

CAPÍTULO 8

ENFERMEDADES CRÓNICAS

GUÍA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Mario Alberto Oviedo Mota. Medicina familiar
Francisco Espinosa Larrañaga. Medicina interna
Hortensia Reyes Morales. Medicina familiar
Juan Antonio Trejo y Pérez. Medicina familiar
Estela Gil Velázquez. Medicina familiar

Objetivos

La guía propone acciones para la detección, el diagnóstico, el manejo no farmacológico y farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como la identificación precoz de las complicaciones de la enfermedad en el primer nivel de atención.

Usuarios de la guía

La guía está dirigida a los médicos del primer nivel de atención.

Población blanco

Adultos de cualquier sexo con factores de riesgo para la DM2, individuos ambulatorios con diagnóstico de DM2, independientemente de las complicaciones de la enfermedad.

Definición operativa

La diabetes es un trastorno metabólico que es producto de defectos en la secreción de insulina, una acción defectuosa de la hormona o bien, la coexistencia de las dos condiciones anteriores. Los niveles elevados en la producción de glucosa hepática basal en presencia de hiperinsulinemia es la causa primaria de hiperglucemia. La hiperglucemia crónica de la diabetes es acompañada de daño, disfunción e insuficiencia en el largo plazo de diversos órganos, en especial ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Selección de las evidencias

La selección de los artículos para la construcción de esta guía fue realizada de la siguiente manera:

Las palabras clave para la búsqueda fueron: “diabetes mellitus”, “type 2 diabetes”, “diabetes therapy” y “non insulin dependent diabetes mellitus”. La revisión fue realizada a partir del año de 1990 hasta 2002.

1. En la base de datos de Cochrane Library fueron buscadas las revisiones sistemáticas y en el registro de investigaciones controladas los ensayos clínicos relacionados con diabetes.

2. En la base de datos de Medline fueron consultados los ensayos clínicos controlados que fueron publicados posterior a la fecha de las revisiones sistemáticas que fueron localizadas en la Cochrane Library. Se extrajeron todos los artículos relacionados al primer nivel de atención, independientemente de su metodología.
3. Se realizó una búsqueda dirigida de las guías para la práctica clínica para DM2 que existieran publicadas en las diferentes páginas electrónicas.

Se seleccionó la revisión de enero de 2002 de la guía de la American Diabetes Association¹ como eje del presente documento; sus criterios, que son validados por el National Diabetes Data Group, fueron revisados y adaptados por el equipo constructor de la guía a los recursos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Posteriormente, se reforzaron algunos puntos de la guía con búsquedas dirigidas en la base de datos de Medline. Se consultó el proyecto de modificación de la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.² Fueron utilizados los criterios de las guías para los usuarios de la literatura médica que han sido publicados en JAMA entre los años de 1993 al 2000.

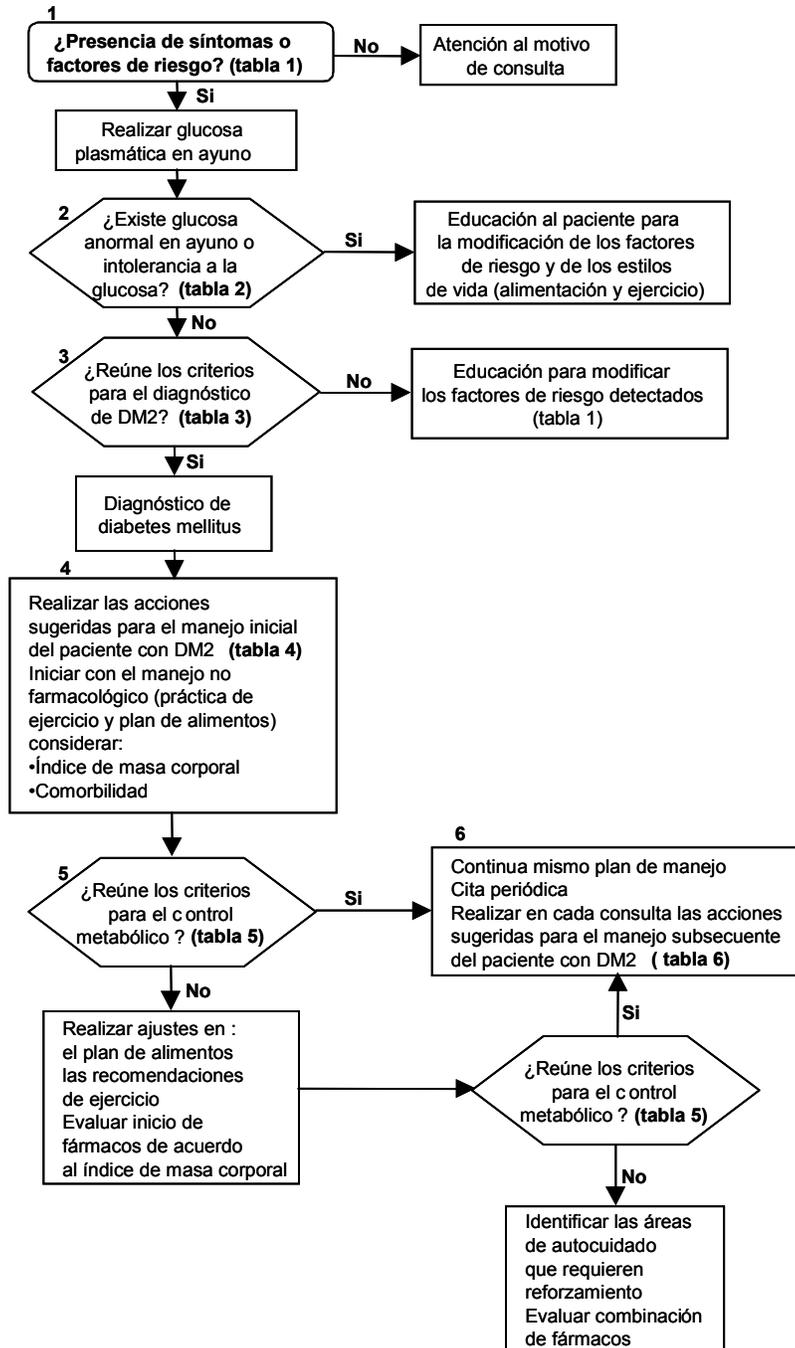
Clasificación del nivel de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

La categoría de evidencia de la literatura indica al usuario el origen de las recomendaciones emitidas.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999;318:593-59

Guía clínica para el diagnóstico y el manejo de la diabetes mellitus tipo 2



Importante: Los números fuera de los cuadros guían al lector para su ubicación en el texto para la explicación de cada punto de las recomendaciones que se dan en el texto de esta guía.

Anotaciones al algoritmo

1. Detección con base en la presencia de factores de riesgo.

La DM2 no diagnosticada es una enfermedad común; sin embargo, en los Estados Unidos hasta el 50% de las personas con la enfermedad, es decir alrededor de ocho millones de estadounidenses, no han recibido un diagnóstico³ (III,C). La enfermedad es frecuentemente diagnosticada cuando las complicaciones ya están presentes. Aunque las consecuencias de la DM2 están identificadas, la historia natural de la enfermedad es reconocida y existe evidencia del impacto del manejo apropiado de los casos cuando ya se ha establecido el diagnóstico de la enfermedad; no existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren los beneficios de un diagnóstico temprano a través de la detección de la DM2 en individuos asintomáticos⁴ (III,C). Sin embargo, existe evidencia indirecta suficiente para justificar la detección oportuna en individuos con alto riesgo que demandan atención médica por cualquier motivo. Por su aceptabilidad, bajo costo y la facilidad de su uso, la glucosa plasmática preprandial es la prueba de elección para la detección de la DM2^{5,6} (III,C-IIb,B).

En la Tabla 1 se presentan los criterios para realizar la prueba de detección en individuos asintomáticos¹ (III,C).

Tabla 1. Criterios para realizar la prueba de detección para diabetes en individuos adultos asintomáticos

1. Todos los individuos con 45 ó más años de edad deberán ser considerados para la prueba de detección de diabetes; si la prueba es normal deberá repetirse cada tres años.
2. La prueba deberá ser realizada a individuos más jóvenes, a partir de los 30 años de edad y/o considerar hacer la detección más frecuente en quienes cursen con:
 - Antecedente de familiares en primer grado con diabetes
 - Sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²)[¶]
 - Hipertensión arterial (cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg)[¶]
 - Niveles de colesterol > 200 mg/dL (lipoproteínas de alta densidad ≥ 35 mg/dl)
 - Triglicéridos ≥ 250 mg/dl
 - Una prueba de detección (glucemia capilar >120 mg/dL) positiva
 - Antecedente de hijos macrosómicos (peso al nacimiento de 4 kg o haber cursado con diabetes gestacional)

2. Glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa.

La glucosa anormal en ayuno y la intolerancia a la glucosa son dos condiciones en las que los niveles de glucosa son más altos que las cifras normales, sin llegar al punto de corte para el diagnóstico de DM2. Estas categorías dependerán de si la hiperglucemia es identificada a través de una prueba de glucemia plasmática o en suero, o de una prueba de glucosa plasmática realizada a las dos horas postcarga. En la Tabla 2 se presentan los puntos de corte para establecer estos diagnósticos¹ (III,C).

Tabla 2. Diagnóstico de glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa

- Glucosa anormal en ayuno: glucosa plasmática ≥ 126 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: glucosa plasmática a las dos horas postcarga ≥ 200 mg/dl

Tanto la glucosa anormal en ayuno como la intolerancia a la glucosa son factores de riesgo para presentar la enfermedad en un futuro, así como de enfermedad cardiovascular. Estudios recientes han mostrado que las intervenciones en los estilos de vida (alimentación y ejercicio) pueden reducir la velocidad de progresión de estos individuos para el desarrollo de la DM2, por lo que debe ser considerada la modificación de estilos de vida en aquellos pacientes con una glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa^{7,8} (Ib,A-III,C).

3. Diagnóstico. En la Tabla 3 se presentan los criterios para el diagnóstico de la DM2; cualquiera de estas condiciones deberá ser confirmada en un día subsecuente¹ (III,C).

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de la diabetes

1. Todos los individuos con 45 ó más años de edad deberán ser considerados para la prueba de detección de diabetes; si la prueba es normal deberá repetirse cada tres años.
2. La prueba deberá ser realizada a individuos más jóvenes, a partir de los 30 años de edad y/o considerar hacer la detección más frecuente en quienes cursen con:
 - Antecedente de familiares en primer grado con diabetes
 - Sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²)[¶]
 - Hipertensión arterial (cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg)[¶]
 - Niveles de colesterol > 200 mg/dL (lipoproteínas de alta densidad ≥ 35 mg/dl)
 - Triglicéridos ≥ 250 mg/dl
 - Una prueba de detección (glucemia capilar >120 mg/dL) positiva
 - Antecedente de hijos macrosómicos (peso al nacimiento de 4 kg o haber cursado con diabetes gestacional)

4. Manejo inicial. Una vez que el diagnóstico de la enfermedad es corroborado, el interrogatorio debe confirmar el diagnóstico. En la Tabla 4 se presentan los puntos que deben ser valorados en el manejo inicial; en aquellos individuos que fueron diagnosticados y manejados en otros centros pero que acuden por primera ocasión a nuestra consulta; se debe revisar el tratamiento previo, realizar una valoración de los grados anteriores y actuales de control de la glucemia y determinar la presencia o ausencia de las complicaciones crónicas de la DM2. Se debe formular un plan de tratamiento que proporcione una base para el cuidado continuo del paciente que involucre la participación de la familia¹ (III,C).

Tabla 4. Acciones sugeridas en el manejo inicial del paciente con DM2

<p>Interrogatorio médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas, resultados de pruebas de laboratorio y exámenes especiales relacionados con el diagnóstico de diabetes • Registros previos de glucemia • Patrones de alimentación, estado de nutrición y antecedentes de peso • Detalles de programas previos de tratamiento incluyendo educación sobre nutrición y manejo personal de la diabetes • Tratamiento actual de la diabetes, incluso medicamentos, plan de alimentos, resultados de la vigilancia de la glucosa y uso de los datos por el paciente • Antecedentes de ejercicio • Antecedentes de complicaciones agudas de la enfermedad (ceboacidosis e hipoglucemia), interrogar en caso de haberlas presentado sobre su frecuencia, gravedad y causa • Presencia de las complicaciones crónicas de la DM2, sus síntomas y el tratamiento que ha recibido. Se debe investigar las complicaciones en ojos, riñones, neurales; funciones genitourinarias (incluyendo la vida sexual), vesicales y gastrointestinales; corazón; vascular periférico; pies, y cerebrovasculares • Antecedentes o si cursa actualmente con infecciones, en particular de la piel, los pies, en cavidad bucal y genitourinarias • Otros medicamentos que pueden afectar los índices de glucemia • Factores de riesgo de aterosclerosis: tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipidemia y antecedentes familiares • Antecedentes y tratamiento de otras enfermedades, incluyendo afecciones endocrinas y trastornos de alimentación • Antecedentes familiares de diabetes y otras afecciones endocrinas • Antecedentes gestacionales: hiperglucemia, parto de un niño con peso de >4.5 kg, toxemia, óbitos, polihidramnios u otras complicaciones del embarazo • Estilos de vida, factores de educación, culturales, psicosociales y económicos que pudieran influir en el tratamiento de la diabetes • Consumo de alcohol y tabaco • Factores psicosociales y ambientales, por ejemplo situación familiar, situación laboral actual, condiciones de trabajo, nivel de escolaridad. Los anteriores son factores que pueden influir en el control de la DM2 <p>Examen físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medición de la estatura y el peso para estimar el índice de masa corporal • Medición de la presión arterial • Examen de los ojos, preferentemente con dilatación de pupilas • Exploración de la boca • Examen del corazón • Exploración del abdomen • Valoración de pulsos, especialmente en los pies (mediante palpación y auscultación) • Examen de manos y dedos • Examen de la piel, búsqueda de procesos infecciosos (incluyendo en su caso los sitios de inyección de insulina) • Examen neurológico, exploración de la sensibilidad y reflejos osteotendinosos <p>Valoración de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa plasmática preprandial • Estudio de hemoglobina glucosilada* • Perfil de lípidos en ayuno: triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad* • Examen general de orina: glucosa, cetonas, proteínas, sedimento • Creatinina sérica • Electrocardiograma*

* en caso de contar con el recurso en la unidad

5. Control metabólico del paciente con DM2. Los parámetros de control del paciente con DM2 son señalados en la Tabla 5; los puntos de corte que se señalan en la Tabla guían al clínico para que realice los ajustes en el plan de manejo del paciente^{9,10,11} (Ib,A-Ib,A-Ib,A).

Tabla 5. Parámetros para considerar en control metabólico al paciente con DM2

Parámetro	Bueno	Aceptable	Ajustar el manejo
Glucosa plasmática preprandial	80 – 110 mg/dl	111 – 140 mg/dl	> 140 mg/dl
Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c})	< 7 %	7 - 7.9%	> 8%
Colesterol total	< 200 mg/dl	200 - 220 mg/dl	>220 mg/dl
Triglicéridos en ayuno	< 150 mg/dl	150 – 175 mg/dl	>175 mg/dl
Presión arterial	≤130/80	130/80 a 160/90 mm Hg	>160/90 mm Hg
Índice de masa corporal	< 25	25 - 27	> 27

6. Manejo subsecuente del paciente con DM2. La periodicidad de las visitas al médico dependerá de cuál es el objetivo a alcanzar en la glucemia y en qué grado se está logrando, y de si existen cambios en el régimen de tratamiento y/o la presencia de complicaciones de la diabetes u otros trastornos médicos.¹(III,C)

En relación con los medicamentos que el paciente recibe, se sugiere que la frecuencia de las visitas de control sea de la siguiente manera:

- Diario cuando el paciente inicia el manejo con insulina, o cuando se realizan ajustes de las dosis y horarios en su aplicación
- Cada semana en el inicio de fármacos hipoglucemiantes orales, o cuando se realicen cambios del tipo de hipoglucemiante oral
- Las visitas rutinarias para el control de la DM2 serán mensuales en los pacientes que no satisfacen los objetivos y cada tres meses en aquellos pacientes en que se logre un buen control de la enfermedad.

En la Tabla 6 se presentan los elementos que deben ser abordados en el manejo subsecuente^{1,12} (III,C-III,C)

Tabla 6. Acciones sugeridas en el manejo subsecuente del paciente con DM2

<p>Interrogatorio médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar el apego al régimen de tratamiento • Frecuencia y gravedad de hipoglucemia e hiperglucemia • Ajustes del régimen por el paciente • Cambios en el estilo de vida • Síntomas de complicaciones • Otras enfermedades • Uso de medicamentos que interfieran con la acción de la insulina (ej. beta-bloqueadores) • Problemas psicosociales <p>Examen físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cada visita para el control de la enfermedad se debe realizar la toma de la presión arterial, del peso y realizar el seguimiento de anomalías del examen físico previo • Examen anual de los ojos con dilatación de pupilas • Examen anual de los pies; con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo para presentar pie diabético <p>Valoración de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa plasmática en ayuno (de acuerdo con el punto No. 6 de la guía) • Hemoglobina glucosilada: cada tres meses si cambia el tratamiento o el paciente no satisface los objetivos; si el paciente está estable, dos veces al año • Perfil de lípidos en ayuno cada año, a menos que el riesgo sea bajo • Estudio general de orina, cuando menos cada tres meses <p>Valoración del plan de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objetivos a corto y largo plazo • Frecuencia y gravedad de hipoglucemia • Presencia de las complicaciones crónicas de la enfermedad <p>Control de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dislipidemia • Las cifras de presión arterial • El peso <p>Adherencia al:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico nutricional • Régimen de ejercicio • Medicamentos hipoglucemiantes • Seguimiento de los envíos al segundo nivel de atención • Ajuste psicosocial • Conocimientos sobre diabetes • Habilidades para manejo personal • Dejar de fumar, si está indicado • Vacuna anual contra la influenza en mayores de 60 años
--

Tratamiento integral de los pacientes con DM2.

Las personas con DM2 deberán recibir las indicaciones para el manejo integral de la enfermedad por parte de un equipo multidisciplinario de salud coordinado por el médico. Tal equipo incluye, pero no está limitado a: el médico, la enfermera, las dietistas y los profesionales en salud mental con experiencia y especial interés en diabetes¹³ (III,C). Es esencial que este equipo proporcione la orientación con un enfoque para que el paciente asuma un papel activo en el cuidado de la enfermedad. El manejo integral para la educación al paciente y su familia debe incluir la orientación en forma sencilla respecto a lo que es la enfermedad, las características de la alimentación y el ejercicio que debe realizarse; el manejo debe estar fundamentado en la vigilancia de las condiciones clínicas y metabólicas y la prescripción apropiada de los medicamentos¹ (III,C). En los siguientes párrafos se abordan los aspectos de alimentación, ejercicio y fármacos.

Plan de alimentos

Los beneficios del plan de alimentos en las personas con DM2 son¹ (III,C):

- Ayuda a mantener los niveles de glucosa en un rango normal para prevenir o reducir el riesgo presentar las complicaciones de la enfermedad
- Permite mantener el perfil de lípidos y lipoproteínas en cifras óptimas para reducir el riesgo de enfermedad macrovascular

Existen suficientes evidencias que señalan la importancia de la alimentación en el control del paciente diabético; por ejemplo, la restricción energética está indicada en los pacientes con DM2 obesos, primariamente por el rápido beneficio del control metabólico que resulta del balance negativo de energía y secundariamente, por la reducción de las complicaciones vasculares que se obtienen en el largo plazo^{14,15} (Ia,A-III,C). Aunque algunos estudios señalan un impacto en las cifras de colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal en periodos cortos (tres a dieciséis semanas), estos resultados se han obtenido en estudios realizados bajo condiciones de estricto control^{16,17} (Ib,A-Ib,A).

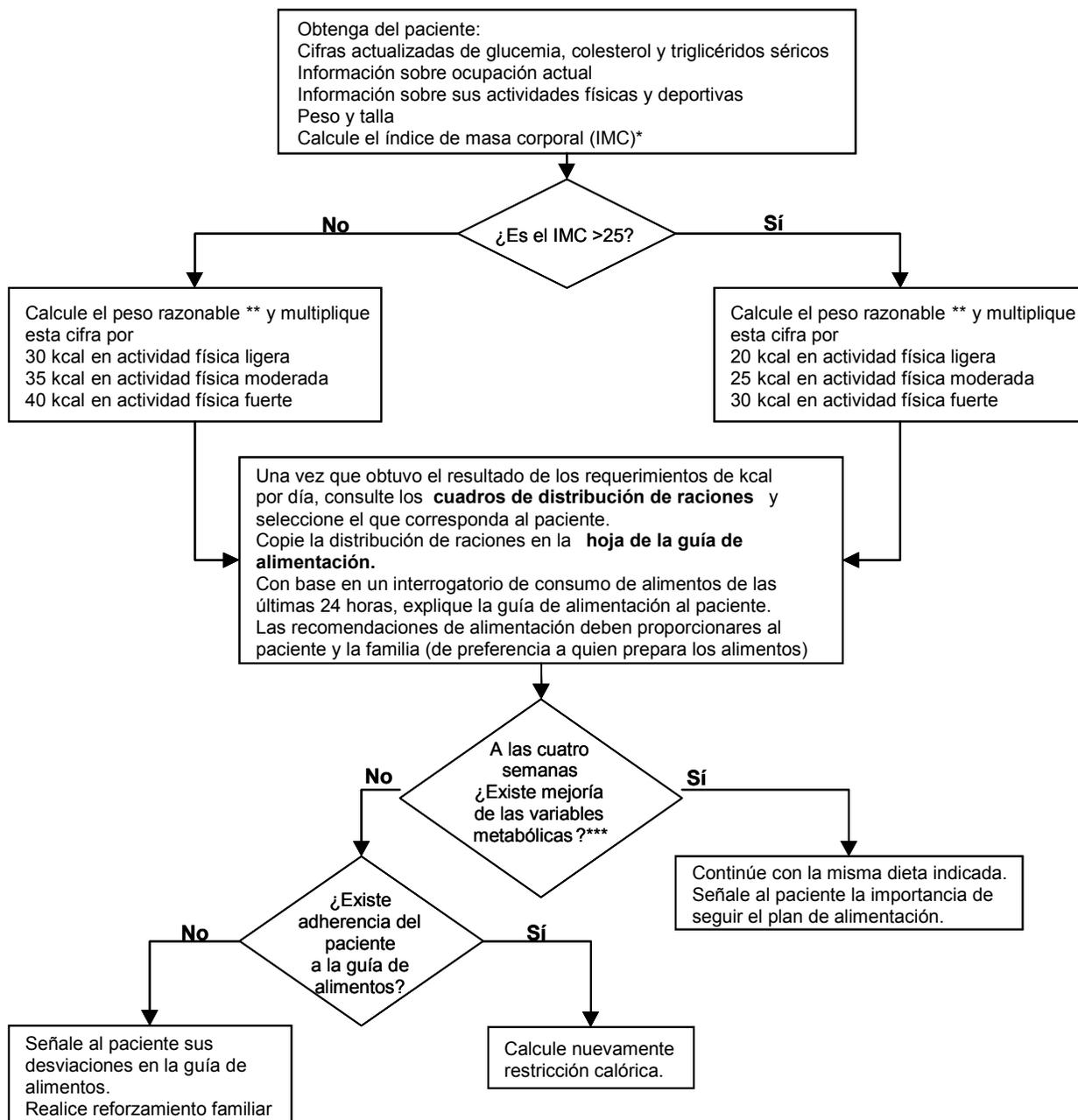
En las indicaciones para un plan de alimentos al paciente con DM2, deben ser considerados los siguientes aspectos¹⁸ (III,C):

- La interacción de las necesidades energéticas en relación con las alteraciones propias de la enfermedad, como niveles anormales de lípidos, obesidad o elevación de la presión sanguínea

- La necesidad de integrar las condiciones de alimentación a la vida cotidiana y, consecuentemente, al seguimiento del régimen del control de la enfermedad
- La orientación para que identifique los consumos dañinos de alimentación y realice las modificaciones correspondientes en las costumbres alimentarias, las cuales se refieren a la utilización de cierto tipo de alimentos pero también al horario y periodicidad de la alimentación
- El fomento de la cultura del autocuidado de la alimentación. En teoría cada paciente debe ser capaz de identificar y modificar sus hábitos alimentarios en función del conocimiento de la enfermedad y el convencimiento en cuanto a las ventajas, más que por aceptación de las indicaciones médicas
- La capacitación para que el enfermo pueda realizar adaptaciones ante los cambios inesperados e inevitables de la alimentación durante sus actividades diarias
- La información respecto al carácter dinámico de la enfermedad que requiere, casi en forma permanente, de modificaciones en las indicaciones de alimentación, las cuales deben ser creativas y adaptadas a las circunstancias
- El reconocimiento de la autonomía del paciente en torno a sus hábitos de alimentos y al mismo tiempo mantener el patrón alimentario indicado para el control de la enfermedad
- Los patrones de alimentación no deben ser individuales, deben ser familiares y por lo tanto culturales. Las sugerencias individuales al paciente lo “marcan” o “etiquetan” y favorecen la exclusión familiar y desapego al tratamiento, por lo que las sugerencias de alimentación deben ser dirigidas a toda la familia

Con base en los conceptos anteriores, se debe reconocer que para tener aceptabilidad, la indicación del plan de alimentos no debe prescribir comidas especiales ni formas de preparación diferentes a las habituales. Las personas con DM2 pueden comer en la mesa con su familia, aunque tendrán que seguir algunas indicaciones respecto a las cantidades de los alimentos, principalmente cuando coman fuera de casa; es importante que al menos puedan estimar lo que han servido en su plato, tanto en la cantidad como en el tipo de alimento, ya que son aspectos básicos para mantener el control de la enfermedad¹⁸ (III,C).

Guía para precisar los requerimientos energéticos por día en la prescripción de alimentos al paciente con diabetes mellitus tipo 2



* IMC = PESO/TALLA²

** De la estatura expresada en centímetros reste 5% a los cm que exceden al metro en la estatura actual

*** Consultar la tabla 5

Distribución de raciones alimenticias para el paciente con DM2, en los cuatro niveles energéticos más comúnmente requeridos

Distribución de raciones de una dieta de 800 kcal			
Grupo de alimentos	Desayuno	Comida	Cena
Leche	1	0	0
Cereales y tubérculos	1	1	1
Carnes y/o leguminosas	0	2	0
Verduras	2	5	1
Frutas	0	1	0
Grasas	0	1	0
Distribución de raciones de una dieta de 1000 kcal			
Grupo de alimentos	Desayuno	Comida	Cena
Leche	1	0	0
Cereales y tubérculos	1	2	1
Carnes y/o leguminosas	1	2	0
Verduras	2	5	1
Frutas	1	0	1
Grasas	0	1	0
Distribución de raciones de una dieta de 1200 kcal			
Grupo de alimentos	Desayuno	Comida	Cena
Leche	1	0	1
Cereales y tubérculos	1	2	1
Carnes y/o leguminosas	1	2	0
Verduras	2	5	1
Frutas	1	1	1
Grasas	0	1	0
Distribución de raciones de una dieta de 1500 kcal			
Grupo de alimentos	Desayuno	Comida	Cena
Leche	1	0	1
Cereales y tubérculos	2	3	2
Carnes y/o leguminosas	1	2	1
Verduras	2	5	1
Frutas	1	1	1
Grasas	0	1	1



GUÍA DE ALIMENTACIÓN

Recomendada a: _____

Fecha: _____

Elaboró: _____

Raciones de alimentos	Distribución de alimentos		
	Desayuno	Comida	Cena
Leche entera 1 tza. Leche en polvo 3 cdas. soperas Yogurt natural 1 tza. Leche: 145 kcal.			
Bolillo ½ pza. Tortilla de maíz 1 pza. Pan de caja 1 rebanada Galletas habaneras 3 pzas. Cereal de caja sin azúcar ¼ tza. Elote ½ pza. grano 1/3 tza. Camote ¼ tza. Medias noches ½ pza. Tamal ½ pza. Bollo para hamburguesa ½ pza. Tortilla de harina de trigo 1 pza. Cereales y tubérculos: 70 kcal.			
1 Pierna 30 g. 30 g. 30 g. 30 g. 30 g. 30 g. Mariscos 30 g. Machaca 10 g. Queso 50 g. Huevo 1 pza. ó 2 claras Charales secos 10 g. Salchicha 1 pza. Jamón 40 g. Sardina 1 grande ó 2 medianas ATÚN ¼ tza. Carne y substitutos: 75 kcal.			
Frijol cocido ½ tza. Lenteja cocida ½ tza. Haba seca cocida ½ tza. Garbanzo cocido ½ tza. Alverjón cocido ½ tza. Soya cocida ½ tza. Leguminosa: 105 kcal.			
Verduras grupo "A" (acelgas, apio, brócoli, calabacitas, col, coliflor, chayote, ejotes, espinacas, jitomate, lechuga, nopales, pepinos, rábanos, repollo, romeros, tomate): 1 tza = 28 kcal. Verduras grupo "B" (betabel, calabaza de castilla, chicharo, cebolla dulce, nabo, zanahoria)*: 1 tza = 120 kcal. Verduras: Grupo A=28 kcal., Grupo B=120 kcal.			
Fruta chica (ciruela, tejocote, guayaba, chabacano, higo, lima): 3 pzas. Fruta mediana (durazno, manzana, naranja, pera, mandarina, tuna, kiwi): 1 pza. Fruta grande (sandía, melón, piña, papaya): 1 tza. Fruta especial (plátano, mango, chicozapote): ½ pza. (jícama y fresa): 1 tza. (mamey): ¼ tza. Jugo ½ vaso. Fruta: 40 kcal.			
Margarina 1 cucharadita Aceite 1 cucharadita 2 nueces completas Cacahuate 6 semillas Almendra 10 semillas Pepitas 1 cucharada sopera Aguacate ½ pza. pequeña 1 cucharada sopera Crema 1 cucharada sopera Pistache 4 semillas Grasa: 45 kcal.			

Recomendación de ejercicio

En los pacientes con DM2 el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a la disminución de los niveles elevados de glucosa dentro de un rango normal; como cualquier herramienta terapéutica, sus efectos deben ser entendidos por el médico que lo está indicando; desde un punto de vista práctico se deben evaluar en forma individual los beneficios y los riesgos de la indicación de ejercicio¹⁹ (III,C).

Antes de iniciar un programa de ejercicio, el individuo con diabetes deberá ser objeto de una evaluación detallada enfocada a los síntomas y signos de enfermedad que afecte el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y el sistema nervioso.

Sistema cardiovascular. Una prueba de ejercicio puede ser útil al paciente que es candidato a un programa de ejercicio de moderado a fuerte, si éste es de alto riesgo de acuerdo con alguno de los siguientes criterios^{20,21} (III,C-III,C):

- Edad mayor a 35 años más alguno de los siguientes criterios
- DM2 de más de diez años de evolución
- Presencia de algún factor de riesgo adicional para enfermedad arterial coronaria
- Presencia de enfermedad microvascular (retinopatía proliferativa o nefropatía incluyendo microalbuminuria)
- Enfermedad vascular periférica
- Neuropatía autonómica

En los pacientes cuyo plan sea incorporarlos a un ejercicio de baja intensidad (menos del 60% de la frecuencia cardíaca máxima) como la caminata, el médico deberá usar su juicio clínico para decidir si el paciente es candidato a una prueba de esfuerzo.

Enfermedad arterial periférica. Su evaluación se basa en signos y síntomas que incluyen la claudicación intermitente, pies fríos, disminución o ausencia de pulsos, atrofia de tejido celular subcutáneo y pérdida del pelo de las extremidades. El tratamiento básico para la claudicación intermitente es la suspensión del hábito tabáquico y un programa de ejercicio supervisado.

Retinopatía. En los pacientes que tienen retinopatía diabética proliferativa, la actividad física vigorosa puede precipitar hemorragia del vítreo o tracción de la retina. Estos individuos deberán evitar los ejercicios anaeróbicos o aquellos que producen la maniobra de Valsalva²² (III,C).

Nefropatía. No han sido desarrolladas recomendaciones de ejercicio específicas para pacientes con microalbuminuria (cifras de excreción de albúmina mayores de 20 mg/min.) o nefropatía

(más de 200 mg/min.). Sin embargo estos últimos frecuentemente han reducido su capacidad para realizar ejercicio, lo cual guía a una autolimitación del nivel de actividad. Aunque no existe una razón clara para limitar una forma de actividad de baja a moderada, en estos pacientes el ejercicio fuerte o extenuante debe ser descartado.

Neuropatía periférica. Una manifestación importante es la pérdida de la sensibilidad en los pies; esta condición es una limitación para el ejercicio. Ejercicios repetitivos en pies insensibles pueden guiar a ulceraciones o fracturas. La evaluación de la neuropatía periférica puede ser realizada por la exploración, la respuesta de los reflejos tendinosos, la sensación de vibratoria y la sensación de posición¹⁹ (III,C).

Neuropatía autonómica. La presencia de neuropatía autonómica puede limitar la capacidad para la práctica de ejercicio e incrementar el riesgo de presentar un evento cardiovascular adverso durante el ejercicio. La neuropatía periférica puede estar manifestada por taquicardia en el reposo (más de 100 pulsaciones por minuto), ortostasis, así como otras alteraciones en el sistema nervioso autonómico que involucre la piel, pupilas, los sistemas gastrointestinal o genitourinario. La muerte súbita y la isquemia silenciosa del miocardio han sido atribuidas a la neuropatía autonómica en la diabetes. La hipotensión y la hipertensión después del ejercicio vigoroso son manifestaciones de una probable neuropatía autonómica, particularmente cuando se inicia un programa de ejercicio. Estos individuos pueden tener dificultad con la termo regulación; se debe evitar en ellos los ejercicios en ambientes fríos o calientes y vigilar una adecuada hidratación.

Una recomendación estándar para los pacientes con diabetes es que la sesión de ejercicio debe incluir una fase inicial de calentamiento y una fase final de relajación. La fase de calentamiento inicial debe consistir en 5 a 10 minutos de actividad aeróbica de baja intensidad (caminata, bicicleta, etc). El objetivo de la sesión de calentamiento es preparar el sistema músculo esquelético, cardiovascular y pulmonar para un incremento progresivo de la intensidad de ejercicio. Después del calentamiento los músculos deberán ser preparados con otros 5-10 minutos de estiramientos. Primariamente los músculos usados durante la sesión de ejercicio deberán ser estirados. Después del ejercicio activo, una fase de relajación debe ser estructurada en forma similar al calentamiento; la fase de relajación deberá tener una duración de 5 a 10 minutos y deberá llevar

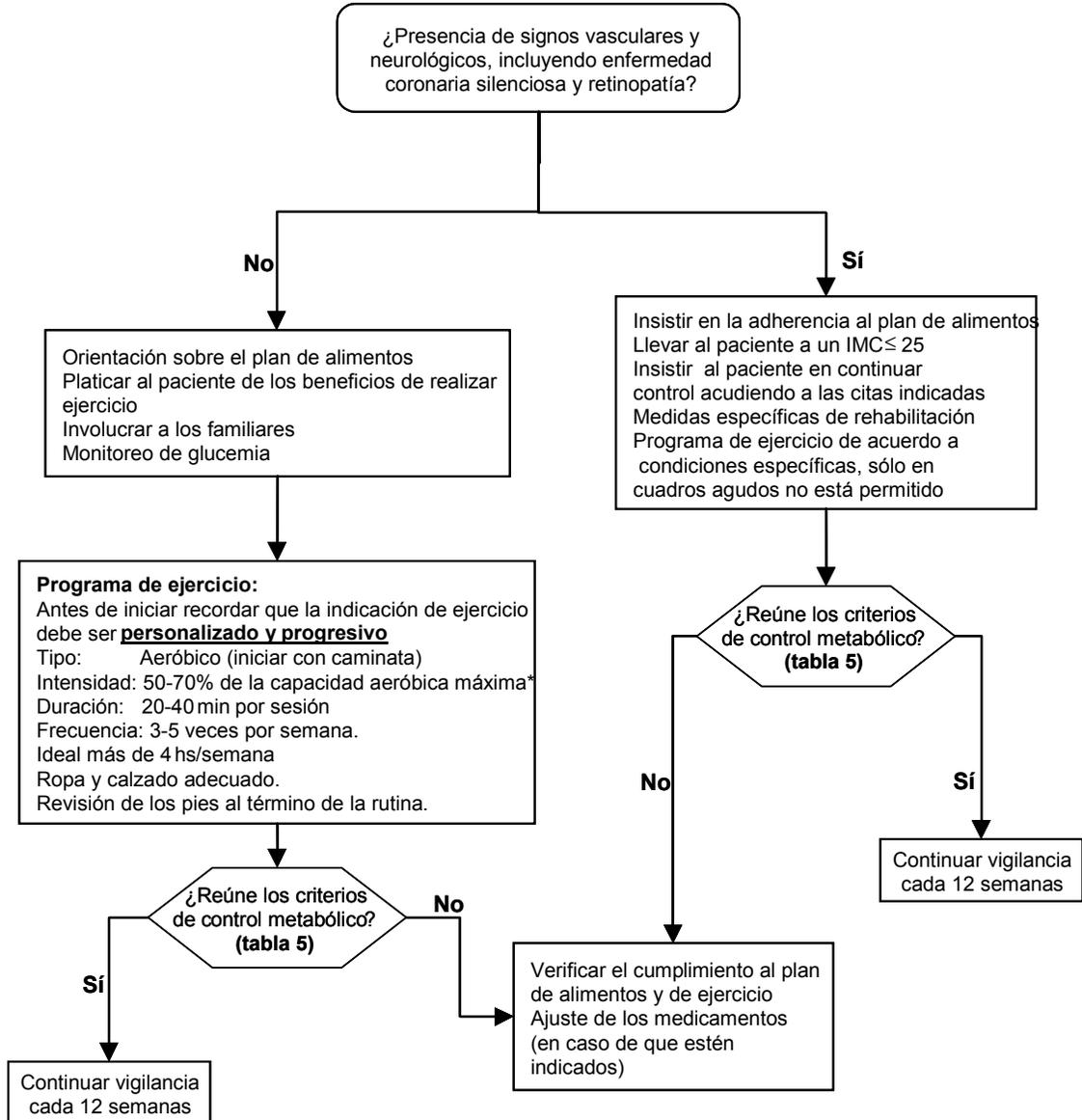
gradualmente la frecuencia cardíaca a su nivel basal²³ (III,C).

Hay varias consideraciones que son particularmente importantes y específicas para los individuos con diabetes. El ejercicio aeróbico deberá ser recomendado, pero tomando precauciones que involucran los pies. El uso de calzado adecuado y mantener los pies secos, son puntos importantes para minimizar el trauma a los pies; es muy importante la revisión por el propio individuo de los pies antes y después de realizar el ejercicio.

Cuidar el estado de hidratación es esencial, ya que la deshidratación puede afectar los niveles de glucosa sanguínea y la función cardíaca; durante el ejercicio el aporte de los líquidos deberá ser en forma temprana y frecuente, en cantidad suficiente para compensar las pérdidas; debemos tener precauciones al ejercitar en ambientes extremadamente calientes o fríos.

La promoción de la práctica de ejercicio es un elemento fundamental en el manejo de la DM2; su beneficio deberá ser contemplado para mejorar las anormalidades metabólicas, deberá ser indicado tempranamente como un arma contra la resistencia a la insulina, así como con el uso de hipoglucemiantes orales²³ (III,C).

GUÍA DE EJERCICIO PARA EL PACIENTE AMBULATORIO CON DIABETES MELLITUS TIPO 2



* La capacidad aeróbica máxima se calcula por medio de la constante: (220-edad del paciente), del resultado se calcula el 70%, cifra en la que se indicará al paciente no exceder su frecuencia cardiaca al realizar el ejercicio.
ejem: paciente de 65 años de edad, se resta a 220 la cifra de 65 resultando 155 de elevación máxima de frecuencia cardiaca, a esta cifra se calcula el 70%, resultando 108, el paciente no debe exceder 108 de frecuencia cardiaca por minuto al realizar el ejercicio.

Manejo farmacológico

Los agentes orales están indicados en aquellos pacientes en que las recomendaciones iniciales para llevar a cabo un adecuado control glucémico con la dieta y el ejercicio fallan. El estudio de UKPDS ha mostrado que la DM2 es un trastorno progresivo que puede ser tratado inicialmente con agentes orales en monoterapia, pero puede requerir la adición de otros agentes orales en combinación; en otros pacientes la terapia con insulina puede ser necesaria para poder llevar a cabo un control glucémico²⁴ (III,C).

La secreción de insulina disminuye progresivamente y casi todos los pacientes con DM2 con niveles de glucosa plasmática preprandial que exceden niveles de 180 a 200 mg/dL, tienen una respuesta a la insulina plasmática que es deficiente en términos absolutos; de aquí que los medicamentos que mejoran la secreción de insulina puedan ser efectivos para el tratamiento de estos pacientes^{25,26} (IIb,B-IIb,B).

Manejo farmacológico del paciente con DM2 no obeso (IMC \leq 27)

Las sulfonilureas son los fármacos de primera línea cuando no se logran las metas del tratamiento con el manejo no farmacológico. Su principal mecanismo de acción es reforzar la secreción de la insulina. Los factores que predicen una buena respuesta al medicamento son²⁷ (IIb,B):

- Diagnóstico reciente de DM2
- Niveles de hiperglucemia de 220 a 240 mg/dL
- Una función conservada de las células beta del páncreas
- Pacientes sin antecedentes de terapia con insulina.

Los estudios clínicos no han mostrado la superioridad de una sulfonilurea sobre otra cuando estas son administradas en la dosis máxima efectiva^{28,29} (Ib,A-Ib,A). Las sulfonilureas son considerados agentes hipoglucemiantes efectivos que no tienen efecto directo en los lípidos plasmáticos; es común que el paciente gane peso con su uso³⁰ (III,C).

La glibenclamida es la sulfonilurea disponible en el cuadro básico de medicamentos del IMSS; su presentación es en tabletas de 5 mg; la dosis inicial es de 2.5 a 5.0 mg; la dosis se debe ajustar de acuerdo con la respuesta, sin exceder de 20 mg al día, repartidos cada 12 horas.

Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes con diabetes tipo 1; en el embarazo y durante la lactancia; en complicaciones agudas (cetoacidosis o coma hiperosmolar), y en pacientes alérgicos a las sulfas. La hipoglucemia es un efecto adverso de este grupo de medicamentos; también se

han reportado dermatosis, discrasias sanguíneas, colestasis, hiponatremia y fenómeno disulfirán.

Las sulfonilureas no se deberán usar en pacientes diabéticos obesos de reciente diagnóstico, ya que éstos presentan hiperinsulinemia²⁴ (III,C).

Manejo farmacológico del paciente con DM2 obeso (IMC > 27)

Las biguanidas son los fármacos de primera línea para el tratamiento del paciente obeso³¹ (IIb,B). El metformin es una biguanida muy efectiva para disminuir los niveles de glucosa plasmática; también reduce los niveles de triglicéridos y colesterol³² (III,C). El metformin trabaja reduciendo la producción basal de glucosa hepática y reforzando la sensibilidad a la insulina en el músculo. El metformin es el único agente oral antidiabético que cuando es usado en monoterapia ha mostrado una reducción en las complicaciones macrovasculares de la enfermedad³³ (Ia,A). La mayoría de los pacientes manejados con metformin pierden peso³⁴ (III,C). Se recomienda iniciar el metformin a dosis de 500 a 850 mg al día, ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta, sin exceder los 3 gr al día²⁴ (III,C).

Los efectos adversos más comunes son alteraciones gastrointestinales y en su mayoría son transitorios. La acidosis láctica es una complicación muy rara en los pacientes manejados con el medicamento. No existe evidencia en estudios prospectivos comparativos o estudios de cohortes de que el metformin esté asociado con un incremento del riesgo de acidosis láctica, al ser comparado con otros tratamientos para la hiperglucemia. Sin embargo, el metformin está completamente contraindicado en aquellas condiciones que favorezcan la acidosis láctica, como son insuficiencia renal, infecciones graves, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, alcoholismo, durante cirugía mayor, infarto al miocardio, pacientes politraumatizados, coma diabético y en estados de hipoxia^{35,36} (IIb,B-III,C).

Cuando no se alcanzan las metas del tratamiento con metformin después de llegar a aplicar la dosis máxima, se puede combinar con sulfonilureas, o bien sulfonilureas más inhibidores de la alfa glucosidasa³⁷ (Ib,A).

Inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbossa)

Estudios clínicos han mostrado que la potencia hipoglucemiante de la acarbossa es menor que las sulfonilureas o el metformin^{38,39,40,41} (Ib,A-Ib,A-III,C-III,C).

La acarbosa está indicada en los pacientes mayores de 60 años con diabetes de reciente inicio y una glucemia menor de 130 mg/dL. El principal efecto del medicamento es la disminución de los niveles de la glucosa postprandial. Trabaja al interferir con la digestión de carbohidratos y retrasando la absorción de glucosa. No causa ganancia de peso y no afecta los niveles de lípidos plasmáticos. Los efectos adversos de la acarbosa están relacionados con el tracto digestivo; el más común es la flatulencia que se ha reportado hasta en el 30% de los pacientes, pero estos efectos tienden a disminuir al continuar el uso del medicamento²⁴ (III,C).

Combinación de medicamentos

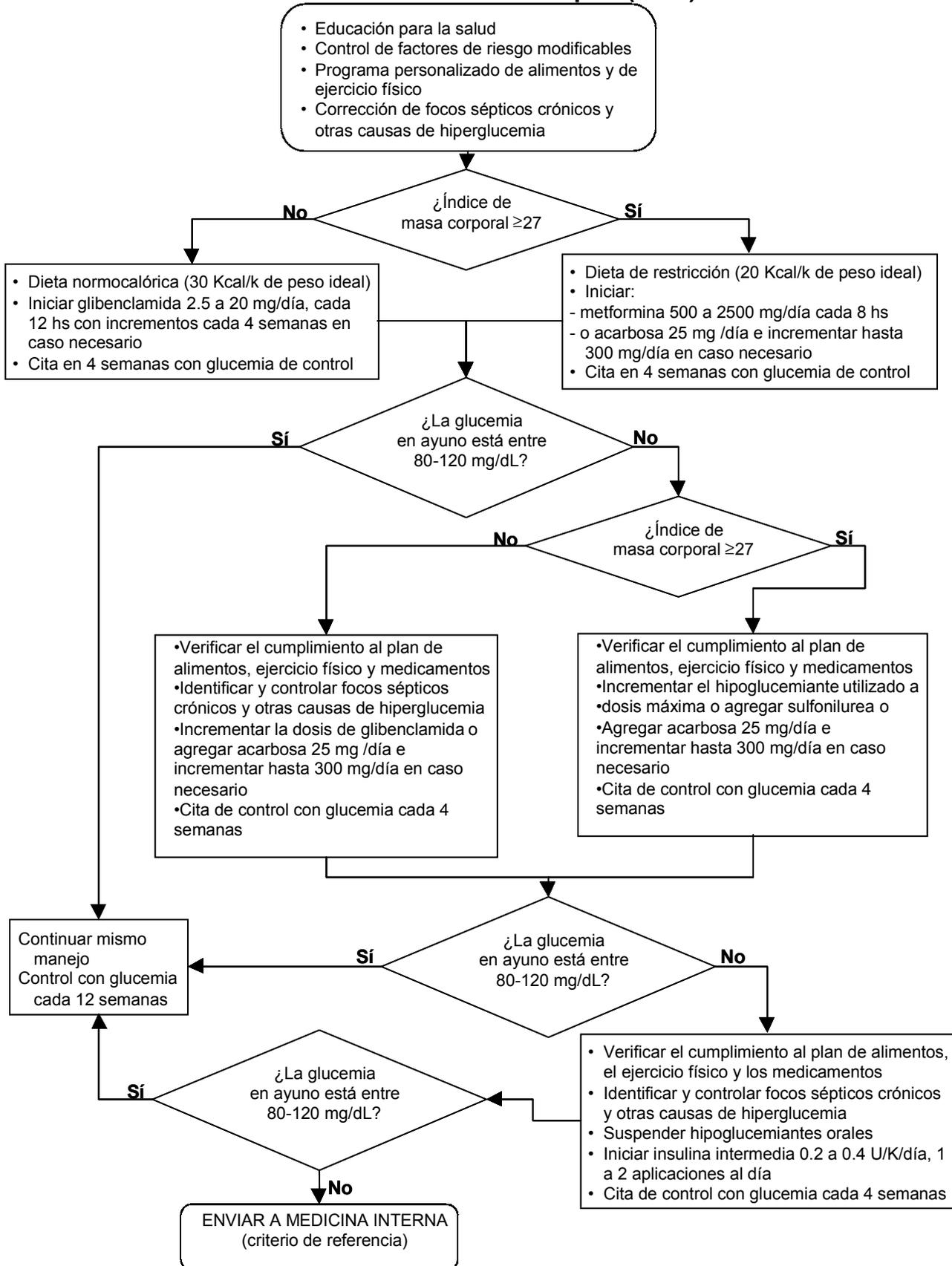
El metformin más una sulfonilurea es la combinación de medicamentos más comúnmente utilizada; la adición de una sulfonilurea a la terapia con metformin tiene un efecto adicional para el control de la glucemia³⁷ (Ib,A).

Utilización de insulina

La insulina es el medicamento de elección ante la falla de las dosis máximas de los hipoglucemiantes orales¹¹ (Ib,A). Las insulinas humanas disponibles en nuestro país son las de acción rápida y las de acción intermedia (NPH y lenta), e insulina lispro. El uso de la insulina de acción rápida no está indicado en el primer nivel de atención, ya que se utiliza en el tratamiento de complicaciones metabólicas agudas (cetoacidosis o coma hiperosmolar), o bien en casos de hiperglucemia secundaria a enfermedades, estrés, diabetes tipo 1 y durante el embarazo. La dosis de insulina humana de acción intermedia debe particularizarse para cada paciente. La dosis inicial no debe ser mayor de 0.5 UI/kg de peso. En algunos casos es posible administrar una sola dosis de acción intermedia aplicada por la mañana. Cuando se requieren más de 25 a 30 unidades de insulina intermedia, se deberá fraccionar la dosis: dos terceras partes en la mañana y una tercera parte en la noche. Para el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales, la dosis de insulina intermedia es de 0.1 a 0.2 UI/kg de peso, aplicada preferentemente a la hora de acostarse. El automonitoreo (en los casos en que esto sea posible) es de gran utilidad para ajustar la dosis de insulina y alcanzar un buen control metabólico.

El médico junto con el equipo multidisciplinario de salud deberá dar la instrucción adecuada al paciente y su familia acerca de las técnicas de aplicación de la insulina²⁴ (III,C).

Manejo médico farmacológico en el paciente ambulatorio con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)



Complicaciones crónicas de la enfermedad.

Retinopatía diabética. La prevalencia de retinopatía está fuertemente relacionada con la duración de la DM2; es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre los adultos de 20 a 74 años de edad. El manejo intensivo de la DM2 para lograr niveles de normoglucemia ha mostrado en estudios clínicos aleatorizados tener un impacto positivo al prevenir o retrasar el inicio de la retinopatía diabética^{9,10}. (Ib,A-Ib,A).

Los pacientes con DM2 deberán ser sometidos en el momento en que se realiza el diagnóstico a un examen por un oftalmólogo y posteriormente éste deberá realizarse en forma anual; el examen deberá comprender el estado de la agudeza visual y de la retina. En cualquier momento el médico referirá al paciente al oftalmólogo si al efectuar el examen de los ojos identifica cualquiera de las siguientes anomalías¹ (III,C):

- Disminución de la agudeza visual
- Maculopatía
- Cambios proliferativos en retina
- Presencia de cataratas
- Dificultad para visualizar claramente la retina

Neuropatía diabética. La detección temprana de la neuropatía diabética es importante, ya que esta complicación es irreversible. Debe realizarse una cuidadosa revisión clínica dirigida a la búsqueda de alteraciones en los reflejos, la sensibilidad periférica, el dolor, el tacto, la temperatura, vibración y posición.

El paciente deberá ser referido al segundo nivel de atención si se detecta disminución de la sensibilidad en los pies, mononeuropatía aislada, hiperestesia o dolor nocturno de pies o pierna, impotencia y signos y síntomas de neuropatía autonómica, como sudoración excesiva de tronco y cabeza, diarreas sin causa o estreñimiento persistente¹ (III,C).

Una complicación derivada de la neuropatía periférica o enfermedad vascular periférica es el pie diabético; éste puede manifestarse por medio de una ulceración, infección y gangrena de los miembros inferiores.

Los factores de riesgo para el pie diabético incluyen¹ (III,C):

- El uso de calzado inadecuado
- La presencia de deformidades del pie
- La incapacidad para el autocuidado
- El alcoholismo y el tabaquismo.

Las estrategias para prevenir el pie diabético son:

- La educación al paciente para el autocuidado de los pies
- El control de la glucemia
- La inspección periódica de los pies del paciente por el médico del primer nivel de atención
- El manejo oportuno de procesos infecciosos localizados en extremidades inferiores.

Nefropatía. La nefropatía diabética ocurre en el 20 al 40% de los pacientes con diabetes y la enfermedad es considerada la causa principal de insuficiencia renal. La microalbuminuria persistente en un rango de 30-299 mg/24 hs ha mostrado ser la manifestación más temprana de la nefropatía diabética y también es considerado un marcador de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con microalbuminuria pueden progresar a albuminuria (≥ 300 mg/24 hs) y disminuir su rango de filtración glomerular en un periodo de años una vez que la albuminuria clínica ocurre; el riesgo de insuficiencia renal es alto en los pacientes con DM2¹ (III,C). Como ocurre con otras complicaciones crónicas de la enfermedad, un control glucémico estricto puede retrasar el inicio de microalbuminuria y la progresión de microalbuminuria a albuminuria clínica^{42,43} (Ib,A-Ib,A). La presencia de hipertensión arterial puede favorecer la presencia de nefropatía y se ha demostrado que su control puede retrasar la progresión de la nefropatía⁴⁴ (Ib,A).

El tratamiento con inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina dan un beneficio adicional sobre otros agentes hipotensores en retrasar la progresión de microalbuminuria a albuminuria clínica y pueden disminuir la declinación del rango de filtración glomerular en los pacientes con albuminuria clínica^{45,46,47,48} (Ia,A-IIb,B-Ia,A-IIb,B). Adicionalmente, los inhibidores de la ECA han mostrado ser efectivos para reducir la enfermedad cardiovascular severa; de aquí que su uso en los pacientes con microalbuminuria sea recomendado⁴⁹ (IIb,B).

La recomendación es realizar al inicio de la DM2 una prueba para determinar la presencia de microalbuminuria y de aquí la detección deberá ser anual¹ (III,C).

Enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en personas con diabetes. La DM2 es un factor de riesgo independiente para la enfermedad macrovascular y es común la coexistencia de DM2 con otras condiciones como la hipertensión y la dislipidemia⁵⁰ (III,C).

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial (HTA) afecta hasta el 60% de las personas con DM2, dependiendo de la edad, la presencia de obesidad y la raza. La HTA es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiovascular y para las complicaciones microvasculares como la retinopatía y nefropatía. En los pacientes con DM2 la meta del control de presión arterial consiste en mantener los niveles de la presión sistólica y diastólica, respectivamente, por debajo de 130/80 mm de Hg^{51,50,44} (Ib,A-III,C-Ib,A). El manejo inicial de la HTA debe comprender estrategias no farmacológicas (plan de alimentos y ejercicio) por un tiempo máximo de tres meses; estas medidas pueden impactar positivamente el control glucémico y de lípidos. En aquellos pacientes en que no se logre el control con el plan de alimentos y ejercicio, se preferirán los inhibidores de la ECA como el tratamiento inicial antihipertensivo. Es necesario un control riguroso de la HTA en los pacientes con nefropatía precoz¹ (III,C).

Dislipidemias. Los niveles de colesterol total (>240 mg/dL), de triglicéridos (>150 mg/dl) y de colesterol LDL (>130 mg/dL), así como los bajos niveles de HDL (<35 mg/dL), son factores de riesgo importantes para la enfermedad vascular en los casos de diabetes⁵² (III,C). El tratamiento debe iniciarse con el control de peso, actividad física y una ingestión reducida de grasas saturadas. Es indispensable que se restrinja el consumo de alcohol y se evite el tabaquismo¹ (III,C).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:S33-S49.
- 2 Secretaría de Salud. Proyecto de modificación a la Norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. *Rev Med IMSS* 2000;38(6):477-495.
- 3 Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Benett PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-524.
- 4 Engelgau ME, Narayan KMV, Herman WH: Screening for type 2 diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 2000;10:1563-1580.
- 5 American Diabetes Association. Pruebas de selección para la detección de diabetes tipo 2. *Diabetes Care* 2000;23(suppl): S20-S23.
- 6 Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW, Wetterhall SF, Sous ES, Ali MA: Screening for diabetes mellitus in adults: the utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care* 1995;18:463-466.
- 7 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaaniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 8 Pan XR, Li GW, Hu YH, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The DaQing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
- 9 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;329:977-986.
- 10 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;352:837-853.
- 11 UK Prospective Diabetes Study 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.
- 12 Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ* 1999;319:8386.
- 13 Matsuoka K. A diabetes care team-role of diabetes specialists and certified diabetes educator. *Japanese Journal of Clinical Pathology* 2001;49(12):1212-7
- 14 Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister L, Hoogwerf BJ, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-198.
- 15 American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care* 2002;25(Suppl):S50-S60.
- 16 Barnard RJ, Jung T, Inkeles SB. Diet and Exercise in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17 (12):1469-1472.
- 17 Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *JCE & M* 1993;77(5):1287-1293.
- 18 Oviedo MA, Pérez-Cuevas R, Catañeda R, Reyes H. Guía de alimentación para el paciente diabético tipo 2. Una propuesta aplicable en atención primaria. *Rev Med IMSS* 2000;38(4):285-293.
- 19 American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):S64-S68.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine: Physical activity and public health: a recommendation. *JAMA* 1995;273:402-407.
- 21 American College of Sports Medicine: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults (position statement). *Med Sci Sports Exercise* 1990;20:265-274.
- 22 American Diabetes Association: Diabetes and exercise: the risk-benefit profile. In *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Devlin JT, Ruderman N, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1995, p.3-4.
- 23 García V. Ejercicio y Diabetes en Diabetes Mellitus. Segunda Edición. McGraw-Hill Interamericana 1999, p.315-327.
- 24 DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus (review) *Ann Intern Med* 1999;131(4):281-303.
- 25 Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:1356-9.
- 26 De Fronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
- 27 Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997;20:7-11.
- 28 Groop L, Luzi L, Melander A, Groop PH, Ratheiser K, Simonson DC, et al. Different effects of glibenclamide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabetes* 1987;36:1320-8.
- 29 Groop L, Groop PH, Stenman S, Saloranta C, Totterman KJ, Fyhrquist F, et al. Comparison of pharmacokinetics, metabolic effects and mechanisms of action of glyburide and glipizide during long-term treatment. *Diabetes Care* 1987;10:671-8.

- ³⁰ Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737-54.
- ³¹ De Fronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
- ³² Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*. 1998;6:89-131.
- ³³ Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11(suppl):S57-S62.
- ³⁴ Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:920-926.
- ³⁵ Wilhom BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:589-91.
- ³⁶ Misbin RI, Green L, Stadel BV, Guerguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
- ³⁷ Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, Skowronski R, Zhang JC, Goldfine ID, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1020-6.
- ³⁸ Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
- ³⁹ Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton TB, Beisswenger P, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose comparison study. *Diabetes Care* 1995;18:817-24.
- ⁴⁰ Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988;35:214-43.
- ⁴¹ Lebovitz HE. A new oral therapy for diabetes management: alpha-glucosidase inhibition with acarbose. *Clinical Diabetes*. 1995;13:99-103.
- ⁴² Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-309.
- ⁴³ The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Kidney Int* 1995;47:1703-1720.
- ⁴⁴ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
- ⁴⁵ Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
- ⁴⁶ Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ, and the North American Microalbuminuria Study Group (NAMSG): The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995;99:497-504.
- ⁴⁷ Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128:982-988.
- ⁴⁸ Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:286-289.
- ⁴⁹ Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE study. *Lancet* 2000;355:253-259.
- ⁵⁰ The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
- ⁵¹ Hansson L, Zanchett A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- ⁵² Cheng A, Braunstein J, Dennison Ch, et al. Reducing Global Risk for Cardiovascular Disease: Using Lifestyle Changes and Pharmacotherapy. *Clin Cardiol* 2002;25:205-212.