



Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2

Current situation of the prevention of type 2 diabetes mellitus

Fausto Garmendia-Lorena^{1a}

¹ Docente Extraordinario Experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

^a Académico Honorario, Academia Nacional de Medicina, Lima, Perú

Correspondencia

Fausto Garmendia-Lorena
garmendiafausto@gmail.com

Recibido: 26/07/2021

Arbitrado por pares

Aprobado: 06/03/2022

Citar como: Garmendia-Lorena F. Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. *Acta Med Peru.* 2022; 39(1): 051-8. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2022.391.2162>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

Se revisan los aspectos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que pueden ser motivo de prevención, y permitan una disminución de la prevalencia y morbimortalidad por esta enfermedad en el momento actual. Estudio descriptivo, transversal, en el que se revisan los aspectos y métodos que previenen tanto el desarrollo de esta enfermedad, así como de sus manifestaciones crónicas, complicaciones agudas y morbilidades conexas. Se concluye que existen medidas preventivas que facilitan la disminución de la prevalencia y morbimortalidad de las personas con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Prevención de Enfermedades; Diabetes Mellitus Tipo 2 (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Most of aspects of Diabetes Mellitus type 2 (DM2) subject to be prevented are reviewed, to low down the morbi-mortality of this disease under the current circumstances. In a descriptive, transversal study, the aspects and methods to prevent both the development of the disease as well as its chronic manifestations, acute complications and related morbidities are described. It is concluded that effective measures and methods to diminish the prevalence and morbi-mortality of type 2 diabetes mellitus are available under the current circumstances.

Key words: Disease Prevention; Diabetes Mellitus Type 2. Source: (MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al Comité de Expertos de la American Diabetes Association (ADA), la diabetes mellitus ha sido clasificada en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes de etiologías identificables (defectos genéticos de la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, diabetes pancreática, por endocrinopatías, inducida por drogas o químicos, por infecciones y formas inmunológicas poco frecuentes, síndromes genéticos asociados a diabetes) y la diabetes gestacional ⁽¹⁾.

En el último Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) del año 2019, el número de personas entre 20 a 79 años con DM2 en el Perú alcanzaría a 1 385 000 con una ligera mayor prevalencia en las mujeres, mayor predominio en las zonas urbanas que en las rurales y una cifra muy significativa de casos no diagnosticados. Ver tabla 1.

La prevalencia de DM2 en el Perú varía de acuerdo con el tipo de estudio y a la extensión nacional o seminacional de los mismos (3); así en la Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales (ENINBSC) se señala para los años 2004-2005 que la prevalencia en Perú era de 5,1 % ⁽⁴⁾; en cambio para la Encuesta seminacional PERUDIAB para los años 2010-2012 la prevalencia habría aumentado a 7,0 % ⁽⁵⁾

Se efectuó una investigación bibliográfica de la literatura científica peruana e internacional vinculada a todos los aspectos de prevención en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), revisando los repositorios bibliográficos SciELO, MedLine, Scopus y la página de resúmenes basados en evidencias de MedScape.

Se ha seleccionado la literatura para abordar los aspectos señalados anteriormente

DESARROLLO DEL TEMA

La prevención es tanto primaria como secundaria y terciaria (ver tabla 2). Los aspectos en los que se puede realizar una prevención efectiva son:

1. El desarrollo de la enfermedad
2. La aparición de las manifestaciones crónicas, mal llamadas complicaciones crónicas en la literatura anglosajona
3. Las complicaciones agudas
4. Las morbilidades conexas

Tienen riesgo de desarrollar la enfermedad aquellas personas asintomáticas que poseen las siguientes alteraciones ⁽⁶⁾:

- Tolerancia disminuida a la glucosa ⁽⁷⁾
- Obesidad central ⁽⁸⁾
- Hipertensión arterial ⁽⁹⁾
- Vida sedentaria ⁽¹⁰⁾
- Tener parientes diabéticos en primer grado ⁽¹¹⁾
- Población étnica en riesgo por cambio de estilo de vida (violencia, nativa, migrante) ⁽¹²⁾
- Antecedente de macrosomía fetal ⁽¹⁰⁾
- Antecedente de bajo peso al nacer ⁽¹⁰⁾
- Historia de enfermedad vascular ⁽⁹⁾
- Síndrome de ovarios poliquísticos ⁽¹³⁾
- Tener hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL < 35 mg/dl ^(14,15)

El Diabetes Prevention Program Reseach Group (DPP) estudió a 3 234 personas con tolerancia disminuida a la glucosa, asignadas al azar a 3 grupos: Placebo (n 1082), metformina 850 mg/ 2 veces por día (n 1073), cambio de estilo de vida: dieta y ejercicio (n 1079), durante un seguimiento de 2.8 años. Las personas del grupo placebo desarrollaron DM2 en 11 %/año, las que tomaron metformina 7.8 %/año (31 % menos que el grupo placebo) y aquellas sometidas a un estricto cambio a una vida saludable 4.8 %/año (58 % menos que el grupo placebo) ⁽⁷⁾.

Tabla N° 1. Diabetes Mellitus tipo 2 en el Perú, 2019.

Concepto		Número	%
Número de diabéticos		1'385,000	100
Rango de edad	(20-79 años)	178,665	12,9
	40-59 años	814,380	58,8
	60-79 años	389,185	28,1
Sexo	Varones	691,115	49,6
	Mujeres	696,655	50,3
Lugar donde vive	En zonas urbanas	895,260	78,2
	En zonas rurales	248,330	21,7
Número de casos no diagnosticados		542,900	39,1

Adaptado de IDF Diabetes Atlas 9Th Edition, 2019⁽²⁾

Tabla N° 2. Tipos de prevención en Diabetes Mellitus tipo 2

PREVENCIÓN	OBJETIVO	ESTRATEGIAS
Primaria	Prevenir el desarrollo de la enfermedad	Acciones preventivo promocionales en grupos de riesgo, involucrando a la persona, familia y comunidad.
Secundaria	Prevenir la aparición de manifestaciones crónicas	Capacitación de los equipos de atención en el primer nivel de atención.
		Promover el estilo de vida saludable.
		Alcanzar el control óptimo de la enfermedad
	Prevenir el avance de las manifestaciones crónicas.	Educación del paciente, familia, ambiente laboral.
	Prevenir el desarrollo de las complicaciones agudas.	Alcanzar el control óptimo de la enfermedad y de las comorbilidades
Terciaria	Prevenir el desarrollo de comorbilidades	

Prevencción del desarrollo de la DM2 en grupos en riesgo

Para conseguir una vida saludable en los diabéticos, se debe obtener un control óptimo de la enfermedad que se ha consensado debe alcanzar las siguientes metas ⁽¹⁶⁾

Glucosa en ayuno	80 - 120 mg/dL
Glucosa postprandial	80 - 140 mg/dL
HbA1c	< 7%
Colesterol Total	≤ 200 mg/dL
LDL-C	≤ 100 mg/dL
HDL-C	> 45 mg/dL
Triglicéridos	≤ 200 mg/dl
Presión Arterial	≤ 135/85 mmHg

Perfil que se debe conseguir desde el mismo momento en el que se efectúa el diagnóstico para evitar el fenómeno de la denominada "memoria metabólica" y así evitar posteriores trastornos vasculares ⁽¹⁷⁾.

Para alcanzar estos objetivos, se debe prescribir un régimen alimenticio balanceado con una cantidad de calorías suficiente para cubrir las necesidades nutricionales con macro y micronutrientes orientado a conseguir un peso ideal; efectuar actividad física aeróbica (ej. caminata 30 cuadras diarias), realizar educación sobre diabetes al paciente, la familia y el ambiente laboral, control estricto de la presión arterial y de otras comorbilidades como la obesidad/sobrepeso, la hiperlipoproteinemia e instruir a efectuarse controles periódicos ⁽¹⁶⁾.

La actividad física es muy importante para la prevención del desarrollo de la enfermedad, para el control metabólico óptimo de los diabéticos, evitar la aparición de las manifestaciones crónicas y las complicaciones agudas ⁽¹⁸⁾, la actividad física incrementa el transporte y utilización de la glucosa por una vía metabólica independiente al de la insulina ⁽¹⁹⁾

En nuestro país con diferentes ambientes, se han efectuado investigaciones que sustentan la validez de adoptar un estilo de vida saludable para mejorar el estado metabólico, en personas con diabetes clínica tanto de nivel del mar ⁽²⁰⁾ como de altura ⁽²¹⁾.

En caso que estas medidas no fueran suficientes para alcanzar el control metabólico óptimo, se agregará un hipoglicemiente oral, de los cuales se cuenta con varios grupos ^(22,23). Ver tabla 3.

El consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la Sociedad Europea de Diabetes (ESDA) recomienda a la Metformina como el hipoglicemiente oral de primera línea para el tratamiento de la DM2 ⁽²⁴⁾. Su mecanismo de acción reside en la activación de la kinasa del AMP cíclico de las células, que determina una disminución de la neoglucogénesis hepática, disminución de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos muscular, graso, hepático y pancreático ^(25,26), reducción de la activación hepática paradójica del glucagón, disminución del apetito y del peso mediante la producción hepática del "growth differentiating factor" ⁽²⁷⁾.

Un segundo grupo de hipoglicemiantes lo constituyen las sulfonilureas; en la actualidad se utilizan las sulfonilureas de segunda y tercera generación (Glibenclámda, Glimpirida, Gliclazida). Constituyen una segunda opción junto a la

Tabla N°3. Grupos de hipoglicemiantes orales

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Reducción	Efecto sobre el peso
			de HbA1c	
Biguanidas	Metformina	Disminución de la resistencia a la insulina	alta+D24:D31	Disminución
		Disminución de glucagón		
Sulfonilureas	Glibenclamida	Estimulación de la secreción de insulina	alta	Incremento
	Glimepirida			
	Glipizida			
Agonistas del GLP1	Exenatida Liraglutida Albiglutida Dulaglutida	Estimulación de la secreción de insulina Disminución del glucagón Retardo del vaciamiento gástrico Saciedad	alta	Disminución
Inhibidores de la DPP4	Sitagliptina	Estimulación de la secreción de insulina. Disminución de glucagón	Intermedia	Neutra
	Vidagliptina			
	Saxagliptina			
	Linagliptina			
Inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo 2	Canaglizofina	Glucosuria por inhibición de la reabsorción renal de glucosa	Intermedia	Disminuye
	Daglizofina			
	Empaglifozina			

Adaptado de Garmendia F⁽¹⁹⁾.

Metformina, se las puede combinar con otros hipoglicemiantes orales. Su mecanismo de acción reside en la liberación de insulina preformada y almacenada como reserva en las células beta del páncreas a la circulación sanguínea^(28,29). Esta capacidad se pierde en un tiempo variable por la apoptosis de las células beta del páncreas, facilitada por la glucotoxicidad^(30,31).

En tercer lugar, se cuenta con el Glucagon-like peptide type 1 (GLP-1) que es una hormona producida por las células L del intestino, **incrementa la secreción de insulina** dependiente de la glucosa, disminuye el glucagón, inhiben la secreción de ácido y retarda el vaciamiento gástricos, **incrementa la masa de las células beta y la expresión del gen de la insulina**, produce una sensación de saciedad y disminuye el peso; su vida media es muy corta debido a la degradación producida por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4); sin embargo la industria ha desarrollado agonistas sintéticos del GLP-1 con un tiempo de vida medio prolongado que son utilizados en el tratamiento del DM2⁽³²⁻³⁴⁾.

La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es la enzima que degrada a las incretinas GLP-1 y la GIP. La industria ha desarrollado sustancias sintéticas que inhiben a la DPP-4 y prolongan el tiempo medio de vida de las incretinas. Se han desarrollado varios medicamentos de este grupo como la Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Vildagliptina^(35,36)

Los co-transportadores de sodio-glucosa-2 (SGLT2) reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal y aumentan la excreción urinaria de glucosa y a través de este mecanismo reducen la hiperglicemia. **Este grupo de medicamentos ha demostrado tener un efecto favorable sobre los trastornos cardiovasculares que son causa de muerte**^(37,38).

Finalmente, en este armamentario terapéutico, se cuenta con la insulina. Esta hormona sintética puede ser empleada en cualquier forma de diabetes y en cualquier situación, no ha podido ser superada por los hipoglicemiantes orales; es insustituible en la

diabetes tipo 1, el coma diabético, intervenciones quirúrgicas, infecciones intercurrentes, pérdida de conocimiento, en los fracasos secundarios a los hipoglicemiantes, en los pacientes diabéticos con infecciones intercurrentes.

En los últimos años existe una preocupación por disminuir la causa más frecuente de muerte de los diabéticos que son los eventos cardiovasculares, desde que el control de la glicemia no es suficiente, el conocimiento actual señala que la reducción del riesgo cardiovascular es complejo y multifactorial, se requiere de la evaluación de nuevos hipoglicemiantes con efecto cardiovascular beneficioso. La Metformina permanece segura en las poblaciones con alto riesgo. Los inhibidores de la DPP-4 también parecen seguros en esas poblaciones. La información sobre los agonistas de los receptores GLP-1 y los inhibidores SGLT2 está en progreso, particularmente la terapia con los inhibidores SGLT2 es muy alentadora ^(39,40).

Prevencción de las manifestaciones crónicas

Las manifestaciones crónicas de la diabetes mellitus comprenden a la oftalmopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética y las alteraciones cardiovasculares; son la consecuencia de la hiperglicemia sostenida, tiempo de enfermedad y susceptibilidad genética, cuya base fisiopatológica son la micro y macroangiopatía diabéticas. Estas alteraciones se producen por la glicosilación no enzimática y oxidación de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que generan la acumulación de un grupo heterogéneo de moléculas, que iniciándose como base de Schiff, se transforman en los cuerpos de Amadori y en un paso metabólico irreversible se convierten en los productos finales de la glicosilación no enzimática (AGES) ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Para evitar la formación de los AGES es indispensable conseguir un control metabólico óptimo mediante la terapia intensiva. Así en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) se incluyó a 1441 pacientes con DM tipo 1, 6.5 años de seguimiento, control periódico de la glicemia y HbA1c, se comparó terapia convencional vs. intensiva con insulina; la terapia convencional consistió en la aplicación de 1-2 inyecciones de insulina/día; en la terapia intensiva 3 o más inyecciones diarias o bomba de infusión para alcanzar las metas de una glicemia basal de 70-120 mg/dl, postprandial <180 y HbA1c <6.05. Los resultados demostraron que en prevención primaria hubo una reducción de la retinopatía diabética en 76 %, microalbuminuria en 34 %, de neuropatía en 69 %; en prevención secundaria reducción de la retinopatía en 56%, microalbuminuria 43 %, albuminuria 56 %, neuropatía 57 % en la terapia intensiva en comparación con la terapia convencional ⁽⁴³⁾.

Del mismo modo, en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)-13, se enroló 5100 pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados, de ambos géneros H/M 59:41 %; de 25 a 65 años, promedio 53 años, IMC 28 kg/m², glucosa promedio en ayunas 207 mg/dl, HbA1c 9.1 %, HTA 39 %. En comparación a la terapia convencional, la terapia intensiva produjo una reducción neta promedio de 0.9 % en la HbA1c, se acompañó de disminución de cualquier evento final relacionado a diabetes en

12 %, muertes relacionadas a diabetes 10 %, todas las causas de mortalidad 6 %, infarto agudo de miocardio 16 %, complicaciones microvasculares 25 %, microalbuminuria en 12 años 33 % ⁽⁴⁴⁾, todo lo cual demuestra que el **control óptimo de la glicemia y de las morbilidades conexas como la hipertensión arterial** previene el desarrollo de las manifestaciones crónicas de la diabetes mellitus; una respuesta similar se observó en una población japonesa ⁽⁴⁵⁾. Se debe tener en cuenta que, a más de la formación de los productos de la glicosilación no enzimática, la hiperglicemia incrementa el flujo de los polioles, incremento de la actividad de la vía de la hexosamina, activación de la PCK, incremento del superóxido de las mitocondrias ⁽⁴⁶⁾.

Prevencción de las complicaciones agudas

Las complicaciones agudas de la DM2 comprenden a un grupo heterogéneo de condiciones como los comas diabéticos (cetoacidótico, hiperosmolar, acidosis láctica), hipoglicemia, traumatismos graves, quemaduras extensas, cirugía, eventos cardiovasculares, alimentación parenteral total, parto, infecciones ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

Las infecciones relevantes relacionadas con la DM2 son la neumonía contraída en la comunidad, infección urinaria aguda y crónica, pielonefritis enfisematosa, absceso perirrenal, cistitis micótica, infecciones de partes blandas, parodontosis, fasciitis necrotizante, otitis externa invasiva, mucormicosis rinocerebral, colecistitis enfisematosa, infecciones del pie diabético, micosis genitales, tuberculosis y en la coyuntura actual el Covid-19 ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾, siendo los principales desencadenantes de las complicaciones agudas arriba mencionadas, y evitar su aparición será el principal medio de prevención de estas; siendo los principales desencadenantes de las complicaciones agudas arriba mencionadas, y evitar su aparición será el principal medio de prevención de estas complicaciones.

Prevencción de las comorbilidades

Las comorbilidades más importantes de la diabetes son la hipertensión arterial, el sobrepeso y obesidad y las dislipoproteinemias. Se calcula que el 75 % de los diabéticos transcurren con hipertensión arterial que contribuye a las alteraciones vasculares. En estas condiciones, se debe alcanzar el control metabólico óptimo, es indispensable la normalización estricta de la presión arterial ⁽⁵⁷⁾, de otro modo se pueden presentar alteraciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, pero también alteraciones microvasculares retinopatía, neuropatía y en especial la nefropatía ⁽⁵⁸⁾. La prevención se efectúa mediante un cambio del estilo de vida, actividad física y el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA) que han demostrado la mayor eficacia en la prevención de las alteraciones cardiovasculares ⁽⁵⁹⁾.

La obesidad y el sobrepeso son las condiciones que contribuyen no solo al inicio de la DM2, sino también al desarrollo de las alteraciones cardiovasculares que llevan a la muerte, razón por la cual es indispensable tomar medidas para conseguir una pérdida de peso mayor del 10 %, tales como cambio a un estilo de vida saludable, actividad física, medicamentos, cirugía bariátrica ^[60,61]

Las alteraciones del metabolismo lipídico tienen gran importancia en el incremento de las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con DM2. Las alteraciones más frecuentes son la hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL, incremento del colesterol LDL y el incremento de la lipemia postprandial, para cuyo tratamiento se indican las estatinas y los fibratos ^[62]

Para finalizar es necesario puntualizar que el costo de la atención de los pacientes diabéticos es muy alto, para América del Sur y Central se calcula entre 75 a 120 millones de dólares (2) y desafortunadamente el grado de seguimiento de las pautas de un buen tratamiento son deficientes en el Perú ^[63]

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad muy difundida a nivel global y también en nuestro medio. Es una enfermedad deteriorante, que es la causa más frecuente de ceguera, insuficiencia renal y de trastornos neurológicos y cardiovasculares, relacionada al cambio del estilo de vida impuesta por la sociedad actual, cuyo desarrollo, complicaciones crónicas, agudas y comorbilidades son prevenibles. La prevención de la diabetes, es algo que se está estudiando en forma intensa; y por lo descrito en esta revisión; el uso en grupos de riesgo de medidas dietéticas y de actividad física que evite el sedentarismo como se describió en el grupo Diabetes Prevention Program Research Group ^[7]. Mas recientemente 2 estudios que han realizado una revisión sistemática y metaanálisis del seguimiento de dietas que limitan la grasa; en especial las saturadas; es rica en fibra granos enteros frutas y vegetales es recomendable en la prevención de la DM2 en los prediabéticos; con una reducción del riesgo de desarrollo de diabetes en un 53%, respecto a los controles ^[64]. La otra revisión sistemática respalda el poder de la educación en la prevención de la DM; que se evaluó en grupos de mala tolerancia al test de tolerancia a la glucosa; reduciendo en 54% el desarrollo de DM, teniendo como referencias importantes de control los controles de glucosa en ayunas, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal ^[65].

La prevención de la diabetes, es algo que se está estudiando en forma intensa; y por lo descrito en esta revisión; el uso en grupos de riesgo de medidas dietéticas y de actividad física que evite el sedentarismo como se describió en el grupo Diabetes Prevention Program Research Group ^[7]. Mas recientemente 2 estudios que han realizado una revisión sistemática y metaanálisis del seguimiento de dietas que limitan la grasa; en especial las saturadas; es rica en fibra granos enteros frutas y vegetales es recomendable en la prevención de la DM2 en los prediabéticos; con una reducción del riesgo de desarrollo de diabetes en un 53 %, respecto a los controles ^[64]. La otra revisión sistemática

respalda el poder de la educación en la prevención de la DM; que se evaluó en grupos de mala tolerancia al test de tolerancia a la glucosa; reduciendo en 54 % el desarrollo de DM, teniendo como referencias importantes de control los controles de glucosa en ayunas, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal ^[65]. Se cuenta actualmente con un grupo variado de hipoglicemiantes orales, administrados en medicación única o en combinación e insulina que facilitan el control metabólico de la DM2, algunos de los cuales poseen efectos beneficiosos para disminuir los eventos cardiovasculares. El control metabólico óptimo mediante un adecuado régimen alimenticio, actividad física y de medicamentos hipoglicemiantes previene el desarrollo de las manifestaciones crónicas de la enfermedad.

Se tiene conocimiento de cuales son las complicaciones agudas más frecuentes y la forma como deben ser afrontadas. Se ha demostrado que las comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad/sobrepeso, dislipoproteinemias), juegan un gran papel importante en el desarrollo de las alteraciones cardiovasculares, que requieren de tratamiento específico.

Se concluye, que la prevención en la diabetes mellitus tipo 2, en todos los aspectos señalados anteriormente, permite una mayor sobrevivencia y mejores condiciones de vida.

Contribución de los autores: FGL ha participado en la concepción o diseño del manuscrito, la recolección de datos, redacción del artículo, revisión crítica del manuscrito, aprobación final de la versión a publicar. Asume la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Potenciales conflictos de interés: El autor no tiene conflictos de interés con la publicación de este trabajo

Fuente de financiamiento: Autofinanciada

ORCID

Fausto Garmendia-Lorena, <https://orcid.org/0000-0002-6513-8743>

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20(7):1183-97.
2. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de FID, novena edición, 2019.
3. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019; 36(1): 26-36.
4. Bernabé-Ortiz A, Smeeth L, Gilman RH, Sánchez-Abanto JR, Checkley W, Miranda JJ, et al. Development and Validation of a Simple Risk Score for Undiagnosed Type 2 Diabetes in a Resource-Constrained Setting. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8790235. doi: 10.1155/2016/8790235.

5. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000110.
6. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S29–S33.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
8. Gholami M, Jackson NJ, Chung UYR, Duru OK et al. Evaluation of the University of California Diabetes Prevention Program (UCDPP) Initiative. *BMC Public Health* 2021; 21: 1775.
9. John R. Petrie, MD, PhD, Tomasz J. Guzik, MD, PhD, and Rhian M. Touyz, MD, PhD. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018; 34(5): 575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
10. García de los Ríos M, Durruty P. Prevencción de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. Clin. Condes*; 2009; 20(5): 580-587.
11. Keykha M., Anghorbani M. Amini M. Prevalence and risk factors of diabetes, pre-diabetes and metabolic syndrome in first-degree relatives of patients with type II diabetes. *J Kerman University Medical Sciences*. 2013; 20(2):15-128.
12. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Lividoti Hibert EN, Jun HJ, Todd TJ, Kawachi I, Wright RJ. Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. *Am J Prev Med*. 2010 Dec;39(6):529-36.
13. Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Hosseiniapanah F, Khalili D, Cheraghi L, Azizi F. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: a long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2017 Dec;108(6):1078-1084.
14. Kametani T, Koshida H, Nagaoka T, Miyakoshi H. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for development of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: a 9-year longitudinal study in Japanese. *Intern Med*. 2002; 41(7): 516-21.
15. Lee SH, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, Han K, Kim MK. HDL-Cholesterol, Its Variability, and the Risk of Diabetes: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5633-5641.
16. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; volumen 44 (suppl 1) Standards of Medical Care in Diabetes.
17. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012 ;14 Suppl 1: S68-74.
18. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):537-44.
19. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JFP. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol*. 2001; 1; 535(Pt 2): 313–322.
20. Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W. Efecto del ejercicio preprandial sobre el metabolismo intermediario basal y postprandial en pacientes con diabetes tipo 2 de nivel del mar. *An Fac med*. 2019; 80(2):173-6.
21. Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W, Mendoza Y. Efecto del ejercicio pre-prandial sobre el metabolismo intermediario basal y post-prandial en personas con diabetes tipo 2 a grandes alturas. *An Fac med*. 2019;80(4):465-9.
22. White JR Jr. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectrum* 2014;27(2):82-86.
23. Garmendia F. El tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Editorial. *Diagnóstico* 2020; 59(1): 3-4.
24. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini, E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2012); 55:1577-1596. DOI 10.1007/s00125-012-2534-0.I.
25. Ferrannini E, Iozzo P, Virtanen KA, Honka M-J, Bucci M, Nuutila P. Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2018;108:749-758.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*.1998;352:854-865.
27. Day EA, Ford RJ, Smith BK, Mohammadi-Shemirani P, Morrow MR, Gutgesell RM, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nature Metabolism* 2019; 1:1202-1208.
28. Pando-Alvarez RM. Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Diagnóstico* (Lima). 2020;59(1):16-22.
29. Rosas-Saucedo J, Rosas-Guzmán J, Mesa-Pérez JA, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, González-Suárez R y col. Sulfonilureas. Estado actual de su empleo en Latinoamérica. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. *Rev ALAD* 2019; 9: 92-106.
30. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*. 2004 Mar;47(3):581-589. doi: 10.1007/s00125-004-1336-4.
31. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2013; 21 (3) : 98-106.
32. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell. The view from within. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl. 2): S70 – S77. Pratley RE. Overview of Glucagon-like Peptide-1 Analogs and dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Medscape J Med*. 2008; 10(7): 171.
33. Pratley RE. Overview of Glucagon-like Peptide-1 Analogs and dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Medscape J Med*. 2008; 10(7): 171
34. Arbañil-Huamán HC. Agonistas del receptor del GLP-1. *Diagnóstico* (Lima). 2020; 59(2): 65-8.
35. Arbañil-Huamán HC. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo-4. *Diagnóstico* (Lima). 2020; 59(2): 61-4.
36. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jun;11(6):611-22. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01056.
37. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discover*. 2010;9:551-559.
38. Gamarra-González D. Papel de los inhibidores de la reabsorción de la glucosa SGLT2 en el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2. *Diagnóstico* 2020; 59 (2): 69-76.

39. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. Cardiovascular effects of anti-diabetes drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(9):1239-1257.
40. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
41. Carvajal C. Productos finales de glicación (AGEs) y la nefropatía diabética. *Medicina Legal de Costa Rica* 2015; 32 (1):1-7.
42. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Medicina e Investigación* 2016; 4(1):52-57.
43. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
44. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. VIII. Study design, progress and performance. *Diabetología* 1991; 34: 877-890.
45. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-years study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 18: 103-117.
46. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism. *Banting Lecture 2004. Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.
47. Sánchez JD, Castillo O, Valdivia H, Tzubyoyama G, Torres J, Garmendia F. Terapia moderna de la cetoacidosis diabética. *Minidosis de insulina. Acta Med Peruana* 1979; 6: 113-120.
48. Garmendia F. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. *Diagnóstico* 2000; 39(2): 80-86.
49. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davi TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 3-13.
50. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar; 16(Suppl1): S27-S36.
51. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract.* 2015; 2015:284063.
52. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, EckelRH, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:789-90.
53. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P (2020) Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab* 28 Oct. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.002>
54. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020 April 20 .
55. Ren H, Yang Y, Wang F, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 58.
56. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 1-2.
57. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Apr;13(4):244-51.
58. Long AN, Dagogo-Jack DS. The Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13(4): 244-251.
59. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007Sep 8;370(9590):829-40.
60. La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8178.
61. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1577-1585
62. Carmena R, Betteridge DJ. Statins and diabetes. *Semin Vasc Med.* 2004 Nov;4(4):321-32. doi: 10.1055/s-2004-869589. PMID: 15861314.
63. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(1):9-15.
64. Uusitupa M, Khan TA, Vigiulouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, Pfeiffer A, Thanopoulou A, Salas-Salvado J, Schwab U, Sievenpiper JL. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Nov 1;11(11):2611. doi: 10.3390/nu11112611. PMID: 31683759; PMCID: PMC6893436.
65. Shirvani T, Javadi Z, Azimi S, Shaghghi A, Fathifar Z, Devender Bhatta HDR, Abdekhoda M, Nadrian H. Community-based educational interventions for prevention of type II diabetes: a global systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021 Mar 20;10(1):81. doi: 10.1186/s13643-021-01619-3. PMID: 33743839; PMCID: PMC7980624.