 (1): CD00200
  76. Zhang ZY, Yu YL, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy. *Hypertension*. 2021; 77:788–798
  77. ONTARGET investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547-59.
  78. PAHO 2021. HEARTS en las Américas. Disponible en <https://www.paho.org/es/heart-america> [Consultado 4 de marzo 2022]
  79. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5 (3): 150-159
  80. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014; 384 (9943): 607-617
  81. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310 (22): 2451-2452
  82. Minsal. Orientación Técnica Dislipidemias 2018. Disponible en <http://soched.cl/guias/Dislipidemias-MINSAL-Chile-2018.pdf> [Consultado 4 de marzo 2022]
  83. Icaza G, Núñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez AL, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev Med Chil* 2009; 137 (10): 1273-1282
  84. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2020; 41 (1): 111–188
  85. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12; 371 (9607): 117-125
  86. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2387-2397
  87. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379
  88. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* . 2010; 362 (17): 1563-1574
  89. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368 (19): 1800-8
  90. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110 (9): 1296-1301
  91. American Diabetes Association; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 1 January 2021; 44 (Supplement\_1): S73–S84
  92. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26 (1): 107-139
  93. Bezanilla CG, Sanzana MG, Soto N. Uso clínico de la insulina. García de los Ríos, Durruty P. Editores, "Diabetes Mellitus tercera edición" Editorial Mediterráneo 2014
  94. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42 (8): 1593-1603
  95. American Diabetes Association; 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement\_1): S85–S99
  96. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173 (5): 489-495
  97. American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in

- Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement\_1): S111–S124
98. Cusi K. and DeFronzo R. Metformin: A Review of Its Metabolic Effects. *Diabetes Review* 1998; 6 (2): 89-131
  99. Donnelly L, Dennis J, Coleman R, Sattar N, Hattersley A, Holman R. et al. Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. *Diabetes Care* 2020; 43 (10): 2493 – 2499
  100. Zilov A , Abdelazi S, Shammery A, Al Zahrani A, Amir A, Khalil A. et al Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (7): e3173
  101. Grant C, Aguayo A, FÁrmacos antidiabéticos, García de los Ríos M, Durruty P. Editores. “Diabetes Mellitus’ segunda edición, Editorial Mediterraneo 2014, páginas 99-115
  102. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman W, Holman R, Jones NP. ADOPT Study Group et al Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2427-2443
  103. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30 (2):389–94
  104. By the American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015;63(11):2227-2246
  105. Haber R, Fayad AM, Stephan F, Obeid G, Tomb R. Bullous Pemphigoid Associated With Linagliptin Treatment. *JAMA Dermatol.* 2016; 152 (2): 224-226
  106. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117-2128
  107. Lo CWH, Fei Y, Cheung BMY. Cardiovascular Outcomes in Trials of New Antidiabetic Drug Classes. *Card Fail Rev.* 2021; 7: e04
  108. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021; 107 (13):1032-1038.
  109. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021; 373: n1091
  110. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Tsioufis K. Do SGLT2 inhibitors increase the risk of amputation? Make haste slowly, *European Heart Journal* 2020; 42 (18): 1739-1741
  111. Bardia A, Wai M, Fontes ML. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: an overview and perioperative implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32 (1): 80-85
  112. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatriya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (3): 174-188
  113. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644-657
  114. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Me.* 2019;380 (4): 347-357
  115. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1425-1435
  116. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S at al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardio.* 2021 Feb 1;6(2):148-158
  117. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 2824
  118. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagón-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2016; 24 (1): 15-30
  119. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagón-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2018; 27 (4): 740-756
  120. Sheahan KH, Wahlberg E, Gilbert M. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* 2020; 96 (1133): 156-161
  121. Trujillo J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists. En White JJr, Editor. American Diabetes Association 2019 Guide to medications for the treatment of diabetes mellitus. p.190-210. ISBN 9781580407007
  122. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 311-322.
  123. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (19): 1834-1844
  124. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157):1519-1529
  125. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais Pet al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10193): 121-130
  126. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (13): 1228–39
  127. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV

- et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373 (23): 2247–2257
128. Sanhueza L, Durruty P, García de los Ríos M. Ultralong Analogue Insulin Degludec in Type 1 Diabetes. *EC Diabetes and Metabolic Research*. 5.2 (2021): 08-14
129. Kuritzky L, Reid TS, Wyshom CH. Practical Guidance on Effective Basal Insulin. *Titration of Primare Care Providers* 2019; 37 (4): 368-376
130. Rodbard H, Tripathy D, Vidrio M, Demissie M, Tamer S, Piletic M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18 week, open label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10):1389-1396
131. Davidson MB. Insulin Therapy: a personal approach. *Clinical Diabetes Journals* 2015; 33 (3): 123-135
132. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015; 52 (4): 649-62
133. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU; GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (2): 115-23
134. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. 10, Other Specific Outcomes. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294318/> [Consultado 4 de Marzo 2022]
135. Lopez Zubizarreta M, Hernández Mezquita MÁ, Miralles García JM, Barrueco Ferrero M. Tabaco y diabetes: relevancia clínica y abordaje de la deshabitación tabáquica en pacientes con diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2017;64:221–231.