

CAPÍTULO VIII

DIABETES MELLITUS.

Enma Jacqueline Zambrano Párraga ⁰⁰⁰⁰⁻⁰⁰⁰²⁻⁴⁸⁷¹⁻²⁷³¹

*Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues,
ejzambbranop35@est.ucacue.edu.ec*

Adrián Michael Lozado Munzon ⁰⁰⁰⁰⁻⁰⁰⁰²⁻⁴⁵¹²⁻⁶⁵⁶⁹

Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Sede
Azoguesamlozadom19@est.ucacue.edu.ec.

Jimmy Javier Molina Verdugo ^{0000-0001-5038-6800,}

Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues,
lectrónico:jjmolinav86@est.ucacue.edu.ec

María Alejandra Mantilla Vicuña ⁰⁰⁰⁰⁻⁰⁰⁰³⁻¹²⁴¹⁻⁵²⁷³

Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues,
mamantillav72@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN: Existen muy pocos estudios que hacen énfasis en las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la DM, lo que justifica la realización de esta revisión bibliográfica para garantizar un abordaje total. Este estudio tiene como objetivo conocer la condición de la diabetes mellitus a nivel global, considerando datos epidemiológicos, clínicos, complicaciones macrovasculares y microvasculares asociadas a la edad al momento del diagnóstico. Método: Los datos se obtuvieron de Scopus, Scielo y Sciencedirect, incluyendo artículos actualizados desde el 2017. Se seleccionaron artículos científicos que investigaban el efecto de la edad de los pacientes relacionada a un diagnóstico temprano o tardío de diabetes, que repercute en las complicaciones macrovasculares y microvasculares en adultos con diabetes tipo 2, y artículos que comparaban la eficacia del tratamiento farmacológico con grados de evidencia. Se incluyeron datos de 15 estudios observacionales que comprendían 8131 personas de 8 países, el riesgo de padecer diabetes se incrementa con la edad, pero disminuye al aumentar el

grado de escolaridad. La diabetes mellitus es una problemática mundial creciente cuya etiología se basa en la deficiencia de insulina en distinto grado, este estado hiperglucémico crónico produce complicaciones microvasculares y macrovasculares de no tratarse adecuadamente, las guías proporcionadas por la ADA y ALAD son una gran herramienta para ofrecer un tratamiento oportuno y eficiente al paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus, insulina, hipoglucemiantes orales, glicemia, microvasculares, macrovasculares.

ABSTRACT: There are very few studies that emphasize the macrovascular and microvascular complications of DM, which justifies conducting this literature review to ensure a comprehensive approach. This study aims to know the situation of diabetes mellitus worldwide, considering epidemiological and clinical data, macrovascular and microvascular complications associated with age at diagnosis. Method: The data was obtained from Scopus, Scielo and Sciencedirect, including articles updated since 2017. Different scientific articles were selected that include topics such the effect of age at the time of diabetes diagnosis on macrovascular complications and microvascular complications of diabetes in adults with type 2 diabetes, and articles comparing the efficacy of pharmacological treatment with degrees of evidence. Data from 15 observational studies involving 8131 people from 8 countries was included. Diabetes mellitus is a growing global problem whose etiology is based on insulin deficiency to a different degree, this chronic hyperglycemic state produces microvascular and macrovascular complications if not treated properly, the guidelines provided by the ADA and ALAD are a great tool for offer timely and efficient treatment to diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, insulin, oral hypoglycemic agents, glycemia, microvascular, macrovascular.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico que está representado por tener niveles elevados de glucosa sérica, se han propuesto dos mecanismos que explican la patogenia de la enfermedad: la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas obteniendo como resultado una producción insuficiente de insulina, así también está la resistencia endógena

de las células a la acción de la insulina. Se estima que aproximadamente 1 de cada 4 personas con intolerancia a la glucosa o alguna alteración de la glucemia en ayunas progresará a padecer DM en un lapso de 3-5 años. (Lovic et al., 2019)

Las cifras de Latinoamérica según la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) equivalen al 9,2% y en Ecuador tiene un 5,5% de prevalencia, sobre todo en el rango de edad de 20-79 años de edad. (Nanayakkara et al., 2021a)

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 422 millones de adultos en el mundo, padecían DM hasta el 2014, actualmente el 8,8 de la población mundial es diagnosticada con DM, por lo que la Federación Internacional de Diabetes (FID) predice que en el 2040 la cifra aumentará a 693 millones de personas entre 18-99 años. (Gillani et al., 2021)

Existen muy pocos estudios que hacen énfasis en las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la DM, en los cuales la mayor afectación es la retinopatía diabética que afecta al 35% de los pacientes, seguida de la neuropatía diabética que afecta al 30% de los pacientes diabéticos y alrededor del 25-30% de los pacientes padecen nefropatía diabética, lo que justifica la realización de esta revisión bibliográfica para garantizar un abordaje total. Este estudio tiene como objetivo conocer el estado de la diabetes mellitus a nivel global, considerando datos

epidemiológicos, clínicos, complicaciones asociadas a la edad al momento del diagnóstico y conocer los distintos grados de evidencia en cuanto al tratamiento de la DM.

La diabetes mellitus (DM), se trata de una patología metabólica crónica, en la cual el paciente posee niveles elevados de glucosa en la sangre, estos altos niveles de azúcar conllevan al desarrollo de daños a diferentes órganos como el corazón, vasos sanguíneos de variado calibre, los ojos, riñones y nervios. Por lo cual el apoyo en estos pacientes se enfoca en la prevención del desarrollo de dichas complicaciones. La DM tipo 2 es la más común, y que su incidencia aumenta en varios países, mientras que la DM tipo 1 o insulino dependiente, presente en una población más joven. (Tipo et al., 2019) (*Diabetes - OPS/OMS / Organización Panamericana de La Salud*, n.d.)

Fisiopatología

Un mal funcionamiento de los circuitos de retroalimentación entre la acción de la insulina y producción de insulina da como resultado niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre. En el caso de disfunción de las células β , la secreción de insulina se reduce, por ende, limita la facultad del organismo para conservar los valores fisiológicos de glucosa.

Por otro lado, la insulinoresistencia (IR) contribuye a incrementar la producción de glucosa en el hígado y disminuir la

captación de glucosa tanto en el músculo, a nivel hepático y en el tejido adiposo. Incluso si ambos procesos tienen lugar temprano en la patogenia y contribuyen al desarrollo de la enfermedad, la disfunción de las células β suele ser más grave que la IR. Sin embargo, cuando tanto la disfunción de las células β como la IR están presentes, la hiperglucemia se amplifica y conduce a la progresión de la DM2. (Galicia-García et al., 2020)

Clasificación de la Diabetes Mellitus

Tabla 3 Clasificación etiológica de la Diabetes

Diabetes tipo 1 (destrucción de células beta, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina)	Diabetes tipo 2 (puede variar desde la predominantemente resistencia a la insulina, con deficiencia relativa de insulina hasta un defecto predominantemente secretor con resistencia a la insulina)
A. Inmune-mediada	
B. Idiopático	
Otros tipos específicos	
<i>A. Defectos genéticos de la función de las células beta</i>	<i>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cromosoma 12, HNF-1-alfa (MODY3) 2. Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2) 3. Cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (IPF-1; MODY4) 4. Cromosoma 17, HNF-1-beta (MODY5) 5. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY6) 6. ADN mitocondrial 7. Otros 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia a la insulina tipo A 2. Iprechaunismo 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabetes lipoatrófica 5. Otros

<i>C. Enfermedades del páncreas exocrino</i>	<i>D. Endocrinopatías</i>
Pancreatitis Trauma/pancreatectomía Neoplasia y Fibrosis quística Hemocromatosis Pancreatopatía fibrocalculosa Otros	1. Acromegalia y Síndrome de Cushing 2. Glucagonoma 3. Feocromocitoma 4. Hipertiroidismo 5. Somatostatinaoma 6. Aldosteronoma y Otros
<i>E. Inducida por fármacos o sustancias químicas</i>	<i>F. Infecciones</i>
1. Vacor 2. Pentamidina 3. Ácido nicotínico 4. Glucocorticoides 5. Hormona tiroidea 6. Agonistas beta-adrenérgicos 7. Tiazidas 8. Antipsicóticos atípicos y Otros	1. Rubéola congénita 2. Citomegalovirus 3. Otros
<i>G. Formas poco frecuentes de diabetes inmunomediada</i>	<i>H. Otros síndromes genéticos a veces asociados con la diabetes</i>
1. Síndrome del "hombre rígido" 2. Anticuerpo anti-receptor de insulina 3. Otros	1. Síndrome de Down 2. síndrome de Klinefelter 3. Síndrome de Turner 4. Ataxia de Friederich 5. Corea de Huntington 6. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl 7. Porfiria 8. Síndrome de Prader-Willi y Otros
Diabetes mellitus gestacional	
Los pacientes con cualquier tipo de diabetes pueden necesitar tratamiento con insulina en algún momento de su enfermedad. Tal uso de insulina clasifica, por sí mismo, al paciente.	

Fuente: UpToDate © 2022, Inc. y/o sus afiliados

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2022

la Diabetes Mellitus se clasifica en:

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Diabetes Mellitus Gestacional
- Otros tipos de Diabetes Mellitus por diferentes causas

Diabetes tipo 1 (dmt1)

Este tipo de diabetes se conoce por la destrucción de células beta provenientes del páncreas teniendo por consiguiente la deficiencia total de insulina. (Ashok, 2022)

Diabetes tipo 2 (dmt2)

La DM2 es conocida como la forma fenotípica más común de diabetes en personas adultas y se caracteriza por presentar: (American Diabetes Association, 2021)

- Hiperglucemia (American Diabetes Association, 2021)
- Diversos grados de resistencia (American Diabetes Association, 2021)
- Deficiencia de insulina (American Diabetes Association, 2021)

La prevalencia aumenta gradualmente según la obesidad. La resistencia y déficit de insulina puede ser causada por alteraciones del ambiente e interacciones genéticas, por lo que se hace complica el determinar la causa exacta. Tras evidencia hiperglucemia se puede presentar glucotoxicidad y llevar así a una afección de las células beta que provienen del páncreas y por consiguiente aumentar la insulinoresistencia (American Diabetes Association, 2021; Ashok, 2022).

Diabetes mellitus gestacional (dmg)

La DMG ha sido definida como el rango de intolerancia a la glucosa que se presenta por vez primera durante el embarazo, independientemente del grado de hiperglucemia y esta ocurre cuando la capacidad de secreción de insulina de una mujer no viene a ser suficiente para compensar la resistencia de insulina que se crea o se presenta por las hormonas antiinsulínicas (p. ej. estrógeno, cortisol, progesterona, etc.) secretadas por la placenta. (Petersmann et al., 2019).

Diagnóstico

Criterios diagnósticos para diabetes mellitus ADA 2022	
Glucosa plasmática preprandial ≥ 126 mg/dL (previo a 8h de ayuno).	
Glucosa ≥ 200 mg/dL a 1as 2h de una prueba de tolerancia oral a 75g de glucosa (glucosa anhidra disuelta en agua) = sobrecarga oral a glucosa (SOG).	
Glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.	
Hemoglobina glucosilada (HbA) $\geq 6.5\%$	
En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales, ya sea en una misma muestra o en muestras separadas. Ejemplo: Ante un resultado alterado en una muestra:	
a) Repetir la misma prueba (2 ^{da} MUESTRA) \rightarrow sale alterada \rightarrow Diagnóstico.	
b) Realizar una prueba diferente (2 ^{da} MUESTRA) \rightarrow sale alterada \rightarrow Diagnóstico. Ante DOS resultados alterados en una muestra \rightarrow Diagnóstico.	

(American Diabetes Association, 2022)

Criterios diagnósticos para prediabetes ADA 2022	
Glucosa anormal en ayuno (GAA)	Glucosa preprandial entre 100 y 125 mg/dL
Intolerancia a la glucosa (ITG)	SOG a las 2h entre 140 y 199 mg/dL
Alteraciones en HbA	Entre 5.7 y 6.4%

(American Diabetes Association, 2022)

Tratamiento

Enfoque no farmacológico

Adoptar cambios saludables en el estilo de vida son la manera más natural y segura de prevención, los pacientes tendrán un menor riesgo de experimentar efectos secundarios graves siguiendo enfoques no farmacológicos. Las charlas y capacitaciones sobre mejorar a diario el estilo de vida deben darse y reforzarse de forma rutinaria, junto con otras tácticas para lograr el cumplimiento. Siguiendo estos métodos, el desarrollo de diabetes, factores de riesgo reversibles, esto también puede reducir tanto carga de salud individual y pública al disminuir el costo gastado en el cuidado de la diabetes. (American Diabetes Association, 2021)

Terapia farmacológica

La elección de qué agentes farmacológicos elegir para cada paciente debe ser individualizada valorando el costo, los efectos secundarios potenciales, los beneficios potenciales, la disminución de la glucosa, la eficacia y el régimen de dosificación son aspectos a tener en cuenta antes de seleccionar un medicamento. Es importante considerar los ajustes de dosis en el caso de los pacientes con insuficiencia renal, y la monitorización es esencial no sólo para los pacientes con insuficiencia renal, sino

para todos los que están en agentes farmacológicos. (American Diabetes Association, 2021)

Tipo de Insulina	Nombre comercial	Inicio de acción	Pico de acción	Duración de la acción
ULTRARÁPIDA				
Lispro	Humalog ®	5-10'	1-2 horas	3-4 horas
Aspart	Fiasp ® /Novomix ® /Novorapid ®			
Glulisina	Apidra ®			
REGULAR				
R-cristalina	Humulin R ® , Novolin R ®	30-60'	2-4 horas	4-6 horas
INTERMEDIA				
NPH	Humulin N ® , Novolin N ®	1-3 horas	8-10 horas	10-14 horas
ULTRALENTA/PROLONGADA				
Detemir	Levemir ®	1,5-2 horas	Variable	24-42 horas
Glargina	Lantus ® / Toujeo ® / Semglee ® / Abasaglar ®			
Degludec	Tresiba ®			

(Eusko Jaurlaritza, n.d.)

Insulina

La prescripción de insulina representa el tratamiento para la diabetes tipo 1 y cuando los hipoglucemiantes orales no logran regularizar la glucosa y niveles de HbA1c en DM2, la insulina se puede usar como monoterapia o junto con la administración oral de agentes hipoglucemiantes, el factor restrictivo de la insulina es que debe administrarse mediante inyecciones, ya que, la incomodidad que implica su administración conlleva a un cumplimiento deficiente, lo que conduce a un control glucémico

inadecuado. bombas de infusión continua de insulina subcutánea o pueden considerarse como infusiones continuas de insulina subcutánea. (American Diabetes Association, 2021)

Biguanidas

La metformina es el fármaco antidiabético más empleado en monoterapia, especialmente utilizado en obesos e individuos con sobrepeso, su importancia radica en que aumenta la sensibilidad a la insulina, impulsando la impregnación de glucosa y la supresión de la gluconeogénesis en el hígado. Además, la metformina puede ayudar a perder peso y muestra una reducción razonable de triglicéridos y colesterol LDL en suero.

	Dosis diaria	Dosis diaria máxima
Metformina	500 u 850 mg	2550 mg

(Herrera Marcelo et al., n.d.)

Modificación de la dosificación de la metformina basada en la EGFR

Valores de eGFR (mL/min/1,73²)	Uso de metformina	Monitorización de función renal
≥ 60	Sin contraindicación renal para el uso de la metformina.	Anual
< 60 y ≥ 45	Continuar el uso de metformina.	Cada 3-6 meses
< 45 y ≥ 30	Prescribir con cuidado la metformina. Reducir la dosis inicial en un 50%. No iniciar como primera línea de tratamiento en pacientes sin previo uso del medicamento.	Cada 3 meses
< 30	Contraindicado	

(Herrera Marcelo et al., n.d.)

Sulfonilurea

Existen tres generaciones: la primera generación se encuentra en desuso debido a un riesgo elevado de causar episodios de hipoglucemia, las generaciones siguientes son las más populares y se estima que son prescritas en cerca del 80% de la población en América Latina. (Pando-Alvarez, 202 C.E.)

Clasificación de sulfonilureas			
		Vida media	Duración de acción
Primera generación	Clorpropamida	28-48 horas	24-72 horas
	Tolazamida	Más de 7 horas	16-24 horas
	Acetohexamida	1.3 horas	12-78 horas
	Tolbutamida	4-5 horas	6-12 horas
Segunda y tercera generación	Glipizida	1-5 horas	16-24 horas
	Glibenclamida	2-4 horas	6-24 horas
	Glicazida	8-20 horas	4-11 horas
	Glimepirida	5-9 horas	24 horas

(Pando-Alvarez, 202 C.E.)

La Asociación Americana de Diabetes establece que las sulfonilureas son la segunda opción luego del uso de metformina, por el contrario, la Asociación Latinoamericana de Diabetes indica que este fármaco se puede usar como un reemplazo a la metformina, sin embargo, no se debe usar como monoterapia. (Pando-Alvarez, 202 C.E.)

Dosis en sulfonilureas		
	Dosis diaria	Dosis diaria máxima
Glimepirida	4 mg	8 mg
Glipizida	10 mg (IR) 10 mg (XL)	40 mg (IR) 20 mg (XL)
Glibenclamida	5 mg	20 mg

(American Diabetes Association, 2021c)

Tiazolidinedionas

Se conocen con el nombre de glitazonas, luego de la acción por el proliferador de peroxisoma (PPARs), mejoran la sensibilidad de tejidos periféricos al efecto de la insulina. Como contraindicación se encuentran los pacientes con falla de origen cardíaca. (Ochoa Martínez, 2020a)

Clasificación de tiazolidinedionas		
	Dosis diaria	Dosis diaria máxima
Pioglitazona	45 mg	45 mg
Roziglitazona	4 mg	8 mg

(American Diabetes Association, 2021c)

Inhibidores-dipeptidil peptidasa-4

Esta clase de fármacos forman parte de los llamados derivados incretínicos, aumentan la estimulación en la secreción de la insulina luego de la ingesta. Se reconoce que estos medicamentos pueden usarse en combinación en doble terapia con otros fármacos no incretínicos. Como contraindicación para

estos fármacos están los pacientes con falla hepática severa.
(Seguí Díaz, 2018)

Clasificación de inhibidores de DPP-4		
	Dosis diaria	Dosis diaria máxima
<u>Alogliptin</u>	25 mg	25 mg
<u>Saxagliptin</u>	5 mg	5 mg

(American Diabetes Association, 2021c)

Terapia de combinación

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) recomienda que aquellos pacientes con un diagnóstico reciente de Diabetes Mellitus tipo 2 deben comenzar su tratamiento farmacológico con metformina y otro medicamento cuya vía de administración sea oral, para la elección de este último se debe tener en cuenta los efectos adversos, comorbilidades, costos y se debe individualizar a cada paciente. (American Diabetes Association, 2021c)

Para la terapia combinada se debe tener en cuenta el valor meta de hemoglobina glicosilada, esta se debe alcanzar en un rango aproximado de 3 a 6 meses luego de haber iniciado la terapia, es así, que se considera la combinación de terapia en pacientes cuyo A1c de inicio sea mayor de 8%. (American Diabetes Association, 2021c)

En el caso de pacientes que han iniciado su tratamiento con un solo medicamento y no han podido alcanzar sus valores

meta en 6 meses, se debe adicionar un segundo fármaco siendo los más preferidos los inhibidores de DPP-4 e incluso los inhibidores del SGLT2 por el menor riesgo de episodios de hipoglucemia. (American Diabetes Association, 2021c)

Para pacientes que necesiten adicionar un tercer fármaco pues no han logrado llegar a sus valores meta se recomienda usar inhibidores del SGLT2 y agonistas del GLP-1; cuando el médico considera oportuno adicionar insulina, se debe tener al paciente bajo la asesoría de especialistas debido al riesgo de episodios de hipoglucemia. (American Diabetes Association, 2021c)

Efectividad terapéutica de las terapias farmacológicas de la Diabetes mellitus						
Medicamento	Vía de administración	Impacto sobre la resistencia la insulina	Organo-diana	Componente diana de la respuesta glucémica	Reducción en la HbA1c	Eficacia
Biguanidas	Oral	Si	Hígado	Glucemia basal	1.5	Alta
Sulfonilurea (segunda generación)	Oral	No	Páncreas	Glucemia basal y glucemia posprandial	1.5-2.0	Alta
Tiazolidinedionas (glitazonas)	Oral	Si	Músculo esquelético y tejido adiposo	Glucemia basal y glucemia posprandial	1.0-1.5	Alta
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	Oral	No	Páncreas Hígado	Glucemia postprandial	0.5-0.7	Intermedia
Análogos del péptido similar al glucagón 1	Subcutáneo	No	Páncreas Hígado Cerebro Tracto gastrointestinal	A corto plazo: glucemia basal. A largo plazo: glucemia postprandial	0.8-1.5	Alta
Sodio-glucosa con transportador 2	Oral	Posible	Riñón	Glucemia basal	0.7-1.1	Intermedia

Efectos adversos en los medicamentos usados en Diabetes Mellitus				
Medicamento	Hipoglicemia	Cambios en peso corporal	Efectos Cardiovasculares	Efectos renales
Insulina	Sí	Aumento de peso	Neutral	No
Biguanidas	No	Sí	Disminuye efectos cardiovasculares	No
Sulfonilurea (segunda generación)	Sí	Aumento de peso	Neutral	No se recomienda gliburida. Glipizida y glicimepirida para evitar hipoglucemia
Tiazolidinedionas (glitazonas)	No	Aumento de peso	Posible beneficio en enfermedad cardiovascular aterosclerótica con pioglitazona	No se requiere ajuste de dosis. No se recomienda en insuficiencia renal por retención de líquidos.
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	No	Neutral	Neutral	Se requiere ajuste de dosis con sitagliptin, saxagliptin y alogliptin. Se puede usar en insuficiencia renal.
Análogos del péptido similar al glucagón 1	No	Pérdida de peso	Neutral	No se requiere ajuste para dulaglutida, liraglutida y semaglutida. Monitorizar función renal en pacientes con efectos severos en el sistema gastrointestinal
Sodio-glucosa con transportador 2	No	Pérdida de peso	Beneficio con empagliflozin y dapagliflozin	Se requiere ajuste de dosis con canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin y ertugliflozin.

(American Diabetes Association, 2021c)

Complicaciones

De manera general, las complicaciones causadas por un estado de hiperglucemia crónica en el paciente con diabetes mellitus, las asociamos con daños a largo plazo de los vasos sanguíneos, tanto de gran tamaño, como de pequeño, las cuales están citadas en todo el cuerpo, de esta manera se logra clasificar

a las complicaciones en microvasculares y microvasculares. (Cole & Florez, 2020)(Faselis et al., 2019)

Complicaciones microvasculares:

Principales complicaciones microvasculares.	
Nefropatía diabética (ND). Afecta entre 25 - 30% de los pacientes diabéticos.	La ND se caracteriza por una disfunción renal, en pacientes diabéticos, siempre y cuando no exista otra causa que afecte el órgano y que menudo suele coexistir con albuminuria. Su diagnóstico se basa en la obtención de una tasa de filtración glomerular reducida (<60ml/min/1,73m ²) y/o aumento en la excreción de albumina por la orina (>30mg/g de creatinina) y que este tenga una duración igual o mayor a tres meses.
Retinopatía diabética (RD). Afectar al 35% de la población diabética.	Es la principal causa de ceguera en la población adulta. El estado hiperglucémico induce un daño en los vasos de menor calibre, situados en la retina que evoluciona en hemorragias, desprendimiento de la retina, ceguera.
Neuropatía diabética (ND). Afecta al 30% de la población diabética.	La diabetes es la causa más común de daño nervioso a nivel periférico, como aquellos que inervan las extremidades inferiores. La ND posee varios subtipos conocidos: polineuropatía simétrica distal, autonómicas, atípicas y neuropatías no

(Cole & Florez, 2020) (Faselis et al., 2019)

Complicaciones macrovasculares:

Los niveles de azúcar elevados de manera crónica logran afectar a las arterias de mayor calibre, ya que todo inicia con la inflamación del vaso (que se asocia de manera estrecha con la isquemia periférica), difusión endotelial y estrés oxidativo que evoluciona a complicaciones como la enfermedad vascular periférica es la más común de las complicaciones macrovasculares, seguida por la enfermedad coronaria y por último la enfermedad cerebrovascular.

Las complicaciones macrovasculares dependen de dos condiciones. La primera depende del evento o enfermedad

cardiovascular como: Insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Y el subtipo de diabetes, ya que esta enfermedad condiciona que el riesgo aumente de 2 a 10 veces que las personas sufran un evento cardiovascular en comparación a personas no diabéticas. Al hablar de complicaciones macrovasculares se tienen en cuenta la enfermedad vascular periférica la cual es la complicación macrovascular más común, luego está la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular. (Cole & Florez, 2020)

METODOLOGÍA

En base a los artículos científicos actualizados se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptivo, analítico y explicativo. Los artículos analizados fueron tanto en inglés como español, mediante una búsqueda en base de datos científicas: Scopus, Scielo y Sciencedirect, Web of science incluyendo artículos actualizados desde el 2017 hasta la presente fecha, las palabras para la búsqueda fueron: diabetes mellitus, insulina, hipoglucemiantes orales, glicemia, microvasculares, macrovasculares.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos originales que fueron publicados entre los años 2017 a 2022; dentro de los criterios de exclusión

están los artículos científicos que no fueron publicados desde el año 2017 y artículos que fueron pagados o sujetos a suscripción.

RESULTADOS:

Tabla 1. Características sociodemográficas, determinantes estructurales e intermedios de la DT2.

Características sociodemográficas.		Determinantes estructurales.		Determinantes intermedios.	
Edad promedio: 35.75 años	50.4% mujeres.	DMT2	45.3 %	AF	tipo baja con el 40.2%
		SP/OB.	45.3 %	Afiliación a alguna institución de salud pública	67.6%
Escolaridad : 8.95 años cursados	Preparación básica: primaria y secundario.			No acudió a algún servicio de salud en los últimos tres meses.	66.8%
Empleo/ actividad:	Sin salario estudiante, ama de casa, no trabaja-no estudia, trabaja-estudia: 46.1%	Variable resultado			
		La hipertensión arterial es el indicador de riesgo con mayor frecuencia (81.7%) Seguido de SP/OB con un 68.6% El factor de riesgo predominante en menores de edad fue tener SP/OB 34.9%			

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

SP/OB: Sobrepeso y Obesidad

AF: Actividad Física

Elaborado por: Los autores.

La tabla nos muestra las características sociodemográficas de los participantes del estudio y se correlaciona con las determinantes, los resultados fueron los siguientes: a mayor edad mayor probabilidad de la detección de DMT2 con un $r=.286$, $p <$

.01, además, el ser mujer se correlaciona de manera positiva con la detección de DMT2 ($r = .161, p < .05$) y de SP/OB ($r = .166, p < .01$) y a mayor realización de detección de SP/OB, aumenta la realización de la detección de DMT2 ($r = .637, p < .01$). Asimismo, se correlacionaron las determinantes intermedias y se concluye que, si aumentaba la edad mayor era realización de actividad física ($r = .145, p < .05$). Si tienen afiliación medica pública aumenta la probabilidad de detección de DMT2 ($r = .190, p < .01$) y los individuos que utilizan los servicios de salud se realizaron más la detección de SP/OB ($r = .168, p < .01$). Por último, el riesgo de DMT2 aumenta según lo hacía la edad ($r = .560, p < .01$) pero disminuía al aumentar la escolaridad ($r = -.127, p < .05$). (Heredia-Morales & Cabriales, 2022)

Tabla 2: Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2

Sin complicación	Complicación microvascular	Complicación macrovascular	Factores asociados a las complicaicones
x	x	X	Sexo masculino. > edad media. Procedencia: norte del Perú.
	x	x	Mayor tiempo de la enfermedad. Tiempo de tratamiento. Uso de insulina. Hospitalización previa.
x			Sobrepeso. Obesidad. Cumplimiento del tratamiento.
x		x	Comorbilidades evaluadas.
	x		Hipertensión arterial. Anemia.

Elaborado por: Los autores.

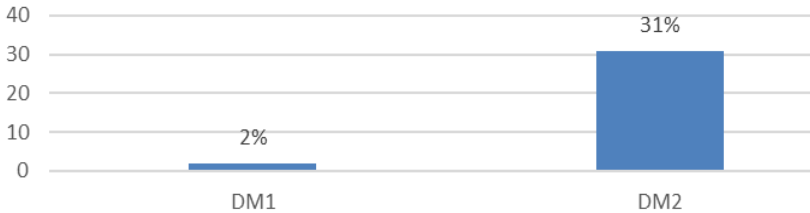
La tabla nos muestra en la relación de las complicaciones de DT2: sin complicación, complicaciones micro y macrovasculares y las complicaciones que muestran mayor significancia, dando como resultado que las personas presentan complicaciones micro y macrovasculares de acuerdo a ciertos factores como son el sexo, el tiempo de tratamiento, hipertensión, etc. Y más aún cuando existe un tiempo de enfermedad y tratamiento prolongado, uso de insulina y hospitalización. Por lo que se debe tomar en cuenta los factores que se asocian a las complicaciones.(Original et al., n.d.)

Tabla 3. Disminución del riesgo de complicaciones de diabetes mellitus tipo 2 en relación con la edad de diagnóstico en un año.

Complicaciones	Porcentaje (%)	Nivel de evidencia
Enfermedad macrovascular	3	1 A
Enfermedad microvascular	5	Revisión sistemática.
Cardiopatía coronaria	2	
Enfermedad vascular periférica	3	
Retinopatía	8	
Nefropatía	6	
Neuropatía	5	

Cada aumento de un año de la edad al momento del diagnóstico de DM2 se asocian con una disminución del porcentaje de complicaciones tanto microvasculares y macrovasculares (Nanayakkara et al., 2021b).

Tabla 4. Mortalidad en pacientes con DM1 y DM2.



Elaborado por: Los autores.

Los pacientes con DM2 presentan una mayor tasa de mortalidad hospitalaria con un 31% en pacientes con COVID-19, y en menor porcentaje los pacientes con DM1 con un 2%. (Nassar et al., 2021)

Tabla 5. Factores de riesgo y mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM1.

Mayor mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM1.
Edad avanzada y el sexo masculino.
Personas de etnias negras y asiáticas.
Personas con carencias socioeconómicas.
Índice de masa corporal (IMC) de <20,0 kg/m ² .
La función renal deteriorada.
Ingresos hospitalarios previos por ACV.
Insuficiencia cardíaca.

Elaborado por: Los autores.

Esta tabla nos indica que factores de riesgo aumentan la mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM1, con un nivel de evidencia 1B. (Nassar et al., 2021)

TABLA 6: Comparación entre las guías ALAD y ADA acerca del tratamiento nutricional de la DM, con grados de recomendación y medicina basada en la evidencia

Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)	Asociación Americana de Diabetes (ADA)
* Recomendación de Terapia Médica Nutricional (TMN)	
Recomienda la vinculación de todo paciente con DM2 a un programa educativo grupal dirigido por un educador en DM certificado, con una duración de al menos 2 años. Esto se asocia con disminución de la HbA1c de 1,4 %, de peso, de presión arterial y mejoría de la calidad de vida (recomendación de consenso favorable).	Recomienda el establecimiento de un programa de TMN individualizado diseñado por un nutricionista registrado, preferiblemente con experiencia en DM (GR- A). La TMN se asocia con disminución de los costos en salud (GR- B) y mejoría de desenlaces clínicos como disminución de la HbA1c, reducción de peso y disminución de colesterol (GR- A).
* Recomendación de control de peso	
Toda persona con DM2 debe tener un peso correspondiente a un IMC entre 18,5 y 25 kg/m2. Si esto no es posible a mediano plazo, la persona con obesidad debe disminuir al menos un 10 % de su peso corporal en el primer año de tratamiento (GR- B).	Se recomienda para todo paciente con DM o prediabetes con sobrepeso u obesidad, la modificación de su estilo de vida para alcanzar o mantener una pérdida de peso del 5 % (GR- A).
* Recomendaciones de restricción calórica	
El plan de alimentación debe aportar 800-1500 calorías/día para hombres con IMC < 37 kg/m2 y mujeres con IMC < 43 kg/m2; y 1500-1800 calorías/día para pacientes con IMC superiores a esos valores y constituye una dieta hipocalórica (GR- B)	En sobrepeso u obesidad, restringir 500 a 1000 kcal diarias del consumo habitual. Uso de dietas muy bajas en calorías y carbohidratos como estrategia. (GR- B)
* Recomendaciones de grasas	
Los ácidos grasos monoinsaturados deben representar del 12 % al 20 % del total de calorías diarias (GR- B). Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en dosis de 1 a 3,5 g/día se pueden emplear para reducir los triglicéridos, pero no hay evidencia de que reduzcan el riesgo cardiovascular (GR- AA).	Un plan de alimentación con elementos del patrón mediterráneo rico en grasas mono- y poliinsaturadas podría contribuir con la mejoría del metabolismo de la glucosa y la disminución del riesgo cardiovascular. La evidencia no soporta un rol benéfico en la suplementación dietética de ω -3 (GR- A)
* Ingesta diaria aceptable de alcohol	
A las personas con DM2 que consumen alcohol habitualmente se les podrá permitir hasta un trago por día en mujeres y hasta dos tragos por día en hombres (1 trago equivale a 12 oz de cerveza, 4 oz de vino o 1 oz de destilados; 1 oz = 30 mL) (GR- B). El alcohol no debe ser consumido por personas con hipertrigliceridemia.	Las personas con DM deben recibir educación acerca de los signos, síntomas y automanejo de la hipoglucemia tardía secundaria al consumo de alcohol, especialmente cuando usan insulina o secretagogos de insulina
* Ingesta diaria aceptable de sal	
Se debe limitar el consumo de sal a menos de 4 g al día en personas con DM2 (GR- B).	Al igual que la población general, las personas con DM y prediabetes deben limitar el consumo de sodio a 2300 mg diarios (GR- B).

(GR- A) = grado de recomendación tipo A con una buena evidencia para recomendarla

(GR- AA) = grado de recomendación AA con una evidencia óptima para recomendarla

(GR- B) Grado de recomendación B con evidencia aceptable para recomendarla

Elaborado por: Los autores

Tanto la guía ALAD como ADA recalcan que la Terapia Medica Nutricional es un pilar fundamental en el manejo de la Diabetes Mellitus, en la tabla se muestran niveles de evidencia de ambas guías, siendo los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en dosis de 1 a 3,5 g/día que ayudan a reducir los triglicéridos, la que mayor grado de evidencia y recomendación tiene, recordando que las anteriores también tienen significancia (Veloza, 2021)

Tabla 7. Efectividad farmacológica en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Fármaco	Vía de administración	Impacto sobre la resistencia a la insulina	Órgano diana	Componente diana de la respuesta glucémica	Reducción de HbA1c
Biguanidas	Oral	Sí	Hígado	Glucemia basal	1.5
Sulfonilureas	Oral	No	Páncreas	Ambas	1.5 – 2.
Meglitinidas	Oral	No	Páncreas	Glucemia postprandial	0.5 – 2.
Glitazonas	Oral	Sí	Músculo esquelético o Tejido adiposo	Ambas	1.0 – 1.
Inhibidores de la actividad α -glucosidasa	Oral	No	Tracto gastrointestinal	Glucemia postprandial	0.5 – 1.
Inhibidores de la DDP-4	Oral	No	Páncreas Hígado	Glucemia postprandial	0.5 – 0.
Secuestradores de los ácidos biliares	Oral	No	Tracto gastrointestinal	Glucemia postprandial	0.4
Inhibidores del SGLT2	Oral	Posible	Riñón	Glucemia basal	0.7 – 1.
Agonistas del GLP-1	Subcutánea	No	Páncreas Hígado Cerebro Tracto	Ambas A corto plazo: Sobre la glucemia basal A largo plazo:	0.8 – 1.

Fuente: (Ochoa Martínez, 2020b)

Tabla 8. Disminución esperada en la hemoglobina glicosilada y glucemia basal, de acuerdo a la combinación de hipoglucemiantes.

Combinación de hipoglucemiantes	Glucemia basal (en ayunas), mg.dL	HbA1c (%)	Nivel de evidencia.
Sulfonilureas + Metforminas	64	1.7	1 B Revisión sistemática.
Sulfonilureas + Inhibidores de la α -glucosidasa	25	0.9	
Sulfonilureas + Glitazonas	38 – 56	0.9 – 1.8	
Glinidas + Metforminas	39	1.4	
Inhibidores de la α -glucosidasa + Metforminas	10	0.8	
Glitazonas + Metforminas	41	1.2	

Fuente: (Ochoa Martínez, 2020b)

Tabla 9. Recomendaciones sobre el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina.

Fármaco	Recomendación	Nivel de evidencia.
Metformina	Se recomienda comenzar a dosis bajas (500mg), hasta una dosis máxima de 2550mg, con al menos controles trimestrales.	1 A
Sulfonilurea	Se recomienda como fármaco de combinación, para lograr las metas de tratamiento.	1 A
Insulina	Se debe inicial tratamiento con insulina en caso de no lograr cumplir las metas con los tratamientos anteriores.	1 B
Insulina	Inicial insulina cuando la HbA1c sea > 9% o casos en los que el paciente posea una descompensación. Se recomienda la insulina de acción intermedia (NPH)	1 B

Nota: Recomendaciones según la guía del MSP.

Fuente: (*Diabetes Mellitus Tipo 2*, n.d.)

Tabla 10. Metas del tratamiento farmacológico de la diabetes Mellitus según la ADA.

Parámetro	Valores	Nivel de evidencia.
Glucemia basal	<6.5mmol/L o < 117 mg/dl	1 A Revisión sistemática
Triglicéridos séricos	< 150 mg/dl	
Hemoglobina glicosilada	< 7.0%	
Glucosa capilar preprandial	80-130 mg/dl	
Glucosa capilar posprandial	< 180 mg/ dl	
Colesterol-LDL	< 100	
Colesterol-HDL	>50 (Mujeres) > 40 (Hombres)	
Presión arterial	130/80 mmHg	

Fuente: (Ochoa Martínez, 2020b)

DISCUSIÓN

Las características sociodemográficas de los participantes se correlacionaron con las determinantes, y a mayor edad mayor probabilidad de padecer DMT2 con un $r=.286$, $p < .01$, además, el hecho de pertenecer al género femenino se correlaciona de manera positiva con el diagnóstico de DMT2 ($r = .161$, $p < .05$) y de SP/OB ($r = .166$, $p < .01$) y a mayor realización de detección de SP/OB, aumenta la probabilidad de obtener un diagnóstico de DMT2 ($r = .637$, $p < .01$). Asimismo, se correlacionaron las

determinantes intermedias y se concluye que, al incrementarse la edad, mayor era realización de ejercicios físicos ($r = .145$, $p < .05$). Y en comparación con los pacientes que tienen afiliación medica pública aumenta la probabilidad de detección de DMT2 ($r = .190$, $p < .01$) y los individuos que utilizan las entidades de salud se realizaron más la rastreo de SP/OB ($r = .168$, $p < .01$), la probabilidad de padecer DMT2 aumenta a la par de la edad ($r = .560$, $p < .01$) pero decrecía al aumentar el grado de escolaridad ($r = -.127$, $p < .05$). (Heredia-Morales & Cabriales, 2022)

Los pacientes con tratamiento prolongado, uso de insulina y hospitalización presentan las complicaciones microvasculares y macrovasculares más severas, mientras que los pacientes que padecen sobrepeso y obesidad no experimentaron ningún tipo de complicación debido al cumplimiento oportuno del tratamiento. (Original et al., n.d.-b)

El incremento de un año de edad, relacionado a la ocasión en que fueron diagnosticados con DM2 se asocian con una disminución del porcentaje de complicaciones tanto microvasculares y macrovasculares, disminuyendo el riesgo de padecer retinopatía hasta en un 8%, mientras que el riesgo de una cardiopatía coronaria o una enfermedad vascular periférica solo disminuyen del 2 al 3%. (Faselis et al., 2019b)

El tratamiento nutricional tiene mucha relevancia y más aún al tratarse de medicina basada en evidencia y al comparar dos guías ALAD y ADA, se conoce que lo importante es la terapia medico nutricional, controlando ingesta de alimentos grasas, alcohol y sal, las mismas que se relacionan directamente con el control de peso y ciertas restricciones calóricas que se deben tener claro al momento de establecer ese tratamiento. Lo más recomendable hace referencia a los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en dosis de 1 a 3,5 g/día, conociendo que se pueden emplear para reducir los triglicéridos, pero según la revista de nutrición clínica y de metabolismo no reducen el riesgo cardiovascular. (Veloza, 2021b)

Los objetivos del tratamiento farmacológico se enfocan en ítems como la Glicemia basal, triglicéridos, HbA1cc, Glucosa capilar, colesterol HDL y LDL y como importante a la presión arterial, que presentan rangos establecidos para poder ser alcanzados, y de lo contrario producir alteraciones sistémicas. La efectividad de los fármacos hipoglicemiantes depende de varias características, como la vía de administración, el impacto directo en la reducción del riesgo de resistencia a la insulina, el órgano donde actúa conjuntamente con su mecanismo de acción y que a largo plazo logra disminuir los niveles de azúcar de manera significativa. La eficacia misma de los medicamentos depende en

gran medida de la actitud del paciente, que en caso de no ser rigurosa y que la monoterapia inicia halla fracaso, se necesitara la adición de un segundo hipoglucemiante para aumentar lograr así disminuir los niveles basales de azúcar y en caso de tratarse de pacientes con cifras de HbA1c >9% se necesita administrar otra familia de medicamentos, las insulinas. (Ochoa Martínez, 2020a)

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus representa un problema mayor de salud pública al ser una patología habitual en la población en general y cuya frecuencia no hace más que aumentar, 422 millones de adultos a nivel mundial padecían DM hasta el 2014 pero, actualmente, el 8,8 de la población mundial adulta es diagnosticada con DM; además, la Federación Internacional de Diabetes predice que para el año 2040 la cifra aumentará a 693 millones de personas. Es acertado entonces afirmar que esta enfermedad es una problemática que deja de ser emergente y se convierte en creciente.

Es posible determinar la necesidad de realizar futuros estudios que permitan establecer criterios diagnósticos específicos para la población pediátrica según sus diferencias fisiológicas en relación con el adulto.

El tratamiento farmacológico sigue siendo un factor elemental al tratar la diabetes mellitus, las medidas terapéuticas deben ser individualizadas, teniendo en cuenta distintos factores como la edad, los antecedentes, enfermedades asociadas y el fracaso terapéutico previo; como dato relevante de esta investigación, las complicaciones también dependen en gran medida del sexo, el tiempo de tratamiento y otras comorbilidades, dándole importancia nuevamente a un manejo integral y completo del paciente.

Luego de haber realizado una exhaustiva investigación, se acentúa la importancia de la medicina preventiva y la educación al paciente en relación a esta enfermedad en un intento para disminuir la incidencia de esta enfermedad, por otra parte, se deben tomar en cuenta nuevas acciones que permitan una mejora en la calidad de vida en los pacientes que ya poseen la enfermedad con miras a disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad, siendo esto último un gran reto en nuestro país.

REFERENCIAS

American Diabetes Association. (2021a). *Diabetes Clinical Practice Guideline Based on American Diabetes Association Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes 2021*.

American Diabetes Association. (2021b). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-

2021. *Diabetes Care*, 44, S15–S33.
<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- American Diabetes Association. (2021c). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44, S15–S33.
<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Ashok, B. (2022a). *Clasificación de diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes* (pp. 1–26). Mulder Jean.
- Ashok, B. (2022b). *Clasificación de diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes* (pp. 1–26). Mulder Jean.
- Astrid Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 127(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 16, Issue 7, pp. 377–390). Nature Research.
<https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- Diabetes mellitus tipo 2*. (n.d.).
- Eusko Jaurlaritz. (n.d.). *Actualización de insulinas*.
<https://www.diabepedia.com.ar/>
- Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2019). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 117–124.
<https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In

- International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 17, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gillani, S. M. R., Raghavan, R., & Singh, B. M. (2021). A 5-year assessment of the epidemiology and natural history of possible diabetes in remission. *Primary Care Diabetes*, 15(4), 688–692. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.007>
- Heredia-Morales, M., & Cabriales, E. C. G. (2022). Risk of type 2 diabetes mellitus and its determinants. *Enfermeria Global*, 21(1), 179–190. <https://doi.org/10.6018/EGLOBAL.482971>
- Herrera Marcelo, Mora Edgar, Solís Carlos, Iglesias Juan, Acosta William, Oleas Mercy, Naranjo Gilberto, Báez Patricia, Billacis Saúl, & Benítez André. (n.d.). *Diabetes mellitus tipo 2*. www.msp.gob.ec
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2019). The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 104–109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
- Nanayakkara, N., Curtis, A. J., Heritier, S., Gadowski, A. M., Pavkov, M. E., Kenealy, T., Owens, D. R., Thomas, R. L., Song, S., Wong, J., Chan, J. C. N., Luk, A. O. Y., Penno, G., Ji, L., Mohan, V., Amutha, A., Romero-Aroca, P., Gasevic, D., Magliano, D. J., ... Zoungas, S. (2021a). Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. In *Diabetologia* (Vol. 64, Issue 2, pp. 275–287). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05319-w>
- Nanayakkara, N., Curtis, A. J., Heritier, S., Gadowski, A. M., Pavkov, M. E., Kenealy, T., Owens, D. R., Thomas, R. L.,

- Song, S., Wong, J., Chan, J. C. N., Luk, A. O. Y., Penno, G., Ji, L., Mohan, V., Amutha, A., Romero-Aroca, P., Gasevic, D., Magliano, D. J., ... Zoungas, S. (2021b). Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. In *Diabetologia* (Vol. 64, Issue 2, pp. 275–287). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05319-w>
- Nassar, M., Daoud, A., Nso, N., Medina, L., Ghernautan, V., Bhangoo, H., Nyein, A., Mohamed, M., Alqassieh, A., Soliman, K., Alfishawy, M., Sachmechi, I., & Misra, A. (2021). Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(6). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>
- Ochoa Martínez, C. (2020a). TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2).
- Ochoa Martínez, C. (2020b). TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2).
- Original, A., Cornetero-Muro, V., Hilario-Huapaya, N., Inolopú, J., Ugarte-Gil, C., Hurtado-Roca, Y., Heredia Lima, C., & Médico Cirujano Licenciada en Enfermería Tecnólogo Médico ORCID, P. (n.d.). *Magnitud y Factores asociados a complicaciones de diabetes tipo 2: Análisis de un Sistema de Vigilancia de Diabetes Mellitus Magnitude and Factors associated with complications of type 2 diabetes: Analysis of a Diabetes Mellitus Surveillance System* FILIACIÓN. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1253>

- Pando-Alvarez, R. (202 C.E.). Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *DIAGNÓSTICO*, 59(1).
- Petersmann, Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus * Authors Definition of Diabetes Mellitus Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *German Diabetes Association*, 127(Suppl 1), 51–57.
- Santos Martín, M. T., Gómez Santos, E., Torres del Pino, M., Toledo Muñoz-Cobo, G., & Pérez Hernández, A. (2022). Gestational and pregestational diabetes: Perinatal characteristics and neonatal morbidity. *Anales de Pediatría*, 96(2), 158–160.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.005>
- Seguí Díaz, M. (2018). Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients in special situations. *Semergen*, 44, 18–25. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(18\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(18)30371-X)
- Tan, S. Y., Mei Wong, J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed Elhassan, S. A., Tan, S. H., Ling Lim, G. P., Rong Tay, N. W., Annan, N. C., Bhattamisra, S. K., & Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. In *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* (Vol. 13, Issue 1, pp. 364–372). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>
- Tipo, D. M., Basada, M., & Edici, E. (2019). ALAD. *Encyclopedia of Cancer*, 118–118. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_167

- Veloza, A. (2021). Análisis comparativo de las guías ADA 2020 y ALAD 2019 sobre la terapia médica nutricional del paciente adulto con diabetes tipo 1 y 2 con énfasis en los patrones de alimentación. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4(1), 44–55.
- Zúñiga C, A. (2021). Actualización De Diabetes Mellitus: Diagnóstico, Clasificación Y Estudio. *Departamento Medicina Familiar UC*, 4–5.