

Estándares de cuidado médico en diabetes 2012

Standards of medical care in diabetes 2012

Asociación Americana de Diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que requiere atención médica permanente, educación y apoyo al paciente para prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. El manejo de la diabetes es complejo y requiere que muchos factores, más allá del control glucémico, sean abordados. Existe evidencia amplia que apoya una variada gama de intervenciones para evitar las posibles consecuencias de la diabetes.

Estos estándares de cuidado médico tienen como propósito darle a los clínicos, pacientes, investigadores, contribuyentes y a otros interesados, los componentes del cuidado de la diabetes, las metas generales del tratamiento y las herramientas para evaluar la calidad en la atención. Se proporcionan las metas adecuadas para la mayoría de los pacientes con diabetes, aunque puede haber variaciones individuales por comorbilidades u otros factores del paciente que requieran modificación de estas metas. Específicamente, algunas normas se dirigen a la atención de los niños con diabetes, mujeres gestantes y personas con prediabetes. Estas normas no tienen la intención de reemplazar el juicio clínico o la evaluación y manejo del paciente por parte de otros especialistas, de ser necesario. Para información más detallada del manejo de la diabetes, pueden remitirse a las referencias 1 a 3.

Las recomendaciones incluidas son para la tamización, diagnóstico y manejo terapéutico que se sabe o se cree que afectan de manera favorable a los pacientes con diabetes. Una gran parte de estas acciones han mostrado ser costo-efectivas [4]. Se utilizó un sistema de clasificación (tabla 1) desarrollado por la *American Diabetes Association* (ADA) y adaptado a partir de métodos existentes para codificar la evidencia que conforma la base de las recomendaciones. El nivel de evidencia que apoya cada recomendación se anota después de cada recomendación utilizando las letras A, B, C o E.

Estos estándares de cuidado son revisados cada año por el Professional Practice Committee, de la *American Diabetes Association*, incorporando las nuevas evidencias. Para la presente revisión, los miembros del Comité hicieron una búsqueda sistemática en Medline para estudios en humanos concernientes a cada sección y publicados desde el 1 de enero de 2010.

Nota del Editor: Medicina & Laboratorio ha recibido autorización de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para reproducir en su totalidad "Estándares de cuidado médico en diabetes 2012" como una excelente herramienta de mejoramiento continuo en el manejo de la diabetes, de vital importancia para la comunidad médica. Se reproducirá lo relacionado con la clasificación y las pruebas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 373-398.

Módulo 106 (Guías de Manejo), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2012®.



Tabla 1. Sistema de clasificación de la evidencia de la American Diabetes Association para las recomendaciones en la práctica clínica

Nivel de evidencia	Descripción
A	Evidencia clara de estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados, que incluye: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencia de estudios multicéntricos bien diseñados ▪ Evidencia de un meta-análisis que incorporó rangos de calidad en el análisis Evidencia no experimental convincente, como por ejemplo la norma de “todos o ninguno” desarrollada por el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford Evidencia respaldada por estudios aleatorizados y controlados bien diseñados, que incluye: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencia de estudios bien diseñados en una o más instituciones ▪ Evidencia de un meta-análisis que incorporó rangos de calidad en el análisis
B	Evidencia respaldada por estudios de cohorte bien diseñados <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencia de un estudio de cohorte prospectivo o de un registro ▪ Evidencia de un meta-análisis bien diseñado de estudios de cohorte Evidencia respaldada de un estudio de casos y controles bien diseñado
C	Evidencia respaldada por estudios pobremente controlados o no controlados <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencia de estudios clínicos aleatorios con una o más fallas metodológicas mayores o tres o más menores que puedan invalidar los resultados ▪ Evidencia de estudios observacionales con alto potencial de sesgo (como series de casos comparados con controles históricos) ▪ Evidencia de serie de casos o reporte de casos Evidencia contradictoria a la evidencia que apoya la recomendación
E	Consenso de expertos o experiencia clínica

Las recomendaciones, que se muestran con “bullets” al inicio de cada sección y que también se incluyen en el “*Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2012*”, fueron revisadas con base en nueva evidencia, o en algunos casos, para aclarar una recomendación previa o para que coincidiera la recomendación con la fuerza de la evidencia. En http://professional.diabetes.org/CPR_Search.aspx se puede encontrar una tabla que enlaza los cambios en las recomendaciones con la nueva evidencia. Posteriormente, como sucede con todas las recomendaciones, los estándares de cuidado fueron revisados y aprobados por el *Executive Committee of ADA's Board of Directors*, la cual incluye profesionales de la salud, investigadores y dirigentes.

Los comentarios de la comunidad clínica fueron muy importantes en la revisión de los estándares de 2012. Los lectores que deseen hacer comentarios acerca de Los Estándares de Cuidado Médico en Diabetes-2012 pueden hacerlo en http://professional.diabetes.org/CPR_Search.aspx.

Los miembros del *Professional Practice Committee Members* revelaron cualquier posible conflicto de interés con la industria. Esta información fue discutida al inicio de la reunión para la revisión de las normas. Los miembros del Comité, sus empleadores y los conflictos de interés se enuncian en la tabla de los miembros del *Professional Practice Committee Members* (Diabetes Care; 2012: S109). La *American Diabetes Association* financia el desarrollo de las normas y su posición frente a ellas, y no utiliza fondos de la industria para estos propósitos.

I. Clasificación y diagnóstico

A. Clasificación

La clasificación de la diabetes incluye cuatro clases clínicas:

- Diabetes tipo 1 (como resultado de la destrucción de las células β , usualmente conlleva a una deficiencia absoluta de insulina)
- Diabetes tipo 2 (como resultado de un defecto progresivo en la secreción de insulina, asociado a resistencia a la insulina)
- Otros tipos de diabetes debidos a otras causas; por ejemplo, defectos genéticos en la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística), y la inducida por medicamentos, o química (como la que ocurre durante el tratamiento para VIH/SIDA o posterior a un trasplante de órgano)
- Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada durante el embarazo y que no es una diabetes franca)

Algunos pacientes no pueden ser clasificados típicamente con una diabetes tipo 1 o tipo 2. La presentación clínica y la progresión de la enfermedad varían considerablemente en ambos tipos de diabetes. Ocasionalmente, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar cetoacidosis. De manera similar, algunos pacientes con diabetes tipo 1 pueden desarrollar la enfermedad lentamente y tarde en la vida, a pesar de tener rasgos de enfermedad autoinmune. Esta dificultad en el diagnóstico puede ocurrir en los niños, en adolescentes y en adultos. El diagnóstico exacto puede ser más evidente con el tiempo.

B. Diagnóstico de diabetes

Recomendaciones

Durante décadas el diagnóstico de diabetes se basó en los criterios de la glucosa plasmática, mediante la glucemia en ayunas o la prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa oral [5].

En 2009, el *Internacional Expert Committee* que incluyó representantes de la *American Diabetes Association* (ADA), de la *International Diabetes Federation* (IDF) y de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) recomendó el uso de la prueba de HbA1c para diagnosticar la diabetes, con un punto de corte $\geq 6,5\%$ [6], y la *American Diabetes Association* adoptó este criterio en 2010 [5]. La prueba diagnóstica debe ser realizada utilizando un método certificado por la *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado de acuerdo con las especificaciones del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Las pruebas “point-of-care” de HbA1c, a las cuales no se les lleva un control de calidad, no se consideran lo suficientemente exactas para utilizarse como pruebas diagnósticas.

Los datos epidemiológicos muestran una relación similar entre la HbA1c y el riesgo de retinopatía, similar a lo encontrado con los puntos de corte de la glucemia en ayunas y de la prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa oral. La HbA1c posee varias ventajas sobre la glucemia en ayunas y la glucemia poscarga, entre las que se incluyen una mayor comodidad (ya que no se requiere ayuno), una mayor estabilidad preanalítica y una menor variabilidad día a día durante periodos de estrés o enfermedad. Estas ventajas deben sopesarse con un mayor costo, una disponibilidad limitada de la prueba en países en desarrollo y la falta de correlación entre la HbA1c y la glucosa promedio en algunos individuos. Además, los niveles de HbA1c pueden variar de acuerdo con la raza o grupo étnico del paciente [7, 8]. Algunos han postulado que las tasas de glicación varían con la raza (por

ejemplo, los afroamericanos tienen mayores tasas de glicación), pero esto es tema de controversia. Un estudio reciente epidemiológico encontró que cuando se pareaban con la glucemia en ayunas, los afroamericanos (con y sin diabetes) tenían mayores valores de HbA1c que los blancos, pero también tenían niveles más altos de fructosamina y albúmina glicada, y niveles más bajos de 1,5-anhidroglucitol, lo cual sugiere que su carga glucémica (particularmente la posprandial) pueda ser más alta [9]. Los estudios epidemiológicos que han servido de apoyo para recomendar el uso de la HbA1c para diagnosticar la diabetes han sido todos en población adulta. Aún no está claro si el punto de corte sea el mismo para diagnosticar a los niños con diabetes tipo 2 [10]. La HbA1c puede mostrar glucemia erróneamente en pacientes con ciertas anemias y hemoglobinopatías. En los pacientes con hemoglobina anormal pero con recambio normal de eritrocitos, como por ejemplo en la anemia falciforme, se debe utilizar una técnica de HbA1c que no produzca interferencia con las hemoglobinas anormales (la lista actualizada se encuentra disponible en www.ngsp.org/interf.asp). Para las condiciones en donde hay anomalías en el recambio de eritrocitos, como ocurre en el embarazo, cuando hay pérdida de sangre, en las transfusiones o en algunas anemias, el diagnóstico de diabetes debe hacerse exclusivamente con base en los criterios de la glucemia.

Los criterios de glucemia establecidos para el diagnóstico de diabetes (glucemia en ayunas y glucemia a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa oral) continúan vigentes (tabla 2). Así como sucede entre la glucemia en ayunas y la glucemia a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa oral, entre las cuales hay una concordancia menor del 100%, también ocurre entre la HbA1c y cualquiera de las pruebas basadas en la glucemia. Los análisis de los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indican que si se hace una tamización universal a las personas sin un diagnóstico, un punto de corte $\geq 6,5\%$ de HbA1c identifica un tercio menos de casos de diabetes no diagnosticada que un punto de corte de la glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) [11]. Sin embargo, en la práctica sucede que una gran porción de la población diabética ignora su condición. Por lo tanto, la menor sensibilidad de la HbA1c con ese punto de corte es bien compensada por la mayor facilidad de la prueba, y una aplicación masiva de la HbA1c puede de hecho aumentar el número de diagnósticos realizados.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes

HbA1c $\geq 6,5\%$. Esta prueba debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método certificado por la NGSP y estandarizado de acuerdo con DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)^{*}

○

Una glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Se define ayuno como no menos de 8 horas desde la última ingesta^{*}

○

Una glucosa plasmática 2 horas poscarga ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe ser realizada como la describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua^{*}

○

Una glucosa plasmática ocasional ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o con crisis hiperglucémica

^{*} En ausencia de hiperglucemia evidente, el resultado se debe confirmar repitiendo la prueba.

Como sucede con la mayoría de las pruebas diagnósticas, una prueba de laboratorio que arroje un resultado de diabetes debe ser repetida para descartar un error de laboratorio, a menos que el diagnóstico sea muy claro clínicamente, como ocurre en un paciente con una crisis hiperglucémica o con los síntomas clásicos de una hiperglucemia y con una glucemia ocasional (sin ayuno previo) ≥ 200 mg/dL. Es preferible que se repita la misma prueba para la confirmación del diagnóstico, debido a la alta probabilidad de concurrencia. Por ejemplo, si se obtiene una HbA1c de 7,0% y se obtiene un valor de 6,8% al repetirse la prueba, se confirma el diagnóstico de diabetes. Sin embargo, si se usan pruebas diferentes (como HbA1c y glucemia

mía en ayunas) y se obtienen resultados por encima del punto de corte, también se confirma el diagnóstico de diabetes.

Por otra parte, si se usan dos pruebas diferentes para un individuo y los resultados no concuerdan, la prueba en la que aparecen los resultados por encima del punto de corte debe ser repetida, y el diagnóstico se hará con base en la prueba confirmatoria. Es decir, si un paciente tiene un resultado de HbA1c que cumple con el criterio diagnóstico de diabetes (dos resultados $\geq 6,5\%$), pero no lo cumple con una glucemia en ayunas (< 126 mg/dL) o viceversa, se debe considerar que esa persona tiene diabetes.

Como hay variaciones preanalíticas y analíticas en todas las pruebas, también es posible que una prueba cuyo resultado haya estado por encima del punto de corte, al ser repetida, el segundo valor podría dar por debajo del punto de corte diagnóstico. Esto puede suceder con poca probabilidad para la HbA1c, con mayor probabilidad para la glucemia en ayunas, y con mucha más probabilidad para la prueba de 2 horas poscarga. Excepcionando un error de laboratorio, estos pacientes son propensos a tener resultados de las pruebas cerca de los márgenes del punto de corte que hace el diagnóstico. El clínico puede optar por hacer un seguimiento al paciente y repetir la prueba luego de tres a seis meses. Los criterios diagnósticos actualizados para la diabetes se resumen en la **tabla 2**.

C. Categorías de riesgo aumentado de diabetes (prediabetes)

En 1997 y 2003, el *Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* [12, 13] reconoció un grupo intermedio de individuos cuyos niveles de glucosa, aunque no cumplían con los criterios de diabetes, eran muy altos para ser considerados normales. Estas personas fueron clasificadas con una alteración de la glucosa en ayunas (niveles de glucemia en ayunas entre 100 mg/dL y 125 mg/dL, o con intolerancia a la glucosa luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas poscarga con valores entre 140 mg/dL y 199 mg/dL. Debe resaltarse que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras organizaciones de diabetes definen el punto de corte para la alteración de la glucosa en ayunas como de 110 mg/dL.

Los individuos con alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa se clasifican como prediabéticos, lo que indica que tienen un riesgo alto de desarrollar diabetes en un futuro. La alteración de la glucosa en ayunas y la intolerancia a la glucosa no se deben considerar como entidades clínicas por sí solas, sino como un factor de riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. La alteración de la glucosa en ayunas y la intolerancia a la glucosa se asocian con obesidad (particularmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con niveles altos de triglicéridos y/o niveles bajos de colesterol HDL, e hipertensión arterial.

Como ocurre con las determinaciones de los niveles de glucemia, varios estudios prospectivos que utilizaron la HbA1c para predecir la progresión a diabetes, demostraron una asociación fuerte y continua entre los niveles de HbA1c y el desarrollo de diabetes. En una revisión sistematizada de 44.203 individuos de 16 estudios de cohorte con un seguimiento promedio de 5,6 años (rango entre 2,8 y 12 años), aquellos con una HbA1c entre 5,5% y 6,0% tenían un riesgo muchísimo mayor de diabetes, con incidencias a 5 años entre el 25% y 50% de desarrollar diabetes, y un riesgo relativo 20 veces mayor comparado con el de niveles de HbA1c de 5,0% [14]. En un estudio de una comunidad de adultos de raza negra y blanca sin diabetes, el nivel basal de HbA1c fue el factor predictor más fuerte del desarrollo de diabetes o de eventos cardiovasculares que la glucemia en ayunas [15]. Otros análisis sugieren que una HbA1c de 5,7% se asocia con riesgo de diabetes de una forma similar a la de los participantes con riesgo alto en el *Diabetes Prevention Program* (DPP).

Por lo tanto, es sensato considerar un rango de HbA1c entre 5,7% y 6,4% para identificar a los individuos con riesgo alto de desarrollar diabetes en el futuro, un estado que podría llamarse prediabetes [5]. Como ocurre con los individuos que se encuentran con una alteración de la glucosa en ayunas y una intolerancia a la glucosa, los individuos con una HbA1c entre 5,7% y 6,4% deben ser informados de su riesgo alto de diabetes y de enfermedad cardiovascular, y deben ser instruidos sobre las estrategias para disminuir sus riesgos (ver la sección IV. Prevención/retraso de la diabetes tipo 2). Similar a lo que sucede con las determinaciones de la glucemia, la continuidad del riesgo es curvilínea, de forma que a medida que la HbA1c aumenta, el riesgo de diabetes aumenta de manera desproporcionada [14]. De acuerdo con esto, las intervenciones deberán ser más intensas y el seguimiento deberá ser más estricto para aquellos con HbA1c >6,0%, quienes deben ser considerados de altísimo riesgo. La **tabla 3** resume las categorías de riesgo alto de desarrollar diabetes.

Tabla 3. Categorías de riesgo alto de desarrollar diabetes*

Una glucosa plasmática en ayunas entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (alteración de la glucosa en ayunas)

○

Una glucosa plasmática 2 horas poscarga entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11,0 mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa con una carga de 75 g de glucosa

○

Una HbA1c entre 5,7% y 6,4%

* Para todas las pruebas el riesgo es continuo por debajo del límite inferior del rango y se vuelve desproporcionadamente mayor en los extremos del rango.

II. Pruebas para diabetes en pacientes asintomáticos

Recomendaciones

- Se deben realizar pruebas para detectar diabetes tipo 2 y evaluar el riesgo de desarrollar diabetes en todas las personas asintomáticas de cualquier edad que tengan sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y que poseen uno o más factores de riesgo adicionales para diabetes (**tabla 4**). Aquellos sin los factores de riesgo deberán ser evaluados empezando a los 45 años de edad. (B)

Tabla 4. Criterios para realizar exámenes para la diabetes en adultos asintomáticos

1. Los exámenes deben ser considerados en todos los adultos con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y que tengan uno o más factores de riesgo adicionales:
 - Sedentarios
 - Familiar en primer grado con diabetes
 - Miembros de una población étnica de alto riesgo (por ejemplo, afroamericanos, latinos, americanos nativos, americanos-asiáticos, isleños del Pacífico)
 - Mujeres que han tenido hijos de más de 9 libras o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional
 - Hipertensos ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o que estén tomando medicamentos antihipertensivos)
 - Nivel de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ ($0,90 \text{ mmol/L}$), triglicéridos $> 250 \text{ mg/dL}$ ($2,82 \text{ mmol/L}$) o ambos
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
 - Nivel de HbA1c $\geq 5,7\%$, o una prueba clínica previa con intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas
 - Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo, obesidad severa, acantosis nigricans)
 - Historia de enfermedad vascular
2. Si hay ausencia de los criterios previos, los exámenes para la diabetes deben iniciarse en todos los individuos a la edad de 45 años
3. Si los resultados son normales, las pruebas deben ser repetidas al menos cada 3 años, considerándose una mayor frecuencia dependiendo de los resultados iniciales (por ejemplo, aquellos con prediabetes deben ser evaluados cada año) y del riesgo

* El IMC puede ser más bajo en alguno grupos étnicos

- Si las pruebas son normales, se deberán repetir al menos con intervalos de tres años. (E)
- Para evaluar la diabetes o el riesgo de una diabetes futura, las pruebas de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las dos horas poscarga con 75 g de glucosa oral, se consideran apropiadas. (B)
- Aquellos individuos con un riesgo alto de desarrollar diabetes en un futuro, se deben identificar, y de ser necesario, se deben tratar otros riesgos de enfermedad cardiovascular. (B)

Para muchas enfermedades, hay una diferencia grande entre las pruebas de tamización y las de diagnóstico. Sin embargo, para la diabetes, las mismas pruebas se utilizan para la tamización y para el diagnóstico. La diabetes puede ser identificada en un espectro de escenarios clínicos que van desde el individuo con aparente riesgo bajo y que se realizó una prueba de glucemia, el individuo con riesgo alto a quien se le realizan pruebas por sospecha alta de diabetes, hasta el paciente sintomático. La discusión presente se enmarca principalmente en las pruebas para aquellos que carecen de síntomas. Las mismas pruebas que se usan para detectar la diabetes también detectan los individuos con prediabetes.

A. Pruebas para la diabetes tipo 2 y para el riesgo de diabetes futura en adultos

La prediabetes y la diabetes cumplen con criterios establecidos para las condiciones en las cuales se considera apropiada la detección temprana. Ambas condiciones son comunes, su prevalencia aumenta cada vez más, e implican una carga significativa para la salud pública. Usualmente hay una fase presintomática larga antes de que se haga el diagnóstico de diabetes tipo 2. Se dispone de pruebas relativamente simples para detectar la enfermedad preclínica. Adicionalmente, la duración de la carga glucémica es un factor predictor fuerte de eventos adversos, y existen intervenciones efectivas para prevenir la progresión de la prediabetes a diabetes (ver la sección IV. Prevención/retraso de la diabetes tipo 2) y reducir el riesgo de complicaciones de diabetes (ver la sección VI. Prevención y manejo de las complicaciones de la diabetes).

Con frecuencia, la diabetes tipo 2 no se diagnostica hasta que aparecen las complicaciones, y aproximadamente un cuarto de toda la población con diabetes en Estados Unidos puede no tener un diagnóstico. La efectividad en la identificación temprana de la prediabetes y de la diabetes a través de pruebas masivas en individuos asintomáticos aún no se ha comprobado en forma definitiva, y es poco probable que se realicen estudios rigurosos con este fin. En un estudio grande aleatorizado y controlado, en Europa, se tamizaron los pacientes que consultaban al médico general con edades entre 40 y 69 años y luego fueron asignados para el cuidado de la diabetes o para el tratamiento intensivo de los múltiples factores de riesgo. Después de un seguimiento de 5,3 años, los factores de riesgo cardiovascular mejoraron de forma significativa con el tratamiento intensivo. La incidencia del primer evento cardiovascular y las tasas de mortalidad no variaron en forma significativa entre los grupos [16]. Este estudio parecería dar apoyo al tratamiento temprano de la diabetes detectada por tamización, ya que el control de los factores de riesgo fue excelente aun para los que recibieron tratamiento de rutina, y ambos grupos tuvieron menos tasas de eventos de lo que se había anticipado. La falta de un grupo control no tamizado limita la habilidad de comprobar en forma definitiva que la tamización tiene un impacto sobre el resultado final. Los estudios de modelos matemáticos sugieren que la tamización, independiente de los factores de riesgo, iniciando a la edad de 30 o a la edad de 45 años es altamente costo-efectiva (<\$11.000 por cada año de vida ajustado por calidad) [17].

Las recomendaciones para las pruebas de diabetes en adultos asintomáticos no diagnosticados se enuncian en la **tabla 4**. Se debe considerar realizar las pruebas a todos los adultos de cualquier edad con un IMC ≥ 25 kg/m² y con uno o más factores de riesgo de diabetes. Hay evidencia convincente que un punto de corte más bajo para el IMC sugiere riesgo de diabetes en algunos grupos étnicos. En un estudio grande de cohorte multiétnico se encontró que para una tasa de incidencia de diabetes atribuida a un IMC de 30 kg/m² en los blancos, el punto de corte fue de solo 24 kg/m² en los asiáticos del sur, de 25 kg/m² para los chinos y de 26 kg/m² para los afroamericanos [18]. Las diferencias en las tasas de tamización, no debidas a si los pacientes tienen o no seguro médico, no se evidencian a pesar de una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en la población no caucásica, que en la caucásica [19]. Debido a que la edad es uno de los principales factores de riesgo de diabetes, la tamización en las personas sin otros factores de riesgo se debe iniciar a más tardar a los 45 años de edad.

Como prueba se puede utilizar la HbA1c, la glucemia en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa. Se debe resaltar que las pruebas no detectan necesariamente la diabetes en los mismos individuos. La efectividad de las intervenciones para la prevención primaria de la diabetes tipo 2 [20-26] ha sido demostrada principalmente entre los individuos con intolerancia a la glucosa, y no en aquellos con alteración de la glucosa en ayunas o en los individuos con niveles específicos de HbA1c.

Los intervalos adecuados entre las pruebas no se conocen [27]. La lógica para el intervalo de 3 años consiste en que los falsos negativos serán reevaluados antes de que pase un tiempo largo, y que es poco probable que un individuo desarrolle complicaciones de diabetes significativas dentro de los 3 años posteriores a una prueba negativa. En el estudio de modelo matemático, se demostró que la tamización cada 3 a 5 años era costo-efectiva [17].

Debido a la necesidad de hacer seguimiento y discusión de los resultados anormales, las pruebas deben ser realizadas dentro del ámbito de la atención de la salud. La tamización masiva fuera del ámbito de la atención de la salud no se recomienda porque la gente con pruebas positivas puede no buscar o no tener acceso a las pruebas adicionales y a la atención necesaria. Por el contrario, también puede haber fallas y que no se garantice la repetición de las pruebas en los individuos que salgan negativos. La tamización masiva también puede estar mal orientada; por ejemplo, puede no llegar a los grupos de alto riesgo y por el contrario, evaluar a aquellos con riesgo bajo o aun aquellos con un diagnóstico previo.

B. Pruebas para la diabetes tipo 2 en niños

La incidencia de la diabetes tipo 2 en los adolescentes ha aumentado dramáticamente en la última década, en particular en las minorías [28], a pesar de que la enfermedad permanece rara en la población general pediátrica [29]. Consistente con las recomendaciones en los adultos, los niños y jóvenes con un riesgo alto de presencia o de posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 deben ser evaluados dentro del ámbito de la atención de la salud [30]. El consenso con las recomendaciones de la *American Diabetes Association* para la diabetes tipo 2 en niños y jóvenes, con algunas modificaciones, se resume en la **tabla 5** [30].

C. Tamización para la diabetes tipo 1

Usualmente las personas con diabetes tipo 1 se presentan con los síntomas agudos de diabetes y con niveles marcadamente elevados de glucemia, y en la mayoría de los casos son diagnosticadas rápidamente después de establecida la hiperglucemia. Sin embargo, las evidencias mostradas por los estudios de prevención de la diabetes tipo 1, sugieren que la presencia de anticuerpos

Tabla 5. Pruebas para diabetes tipo 2 en niños asintomáticos**Criterios:**

- Sobrepeso (IMC por encima del percentil 85 para la edad y el sexo, peso según talla por encima del percentil 85, o peso >120% del ideal para su altura)

Más dos de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de diabetes tipo 2 en primero o segundo grado de consanguinidad
- Raza o grupo étnico (nativo americano, afroamericano, latino, americano-asiático, isleño del Pacífico)
- Signos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas con ella (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o peso bajo al nacimiento para la edad gestacional)

- Historia materna de diabetes o de diabetes mellitus gestacional durante la gestación del niño
- Edad de inicio: a los 10 años o al inicio de la pubertad, si ésta ocurre a una edad más temprana
Frecuencia: cada 3 años

anti-islotos pancreáticos identifican a los individuos que tienen riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Estas pruebas pueden ser de utilidad en los individuos con riesgo alto, como aquellos con una hiperglucemia transitoria previa o con parientes con diabetes tipo 1, en el contexto de estudios de investigación clínica (ver, por ejemplo, <http://www2.diabetestrialnet.org>). La evaluación clínica masiva de los individuos con riesgo bajo no se recomienda, ya que identificaría muy pocos individuos con riesgo en la población general. Los individuos que den positivos en la tamización, deberán ser instruidos acerca de su riesgo de desarrollar diabetes. En el momento se están realizando estudios clínicos para evaluar diferentes métodos para prevenir la diabetes tipo 1, o para revertir la diabetes tipo 1 temprana en aquellos con presencia de autoinmunidad.

III. Detección y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Recomendaciones

- Tamizar durante la primera visita prenatal a las gestantes no diagnosticadas con diabetes tipo 2 que tengan factores de riesgo, utilizando los criterios diagnósticos estándar. (B)
- En las mujeres gestantes sin diabetes conocida, se debe tamizar entre las semanas 24 y 28 de gestación, utilizando la prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas poscarga con 75 g de glucosa oral y los puntos de corte diagnósticos de la **tabla 6**. (B)
- Tamizar las mujeres con diabetes mellitus gestacional después de 6 a 12 semanas posparto, utilizando una prueba diferente de la HbA1c. (E)
- Las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional deberán ser tamizadas de por vida para el desarrollo de diabetes o prediabetes, al menos cada 3 años. (B)
- Las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional que se encuentren con prediabetes deben ser instruidas en cambios de estilo de vida o recibir metformina para prevenir la diabetes. (A)

Tabla 6. Tamización y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

En las mujeres sin diagnóstico de diabetes franca se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa oral, haciendo determinaciones de la glucemia plasmática en ayuno, a la hora y a las dos horas poscarga, entre las semanas 24 y 28 de gestación

La prueba de tolerancia oral a la glucosa debe ser realizada en la mañana después de un ayuno mínimo de 8 horas

El diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se hace cuando cualquiera de los resultados exceden los siguientes valores de glucosa plasmática:

- Ayuno ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
- 1 hora ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 2 horas ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Durante muchos años, la diabetes mellitus gestacional fue definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se instaurara o fuera identificada por primera vez durante el embarazo [12], así la condición persistiera o no luego del embarazo, y no excluyendo la posibilidad de que la intolerancia pudiera haber antecedido o haber iniciado concomitantemente con el embarazo. Esta definición facilitó una estrategia uniforme para la detección y clasificación de la diabetes mellitus gestacional, pero sus limitaciones se han reconocido durante muchos años. A medida que la epidemia de obesidad y diabetes tipo 2 aumenta en las mujeres con edad reproductiva, el número de mujeres gestantes con diabetes tipo 2 también aumenta [31]. Como resultado, es razonable tamizar a las mujeres con factores de riesgo para diabetes tipo 2 (**tabla 4**) durante la visita prenatal inicial, utilizando los criterios diagnósticos estándar (**tabla 2**). Las mujeres que tengan diabetes durante esta visita serán diagnosticadas con diabetes franca, no gestacional.

La diabetes mellitus gestacional conlleva riesgos para la madre y el neonato. El estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) [32], un estudio epidemiológico multinacional a gran escala (aproximadamente 25.000 mujeres gestantes), demostró que el riesgo de complicaciones maternas, fetales y del neonato se aumenta en función de la glucemia materna entre las semanas 24 y 28, aun dentro de los rangos considerados previamente como normales para el embarazo. Para la mayoría de las complicaciones no hay umbral de riesgo. Estos hallazgos han llevado a una nueva evaluación de los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus gestacional. Tras deliberar en 2008-2009, la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), un grupo internacional de consenso con múltiples representantes de organizaciones obstétricas y de diabetes, incluyendo la *American Diabetes Association*, desarrolló una revisión de las recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional. El grupo recomendó que todas las mujeres sin diagnóstico previo de diabetes, fueran sometidas a una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa, entre las semanas 24 a 28 de gestación. Adicionalmente, el grupo desarrolló puntos de corte diagnósticos para las determinaciones de glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas poscarga, que arrojaran una *odds ratio* para eventos adversos de al menos 1,75 comparados con los niveles de glucosa promedio de las de mujeres del estudio HAPO. Las estrategias actuales para la tamización y el diagnóstico, basadas en las recomendaciones de la IADPSG [33], se enuncian en la **tabla 6**.

Estos criterios nuevos aumentarán de forma significativa la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional, porque ahora solo se necesita un valor anormal, y no dos, para hacer el diagnóstico. La *American Diabetes Association* es conciente de este aumento significativo en la incidencia de diabetes mellitus al hacerse el diagnóstico con estos criterios y de que habrá necesidad de prescribir medicamentos en gestaciones clasificadas previamente como normales. Estos cambios en los criterios diagnósticos se hacen en el contexto del incremento alarmante mundial en las tasas de obesidad y diabetes, con la intención de mejorar las consecuencias en las madres y recién nacidos.

Es cierto que hay pocos datos de ensayos clínicos aleatorios respecto a intervenciones terapéuticas en mujeres que ahora serán diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional, con base en un solo valor de glucemia por encima del punto de corte especificado (a diferencia de los criterios anteriores que estipulaban al menos dos valores anormales). Sin embargo, hay evidencia nueva observacional y retrospectiva de que las mujeres diagnosticadas con los nuevos criterios (aun si no hubieran sido diagnosticadas con los criterios previos) tienen tasas altas de consecuencias poco favorables luego del embarazo, similares a las de las mujeres con diabetes mellitus gestacional definida por los criterios previos [34, 35]. Los beneficios esperados para estas gestaciones y los recién nacidos se infieren a partir de ensayos de intervención que se

enfocaron en mujeres con una hiperglucemia más leve que la identificada utilizando los criterios anteriores y que encontraron pocos beneficios [36, 37]. La frecuencia del seguimiento y tamización de la glucemia para estas mujeres no es clara aún, pero aparentemente debe ser menos intensa que para las mujeres diagnosticadas con los criterios anteriores. Es importante resaltar que 80% a 90% de las personas en ambos estudios de diabetes mellitus gestacional leve (en quienes los valores de glucemia se superponen con los umbrales recomendados ahora) podrían ser manejadas con cambios en el estilo de vida únicamente.

El *American College of Obstetrics and Gynecology* anunció en 2011 que ellos continuarían recomendando el uso de los criterios diagnósticos previos para la diabetes mellitus gestacional [38]. Otros países han adoptado los nuevos criterios, y hasta el momento en que se publicaron estos estándares, se continúa esperando un reporte de la Organización Mundial de la Salud sobre este tema.

Debido a que algunos casos de diabetes mellitus gestacional pueden representar casos preexistentes de diabetes tipo 2 no diagnosticados, las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional deben ser tamizadas para diabetes después de 6 a 12 semanas posparto, utilizando los criterios de la prueba de tolerancia oral a la glucosa para las no gestantes. No se recomienda el uso de la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes persistente en el posparto debido al tratamiento para la hiperglucemia recibido en el embarazo [39]. Las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional tienen un riesgo alto posterior de desarrollar diabetes [40] y deben ser seguidas haciendo tamización para diabetes o prediabetes, como se explica en la sección II. Pruebas para diabetes en pacientes asintomáticos.

A las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional que desarrollan prediabetes, debe dárseles instrucciones para cambios en el estilo de vida o tratarse con metformina, como se discute en la sección IV. Prevención/retraso de la diabetes tipo 2.

IV. Prevención/retraso de la diabetes tipo 2

Recomendaciones

- Los pacientes con intolerancia a la glucosa (A), alteración de la glucosa en ayunas (E), o con una HbA1c entre 5,7% y 6,4% (E) deben ser referidos a un programa de apoyo efectivo que busque la reducción del 7% del peso corporal y aumentar la actividad física a al menos 150 minutos por semana de actividad moderada, como caminar.
- El asesoramiento durante el seguimiento parece ser un factor importante para el éxito. (B)
- Basados en la relación costo-efectividad de la prevención de la diabetes, dichos programas deben ser pagados por terceros. (B)
- Se puede considerar la terapia con metformina para la prevención de la diabetes tipo 2 en aquellos pacientes con intolerancia a la glucosa (A), alteración de la glucosa en ayunas (E), o con una HbA1c entre 5,7% y 6,4% (E), especialmente para los individuos con un IMC >35 kg/m², edad <60 años y en las mujeres con historia previa de diabetes mellitus gestacional. (A)
- Se sugiere la tamización para diabetes al menos anual en individuos prediabéticos. (E)

Los ensayos aleatorios controlados han mostrado que los individuos con riesgo alto de desarrollar diabetes tipo 2 (aquellos con alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o ambas) pueden disminuir de manera significativa la aparición de la diabetes con determinadas intervenciones [20-26]. Estas incluyen programas intensivos para modificar el estilo de vida que han demostrado ser muy efectivos (reducción de aproximadamente 58% después de tres años) y el uso de agentes farmacológicos como metformina, inhibidores de la α glucosidasa, orlistat y tiazolidinedionas, los cuales han demostrado disminuir la incidencia de diabetes en distintos grados. El seguimiento de tres estudios grandes sobre la intervención en el estilo de vida ha mostrado una reducción sostenida en la tasa de progresión a diabetes 2, con una reducción del 43% a 20 años en el estudio Da Qing [41], una reducción del 43% a siete años en el *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) [42], y una reducción del 34% a 10 años en el *US Diabetes Prevention Program Outcome Study* (DPPOS) [43]. Un modelo de costo-efectividad sugirió que las intervenciones en el estilo de vida en el *Diabetes Prevention Program* son costo-efectivas [44], y los datos de los costos del *Diabetes Prevention Program* y del *US Diabetes Prevention Program Outcome Study* confirman que las intervenciones en el estilo de vida son altamente costo-efectivas [45]. La intervención en grupo en el *Diabetes Prevention Program* en las comunidades tiene el potencial de ser significativamente menos costoso, alcanzando pérdidas de peso similares [46].

Con base en los resultados de ensayos clínicos y en los riesgos conocidos de progresión de la prediabetes a diabetes, las personas con una HbA1c entre 5,7% y 6,4%, con intolerancia a la glucosa o con alteración de la glucosa en ayunas, deben ser instruidas para que hagan cambios en el estilo de vida con metas similares a las del *Diabetes Prevention Program* (pérdida de peso del 7% y actividad física moderada de al menos 150 minutos por semana). Con relación al tratamiento con medicamentos para la prevención de diabetes, el consenso de un panel opina que solo debe considerarse la metformina [47]. Para los otros medicamentos falta considerarse otros factores relacionados con el costo, los efectos secundarios y la continuidad del efecto [48]. La metformina mostró ser menos efectiva que los cambios en el estilo de vida en el *Diabetes Prevention Program* y en el *US Diabetes Prevention Program Outcome Study*, pero puede ser costo-efectiva en un período de 10 años [45]. Fue tan efectiva como el estilo de vida en los participantes con un IMC de al menos 35 kg/m² [20] y en mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional, la metformina y un cambio en el estilo de vida conllevaron a una reducción del 50% en el riesgo de diabetes [49]. Por lo tanto, la metformina puede ser recomendada para los individuos de muy alto riesgo (aquellos con historia de diabetes mellitus gestacional, los muy obesos, y/o aquellos con hiperglucemia más severa o progresiva). Debe aclararse que en el *Diabetes Prevention Program*, la metformina no fue significativamente mejor que el placebo en los individuos mayores de 60 años.

V. Cuidado de la diabetes

A. Evaluación inicial

Se debe realizar una evaluación médica completa para clasificar la diabetes, detectar la presencia de complicaciones, revisar los tratamientos previos y el control de la glucemia en los pacientes con diabetes establecida, para formular un plan de manejo y brindar la base para continuar con el cuidado de la salud. Se deben realizar las pruebas de laboratorio apropiadas para evaluar la condición médica de cada paciente. Un enfoque en los componentes del cuidado integral (tabla 7) ayudarán al equipo de salud a garantizar un manejo adecuado del paciente con diabetes.

Tabla 7. Componentes de la evaluación integral para la diabetes**Historia clínica**

- Edad y características de una posible aparición de diabetes (por ejemplo, cetoacidosis diabética, hallazgos de laboratorio en asintomáticos)
- Patrones de alimentación, hábitos de actividad física, estado nutricional e historia del peso; crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes
- Historia de educación para la diabetes
- Revisión de los esquemas de tratamiento previos y respuesta a la terapia (resultados de la HbA1c)
- Tratamiento actual para la diabetes, incluyendo medicamentos y adherencia, plan de alimentación, patrones de actividad física y disponibilidad para cambios de comportamiento
- Resultados de la monitorización de la glucemia y del uso de los resultados por parte del paciente
- Frecuencia, severidad y causa de la cetoacidosis
- Episodios de hipoglucemia
 - Conocimiento de estados hipoglucémicos
 - Cualquier hipoglucemia severa: frecuencia y causa
- Historia de complicaciones asociadas con diabetes
 - Microvasculares: retinopatía, nefropatía, neuropatía (sensorial, incluyendo historia de lesiones en pie; autonómica, incluyendo disfunción sexual y gastroparesis)
 - Macrovasculares: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica
 - Otras: problemas psicosociales*, enfermedad dental*

Examen físico

- Talla, peso, IMC
- Medición de la presión arterial, incluyendo medición ortostática cuando sea indicado
- Examen de fondo de ojo*
- Palpación de la tiroides
- Examen de la piel (para acantosis nigricans y sitios de inyección de insulina)
- Examen completo de los pies
- Inspección
 - Palpación de los pulsos dorsal y tibial posterior
 - Presencia/ausencia de reflejos patelar y aquileo
 - Determinación de la propiocepción, vibración y sensación con monofilamento

Exámenes de laboratorio

- HbA1c, si no se tienen los resultados de los 2 ó 3 meses anteriores
- Si no se tienen o no se realizaron en el año inmediatamente anterior:
 - Perfil lipídico en ayunas, que incluya colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos
 - Pruebas de función hepática
 - Evaluación de la excreción de albúmina urinaria mediante la relación albúmina/creatinina en orina ocasional
 - Creatinina sérica y tasa de filtración glomerular
 - TSH en pacientes con diabetes tipo 1, dislipidemia o en mujeres mayores de 50 años

Remisiones

- Examen ocular anual con dilatación de pupila
- Planificación familiar en mujeres en edad reproductiva
- Terapia nutricional médica por parte de un nutricionista profesional
- Educación para el automanejo de la diabetes mellitus
- Odontológica para evaluación periodontal completa
- Profesional de salud mental, de ser necesario

*Ver remisiones apropiadas para estas categorías

B. Manejo

Las personas con diabetes deben recibir atención médica por parte de un equipo coordinado por un médico. Los equipos pueden incluir médicos, enfermeras, asistentes médicos, nutricionistas, farmacéuticos y profesionales del cuidado de la salud mental con experiencia e interés particular en la diabetes. Es fundamental en este abordaje integrado que los individuos con diabetes participen activamente en su propio cuidado médico.

El plan de manejo debe ser desarrollado como una alianza terapéutica colaborativa entre el paciente y la familia, el médico, y los otros miembros del equipo de cuidado médico. Se debe recurrir a una variedad de estrategias y técnicas que brinden una educación adecuada y el desarrollo de habilidades para la solución de problemas en los diferentes aspectos del tratamiento de la diabetes. La implementación del plan requiere que cada aspecto sea comprendido y

aceptado por el paciente y el grupo de atención, y que las metas y el plan de tratamiento sean razonables. Cualquier plan debe incluir la educación para el cuidado propio de la diabetes y el apoyo permanente como parte integral de la atención médica. Durante el desarrollo del plan, se debe considerar la edad del paciente, el horario y las condiciones del estudio o trabajo, los patrones de la alimentación, factores sociales y culturales, y la presencia de complicaciones de la diabetes y otras condiciones médicas.

C. Control de la glucemia

1. Evaluación del control glucémico.

Para evaluar la eficacia del plan de manejo en el control de la glucemia, el grupo de la salud y los pacientes disponen de dos pruebas: el autoanálisis de la glucemia o glucosa intersticial y la HbA1c.

a. Monitorización de la glucosa

Recomendaciones

- El autoanálisis debe hacerse tres o más veces diarias en los pacientes sometidos a múltiples inyecciones o a terapia con bomba de insulina. (B)
- En los pacientes con menos inyecciones, con terapias no insulínicas o con terapia nutricional médica únicamente, se puede utilizar el autoanálisis de la glucemia como guía para el manejo. (E)
- El autoanálisis de la glucemia puede ser útil para alcanzar las metas de glucemia posprandial. (E)
- Cuando se prescriba el autoanálisis de la glucemia, se debe garantizar que los pacientes reciban las instrucciones iniciales y de seguimiento para la técnica del autoanálisis de la glucemia, además de asegurar su habilidad para usar los resultados para ajustar la terapia. (E)
- La monitorización continua de la glucosa junto con un régimen intensivo de insulina puede ser una herramienta útil para disminuir la HbA1c en algunos adultos (edad ≥ 25 años) con diabetes tipo 1. (A)
- Aunque la evidencia para disminuir la HbA1c es menos fuerte en niños, adolescentes y adultos jóvenes, la monitorización continua de la glucosa puede tener utilidad en estos grupos. El éxito se correlaciona con la adherencia al uso continuo del dispositivo. (C)
- La monitorización continua de la glucosa puede ser una herramienta complementaria al autoanálisis de la glucemia en aquellos con episodios no reconocidos de hipoglucemia, que presentan episodios hipoglucémicos recurrentes o ambos. (E)

Los ensayos clínicos grandes con pacientes tratados con insulina que han mostrado los beneficios del control intensivo de la glucemia en las complicaciones de la diabetes, han incluido el autoanálisis como parte de las intervenciones multifactoriales, sugiriendo que el autoanálisis de la glucemia es un componente de la terapia efectiva. El autoanálisis de la glucemia permite que los pacientes evalúen su respuesta individual a la terapia y evalúa si se están alcanzando las metas de la glucemia. Los resultados del autoanálisis de la glucemia pueden ser de utilidad

en la prevención de la hipoglucemia y para el ajuste de los medicamentos (particularmente las dosis de la insulina prandial), la terapia nutricional médica y la actividad física.

La frecuencia y el momento para hacer el autoanálisis de la glucemia deben ser regidos por las necesidades y las metas particulares de cada paciente. El autoanálisis de la glucemia es de particular importancia en los pacientes tratados con insulina para monitorizar y prevenir la hipoglucemia y la hiperglucemia asintomáticas. Para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 y las mujeres gestantes que requieren insulina, el autoanálisis de la glucemia se recomienda tres o más veces diarias. En estas poblaciones se puede requerir mayor frecuencia en las pruebas para alcanzar las metas de la HbA1c de manera segura, sin hipoglucemia, y para la detección de hipoglucemia antes de llevarse a cabo labores críticas como conducir un vehículo. En un estudio grande de datos de casi 27.000 niños y adolescentes con diabetes tipo 1, después de ajustarse para los múltiples factores de confusión, se encontró que una frecuencia aumentada de autoanálisis de la glucemia se asoció de forma significativa con una HbA1c más baja (-0,2% por cada prueba adicional por día, nivelándose a las 5 pruebas por día) y con menores complicaciones agudas [50]. Aún no es clara la frecuencia y el momento óptimo para el autoanálisis de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 con terapia sin insulina. Un meta-análisis sobre el autoanálisis de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 tratados sin insulina, concluyó que algunos esquemas del autoanálisis de la glucemia se asociaban con una reducción del -0,4% en los niveles de HbA1c. Sin embargo, muchos de los estudios en este análisis también incluían la educación del paciente en cuanto a dieta y ejercicio, y en algunos casos, intervención farmacológica, dificultando la evaluación de la contribución del autoanálisis de la glucemia por sí sola como factor de control de la glucemia [51]. Varios estudios aleatorios han cuestionado la utilidad clínica y la costo-efectividad del autoanálisis de la glucemia de rutina en los pacientes tratados sin insulina [52-54].

Debido a que la exactitud del autoanálisis de la glucemia es dependiente del instrumento y del usuario [55], es importante evaluar la técnica de cada paciente, tanto al comienzo como a intervalos regulares de ahí en adelante. Además, el uso óptimo del autoanálisis de la glucemia requiere una adecuada interpretación de los resultados. Los pacientes deben ser instruidos en cómo utilizar los datos arrojados para ajustar la ingesta de alimentos, el ejercicio o la terapia farmacológica para conseguir las metas de glucemia específicas, y esta destreza debe ser revaluada periódicamente.

Actualmente se dispone de una monitorización continua de la glucosa en tiempo real a través de la determinación de la glucosa intersticial (la cual se correlaciona bien con la glucosa plasmática). Estos sensores requieren calibración con el autoanálisis de la glucemia, y este último todavía se recomienda en el momento de tomarse decisiones terapéuticas agudas. Los instrumentos para la monitorización continua de la glucosa tienen alarmas para la hipo y la hiperglucemia. Estudios pequeños en pacientes con diabetes tipo 1 han sugerido que el uso de la monitorización continua de la glucosa reduce el tiempo en estados hipo e hiperglucémicos y pueden mejorar un poco el control de la glucemia. Un estudio aleatorizado de 26 semanas con 322 pacientes tipo 1, mostró que los adultos con edades de 25 años o mayores que utilizaban terapia intensiva con insulina y monitorización continua de la glucosa, mostraron una reducción de 0,5% en la HbA1c (de 7,6% a 7,1%) al compararse con los que utilizaban la terapia intensiva con insulina y el autoanálisis de la glucemia [56]. El uso del sensor en los niños, adolescentes y adultos menores de 24 años no mostró una reducción significativa de la HbA1c, y no hubo diferencia estadísticamente significativa en la hipoglucemia de ambos grupos. Más importante aún, el mayor predictor de la disminución de la HbA1c en este estudio, para todas las edades, fue la frecuencia con la que se utilizaba el sensor, la cual fue menor en los grupos

de edad menor. En un estudio pequeño aleatorizado controlado, con 129 adultos y niños con una HbA1c basal <7,0%, se encontró que la combinación de la HbA1c y la hipoglucemia tenían mejor control que el grupo que utilizaba la monitorización continua de la glucosa, lo cual sugiere que la monitorización continua de la glucosa también tiene un beneficio en los individuos con diabetes tipo 1 que ya han alcanzado un control excelente [57].

Un estudio aleatorio controlado reciente que incluyó 120 niños y adultos con diabetes tipo 1 con una HbA1c basal <7,5% mostró que la monitorización continua de la glucosa en tiempo real se asociaba con un menor tiempo en estado hipoglucémico y con una disminución pequeña, aunque significativa, en la HbA1c comparada con una monitorización continua ciega (o retrospectiva) [58]. Un ensayo donde se comparó la monitorización continua de la glucosa más la bomba de insulina con el autoanálisis de la glucemia más inyecciones múltiples de insulina en adultos y niños con diabetes tipo 1, mostró una mejoría significativa en la HbA1c con la terapia que incluía la bomba de insulina con sensor [59, 60], pero en este estudio no se evaluó el efecto de la monitorización continua de la glucosa por sí sola. Aunque la monitorización continua de la glucosa es una tecnología que evoluciona constantemente, estos datos sugieren que en determinados pacientes que tienen la motivación para usar la bomba la mayoría del tiempo, puede ser beneficiosa. La monitorización continua de la glucosa puede ser particularmente útil en aquellos con episodios no percibidos de hipoglucemia y/o episodios recurrentes, y en el momento se llevan a cabo estudios sobre el tema. La monitorización continua de la glucosa forma la base que sustenta el desarrollo de bombas que suspenden la liberación de insulina cuando se está presentando la hipoglucemia, al igual que el de los sistemas en auge con “páncreas artificial”.

b. HbA1c

Recomendaciones

- Realizar la prueba de HbA1c al menos dos veces al año en los pacientes con metas de tratamiento (y que tienen control glucémico estable). (E)
- Realizar la prueba de HbA1c trimestralmente en los pacientes con cambios en la terapia o que no estén alcanzando las metas de tratamiento. (E)
- El uso de pruebas *point-of-care* para la HbA1c brinda la oportunidad para modificaciones oportunas en el tratamiento. (E)

Debido a que se cree que la HbA1c refleja la glucosa promedio de varios meses [55] y a que se considera un factor predictor fuerte del desarrollo de complicaciones de la diabetes [61, 62], la HbA1c debe hacerse de rutina en todos los pacientes con diabetes, durante la evaluación inicial y luego como parte del cuidado permanente. La determinación cada tres meses determina si las metas de glucemia de un paciente se han cumplido y mantenido. Para cada paciente se debe establecer la frecuencia de la determinación de la HbA1c de manera individual, dependiendo de su condición clínica, del esquema de tratamiento y del juicio del clínico. Algunos pacientes con glucemia estable mantenida dentro de las metas ideales pueden permanecer estables con dos determinaciones al año, en tanto que los pacientes inestables o manejados de forma intensiva (por ejemplo, mujeres en embarazo con tipo 1) pueden requerir mediciones más frecuentes de HbA1c que las trimestrales. La disponibilidad del resultado de la HbA1c en el momento de la consulta (pruebas *point-of-care*) ha demostrado, en estudios pequeños, tener como resultado una intensificación de la terapia y una mejoría en el control de la glucemia [63, 64]. Sin embargo, en dos revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes

no se encontró diferencia significativa entre la HbA1c *point-of-care* y la de laboratorio [65, 66].

La prueba de HbA1c tiene algunas limitaciones. Se deben considerar las condiciones que afectan el recambio de los eritrocitos (hemólisis, pérdida de sangre) y las variantes de la hemoglobina, particularmente cuando el resultado de la HbA1c no se correlaciona con el estado clínico del paciente [55]. Además, la HbA1c no muestra la variabilidad de la glucemia ni si hubo hipoglucemia. Para los pacientes con tendencia a variaciones en la glucemia (especialmente los pacientes con tipo 1, o con tipo 2 con deficiencia severa de insulina), se puede juzgar mejor el control glucémico con la combinación de los resultados del autoanálisis de la glucemia y la HbA1c. La HbA1c también puede ser útil para determinar la exactitud del glucómetro del paciente (o el resultado del autoanálisis de la glucemia del paciente) y si el horario para el autoanálisis de la glucemia es el adecuado.

La **tabla 8** muestra la correlación entre los niveles de la HbA1c y los niveles de la glucosa promedio plasmática con base en los datos del ensayo internacional *A1C-Derived Average Glucose* (ADAG) utilizando autoanálisis de la glucemia y monitorización continua de la glucosa de forma frecuente en 507 adultos (83% caucásicos) con tipo 1, tipo 2 y sin diabetes [67]. La *American Diabetes Association* y la *American Association of Clinical Chemists* determinaron que la correlación es lo suficientemente fuerte ($r=0.92$) para justificar el reporte tanto del resultado de la

Tabla 8. Correlación entre los niveles de HbA1c y la glucosa promedio

HbA1c	Glucosa plasmática promedio	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Estos valores se estimaron con base en los datos del estudio *A1C-Derived Average Glucose Trial* con aproximadamente 2.700 mediciones de glucosa en más de tres meses con cada medición de la HbA1c en 507 adultos con tipo 1, tipo 2 o sin diabetes. La correlación entre la HbA1c y la glucosa promedio fue 0,92 [67]. En <http://professional.diabetes.org/eAG> se dispone de una calculadora para convertir los resultados de la HbA1c a glucemia media estimada, en mg/dL o en mmol/L.

La HbA1c como el de la glucemia media estimada (eAG) cuando un clínico ordena la prueba de HbA1c. La tabla en las versiones previas a 2009 de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes” hace la correlación entre la HbA1c y la glucemia media estimada derivada de pocos datos (un perfil con 7 puntos en un día por medición de la HbA1c) principalmente en participantes caucásicos con tipo 1 en el *Diabetes Control and Complications Trial* [68]. Los clínicos deben notar que los números en la tabla son ahora diferentes, ya que se basan en aproximadamente 2.800 lecturas por HbA1c en el estudio *A1C-Derived Average Glucose*.

En el estudio *A1C-Derived Average Glucose*, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos raciales en las líneas de regresión entre la HbA1c y la glucosa promedio, a pesar de que hubo una tendencia a una diferencia entre los africanos/afroamericanos y los caucásicos. Un estudio pequeño que comparó los datos de la HbA1c con los de la monitorización continua de glucosa en niños con tipo 1, encontró una correlación altamente significativa entre la HbA1c y la glucosa promedio, a pesar de que la correlación ($r=0,7$) era significativamente más baja que en el estudio *A1C-Derived Average Glucose* [69]. Queda aún por estudiar si hay diferencias significativas en la forma como la HbA1c se relaciona con la glucosa promedio en los niños o en los pacientes afroamericanos. Por ahora, este interrogante no ha sugerido otras recomendaciones para la HbA1c o interpretaciones diferentes de los niveles de HbA1c en estas poblaciones.

Para los pacientes en quienes la relación HbA1c/eAG y la determinación de la glucemia muestra discrepancias, los clínicos deben considerar la posibilidad de una hemoglobinopatía o de una alteración en el recambio de eritrocitos, y la opción de un autoanálisis de la glucemia más frecuente, en diferentes momentos o ambos, o el uso de la monitorización continua de la glucosa. Hay otras medidas de la glucemia crónica disponibles, tales como la fructosamina, pero su conexión con la glucosa promedio y su significancia no son tan claras como la de la HbA1c.

2. Metas de glucemia en adultos

Recomendaciones

- La disminución de la HbA1c a 7% o menos ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes, y si se implementa rápidamente luego del diagnóstico de diabetes se asocia con la reducción a largo plazo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, una meta para la HbA1c de <7% en los adultos no embarazados es razonable. (B)
- Los clínicos pueden sugerir metas más estrictas para la HbA1c (<6,5%) en determinados individuos, si se puede lograr sin una hipoglucemia significativa o sin otro tipo de efecto secundario por el tratamiento. Se incluye como candidatos para esta meta los pacientes con diabetes de corta duración, con expectativa larga de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa. (C)
- Unas metas menos estrictas (<8%) pueden ser apropiadas para los pacientes con historia de hipoglucemia severa, con expectativa de vida limitada, con complicaciones avanzadas microvasculares y macrovasculares, con comorbilidades y en aquellos con diabetes diagnosticada desde hace mucho tiempo, en quienes la meta general es difícil de conseguir a pesar de programas de educación para el autocuidado de la diabetes, de una monitorización apropiada de la glucemia y de dosis efectivas de múltiples agentes hipoglucemiantes, incluyendo la insulina. (B)

La hiperglucemia define la diabetes, y el control de la glucemia es fundamental para el manejo de la diabetes. El *Diabetes Control and Complications Trial* [61], un estudio prospectivo aleatorio controlado donde se comparó el control glucémico intensivo *versus* el estándar en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1, mostró categóricamente que un mejor control glucémico se asocia con tasas significativamente menores de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y neuropáticas. El seguimiento de las cohortes del *Diabetes Control and Complications Trial* en el estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) [70, 71] mostró la continuidad de estos beneficios microvasculares en los individuos con tratamiento intensivo, aun cuando su control glucémico era similar al de los otros individuos con control estándar durante el seguimiento.

El estudio Kumamoto [72] y el *U.K. Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [73, 74] confirmaron que un control glucémico intensivo se asociaba con tasas significativamente menores de complicaciones microvasculares y neuropáticas en pacientes con diabetes tipo 2. El seguimiento a largo plazo de las cohortes del *U.K. Prospective Diabetes Study* mostró persistencia del efecto que tiene el control glucémico temprano en la mayoría de las complicaciones microvasculares [75].

Estudios posteriores en pacientes con diabetes tipo 2 establecida, diseñados principalmente para mirar el papel del control glucémico intensivo en el efecto cardiovascular, también confirmaron el efecto benéfico, aunque más moderado, en la aparición o progresión de las

complicaciones microvasculares. El *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) mostró reducción significativa en la albuminuria con el control glucémico intensivo (que alcanzó una HbA1c con una mediana de 6,9%) comparado con el control estándar, pero no hubo diferencia en la retinopatía ni en la neuropatía [76, 77]. El estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) sobre control glucémico intensivo versus estándar en diabetes tipo 2, encontró una reducción estadísticamente significativa en la albuminuria, pero no en la neuropatía o retinopatía, con una meta para la HbA1c <6,5% (se alcanzó una mediana de 6,3%) comparada con la terapia estándar que alcanzó una media de 7,0% para la HbA1c [78]. Los análisis recientes del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) han mostrado tasas menores de progresión de las complicaciones microvasculares tempranas en la cohorte con control glucémico intensivo comparada con la del control estándar [79, 80].

Los análisis epidemiológicos del *Diabetes Control and Complications Trial* y del *U.K. Prospective Diabetes Study* [61, 62] demostraron una relación curvilínea entre las HbA1c y las complicaciones microvasculares. Dichos análisis sugieren que a nivel de la población, el mayor número de complicaciones se evitarían si se lleva a los pacientes desde un control muy pobre hacia uno regular o bueno. Estos análisis también sugieren que disminuir la HbA1c aún más de 7% a 6% se asocia con una reducción mayor de las complicaciones microvasculares, si bien la disminución del riesgo absoluto se vuelve menor. Dado el aumento sustancial en el riesgo de hipoglucemia (particularmente en aquellos con diabetes tipo 1, pero también en los estudios recientes de tipo 2), los hallazgos preocupantes en la mortalidad en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* [81], y el mayor esfuerzo requerido para conseguir una glucemia normal, los riesgos por disminuir las metas de glucemia pueden ser mayores que los posibles beneficios en cuanto a las complicaciones microvasculares a nivel de la población. Sin embargo, algunos pacientes específicos, especialmente aquellos con poca comorbilidad y expectativa de vida larga (quienes se beneficiarían más de una glucemia menor de 7%) pueden, de acuerdo al clínico que los trata y a las preferencias del paciente, adoptar unas metas de glucemia más intensivas (por ejemplo, una meta <6,5% para la HbA1c) mientras no se presente una hipoglucemia significativa como barrera.

La enfermedad cardiovascular, una causa más común de muerte en las poblaciones con diabetes que las complicaciones microvasculares, tiene menor impacto como resultado de la hiperglucemia o de la intensidad de los controles glucémicos. En el *Diabetes Control and Complications Trial*, se observó una tendencia hacia un menor riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular con el control intensivo, y en el seguimiento por 9 años de los participantes de la cohorte del estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* previamente ubicados en el grupo con tratamiento intensivo, se observó una reducción significativa de enfermedad cardiovascular del 42% y una reducción significativa del 57% en el riesgo de infarto de miocardio no fulminante, accidente cerebrovascular o muerte por enfermedad cardiovascular, comparados con aquellos en el grupo con tratamiento estándar [82]. Las ventajas del control glucémico intensivo en esta cohorte de tipo 1 se ha mostrado recientemente que persiste por varias décadas [83].

En la diabetes tipo 2, hay evidencia de que un tratamiento más intensivo para la glucemia en los pacientes recién diagnosticados puede reducir las tasas de enfermedad cardiovascular a largo plazo. Durante el estudio *U.K. Prospective Diabetes Study*, se encontró una reducción del 16% en los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio fulminante y no fulminante, y muerte súbita) en el grupo con control glucémico intensivo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,052$) y no hubo indicación de un efecto positivo en otras

enfermedades cardiovasculares, como accidente cerebrovascular. Sin embargo, después de un seguimiento de 10 años, aquellos originalmente en el grupo del control glucémico intensivo mostraron una reducción significativa a largo plazo de infarto de miocardio (15% con sulfonilurea o insulina como terapia inicial, 33% con metformina como terapia inicial) y en la mortalidad por cualquier causa (13% y 27%, respectivamente) [75].

Sin embargo, los resultados de los tres estudios grandes más recientes (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* y *Veterans Affairs Diabetes Trial*) sugieren que no hay una reducción significativa de la enfermedad cardiovascular con el control glucémico intensivo en estas poblaciones, las cuales tenían una diabetes más avanzada que la de los participantes del *U.K. Prospective Diabetes Study*. Los tres estudios fueron realizados con participantes con diagnóstico de diabetes de varios años (duración promedio de 8 a 11 años) y con enfermedad cardiovascular conocida o con múltiples riesgos cardiovasculares. Los detalles de estos tres estudios se revisaron de manera extensa en la guías de la *American Diabetes Association* [84].

El estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* incluyó participantes con enfermedad cardiovascular conocida o con dos o más factores de riesgo cardiovascular y los agrupó aleatoriamente para control glucémico intensivo (meta de la HbA1c <6%) o control glucémico estándar (meta de la HbA1c entre 7% y 8%). El grupo con control glucémico del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* fue suspendido anticipadamente porque se encontró una mayor tasa de mortalidad en el grupo intensivo comparado con el estándar (1,41 *versus* 1,14 por año; HR 1,22, IC 95% 1,01-1,46), con un aumento similar en las muertes por enfermedad cardiovascular. Este aumento en la mortalidad en el grupo con control glucémico intensivo se observó en todos los subgrupos de pacientes. En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, no se encontró una disminución significativa de infarto de miocardio, de accidente cardiovascular o de muerte cardiovascular en el grupo con control glucémico intensivo, debido a una reducción del infarto de miocardio no fulminante, tanto cuando se suspendió el control glucémico [81] como cuando se completó el periodo de seguimiento [85].

Los análisis de los hallazgos de la mortalidad en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (que evaluaba variables como ganancia de peso, uso de medicamentos solos o combinados e hipoglucemia) no pudieron identificar una explicación clara para la mayor mortalidad en el grupo con control intensivo [81]. Los investigadores del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* publicaron posteriormente análisis epidemiológicos adicionales en los que se mostraba que no hubo aumento en la mortalidad en los participantes del grupo intensivo que alcanzaron niveles de HbA1c <7% o en aquellos que habían conseguido disminuir su HbA1c rápidamente luego de incorporarse al estudio. De hecho, aunque no hubo un nivel de HbA1c en el cual los participantes del grupo intensivo tuvieron una mortalidad significativamente menor que los del grupo estándar, el mayor riesgo de mortalidad se observó en los participantes del grupo intensivo con los mayores niveles de HbA1c [86].

El papel de la hipoglucemia en el aumento de la mortalidad también fue complejo. La hipoglucemia fue significativamente más frecuente en los participantes del control glucémico intensivo. Sin embargo, el aumento en la mortalidad en el grupo intensivo *versus* el estándar sólo fue significativo para los participantes sin hipoglucemia severa y no para aquellos con uno o más episodios. La hipoglucemia severa se asoció con aumento de la mortalidad en ambos grupos, pero la asociación fue mayor en aquellos asignados aleatoriamente al grupo con control glucémico estándar [87]. A diferencia de lo ocurrido con el estudio *Diabetes Control and Complications Trial*, donde los niveles bajos alcanzados de HbA1c se asociaron con tasas signifi-

ficativamente mayores de hipoglucemia severa, en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* cada disminución de 1% del nivel basal de la HbA1c en los cuatro primeros meses del estudio se asoció con una disminución significativa en la tasa de hipoglucemia severa en ambos grupos tratados [86].

El principal criterio de valoración en el estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* fue la combinación de eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía) y eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular). El control glucémico intensivo (para conseguir una meta en la HbA1c <6,5% versus tratamiento para llegar a los estándares locales) redujo en forma significativa el criterio de valoración final. Sin embargo, esto fue debido a una reducción significativa en las complicaciones microvasculares, principalmente el desarrollo de macroalbuminuria, sin reducción significativa de las complicaciones macrovasculares. No hubo diferencia en la mortalidad total o cardiovascular entre los grupos con control intensivo y con control estándar [78].

Los participantes del estudio *Veterans Affairs Diabetes Trial* que eran personas con diabetes tipo 2 no controlados, con insulina o con dosis máximas de medicamentos orales (mediana de la HbA1c al inicio 9,4%) y que fueron distribuidos al azar a un control glucémico intensivo (meta de la HbA1c <6,0%) o a un control glucémico estándar con una expectativa de mejora de al menos 1,5%. El principal criterio de valoración del *Veterans Affairs Diabetes Trial* fue un grupo de eventos cardiovasculares. El criterio de valoración no fue significativamente más bajo en el grupo con control intensivo [76]. Un estudio secundario del *Veterans Affairs Diabetes Trial* demostró que el control glucémico intensivo era muy efectivo para reducir los eventos cardiovasculares en los individuos con menos aterosclerosis al inicio del estudio (evaluada por el calcio coronario), pero no en aquellos con una aterosclerosis extensa [88].

La evidencia de los efectos cardiovasculares positivos de un control glucémico intensivo proviene principalmente del seguimiento a largo plazo de las cohortes tratadas de forma temprana para la diabetes tipo 1 y 2, y del análisis de los estudios *Veterans Affairs Diabetes Trial*, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* y *Veterans Affairs Diabetes Trial*. Un meta-análisis de estos últimos tres estudios sugiere que la reducción de la glucosa tiene una disminución poca (9%) pero significativa en la enfermedad cardiovascular, principalmente en el infarto de miocardio no fulminante, y no tiene efecto en la mortalidad. Sin embargo, se observó la heterogeneidad en los efectos sobre la mortalidad entre los diferentes estudios, impidiendo hacer un resumen de los efectos en la mortalidad. Un análisis de un subgrupo sugirió que hubo una reducción grande en la aparición de enfermedad cardiovascular en los pacientes sin enfermedad cardiovascular al inicio (HR 0,84, IC 95% 0,74-0,94) [89]. Por el contrario, los hallazgos sobre la mortalidad en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* y el análisis de los subgrupos del estudio *Veterans Affairs Diabetes Trial* sugieren que los riesgos potenciales de un control glucémico intensivo pueden superar los beneficios en algunos pacientes, como aquellos con una diabetes de larga duración, con historia conocida de hipoglucemia severa, con aterosclerosis avanzada y con edad avanzada. Indudablemente los clínicos deben permanecer atentos para evitar una hipoglucemia severa en los pacientes con enfermedad avanzada y no deben intentar de forma agresiva conseguir niveles casi normales de HbA1c en los pacientes que ofrezcan dificultad para lograrlo. La hipoglucemia severa o frecuente es una indicación absoluta para la modificación de los esquemas de tratamiento, incluyendo metas de glucemia más altas. Se deben considerar muchos factores, incluyendo las preferencias de los pacientes, cuando se desarrollen las metas individualizadas para los pacientes [79].

Las metas glucémicas recomendadas para los adultos no gestantes se muestran en la **tabla 9**. Las recomendaciones se basan en aquellos en quienes sus niveles de glucemia parecen correlacionarse con alcanzar niveles de HbA1c <7%. El tema del autoanálisis de la glucemia preprandial *versus* la posprandial es complejo [90]. En algunos estudios epidemiológicos, los valores altos posteriores a la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las dos horas poscarga se han asociado con aumento del riesgo cardiovascular independiente de la glucosa plasmática en ayunas. En los individuos diabéticos, otras medidas indirectas de patología vascular, como la disfunción endotelial, se afectan de manera negativa por la hiperglucemia posprandial [91]. Es claro que la hiperglucemia posprandial, al igual que la hiperglucemia preprandial, contribuye a los niveles altos de HbA1c, siendo la contribución relativa más alta a niveles de la HbA1c más cercanos a 7%. Sin embargo, estudios han demostrado claramente que la HbA1c es el principal predictor de complicaciones, y estudios referentes de control glucémico tales como el *Diabetes Control and Complications Trial* y el *U.K. Prospective Diabetes Study* se basaron en extremo en el autoanálisis de la glucemia preprandial. Adicionalmente, un estudio aleatorio controlado con enfermedad cardiovascular conocida no encontró beneficio cardiovascular en esquemas con insulina enfocados en la glucemia posprandial comparados con los enfocados en la glucemia preprandial [92]. Para los individuos con valores preprandiales dentro de las metas pero con valores de HbA1c por encima de las metas, la monitorización de la glucosa plasmática posprandial 1 a 2 horas después del inicio de una comida y un tratamiento dirigido a reducir los valores de la glucosa plasmática posprandial a <180 mg/dL puede ayudar a disminuir la HbA1c y es una recomendación saludable para las pruebas y metas posprandiales. Las metas glucémicas para los niños se describen en la sección VII.A.1.a. Control glucémico.

Tabla 9. Resumen de las recomendaciones para la glucemia en adultos diabéticos no gestantes

HbA1c <7,0%

Glucosa plasmática capilar preprandial 70 mg/dL a 130 mg/dL (3,9 a 7,2 mmol/L)

Pico de glucosa plasmática capilar posprandial* <180 mg/dL (<10,0 mmol/L)

Las metas deben ser individualizadas basadas en:

- Duración de la diabetes
- Edad/expectativa de vida
- Comorbilidades
- Enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares conocidas
- Hipoglucemia no percibida
- Consideraciones individuales de los pacientes

Algunas metas glucémicas más o menos estrictas pueden ser apropiadas para determinados pacientes

La glucosa posprandial puede ser un objetivo si las metas para la HbA1c no se alcanzan a pesar de alcanzarse las metas glucémicas preprandiales

*Las mediciones de la glucosa posprandial deben hacerse 1 a 2 horas después de iniciada la comida, cuando generalmente se hacen los picos en los pacientes con diabetes.

Con relación al control glucémico en las mujeres con diabetes mellitus gestacional, las recomendaciones de la *Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes* [93] son dirigidas a conseguir unas concentraciones de glucosa capilar de:

- Preprandial: ≤95 mg/dL (5,3 mmol/L), y cualquiera de las siguientes:
- 1 hora posprandial: ≤140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- o
- 2 horas posprandial: ≤120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Para las mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2 preexistente que inician gestación, un consenso reciente [94] recomienda lo siguiente como metas glucémicas óptimas, si se pueden conseguir sin causar un exceso de hipoglucemia:

- glucosa antes de las comidas, antes de acostarse y en la mañana: 60 mg/dL a 99 mg/dL (3,3 mmol/L a 5,4 mmol/L)
- pico de glucosa posprandial: 100 mg/dL a 129 mg/dL (5,4 mmol/L a 7,1 mmol/L)
- HbA1c <6,0%

Bibliografía

1. **American Diabetes Association.** Medical Management of Type 1 Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008.
2. **American Diabetes Association.** Medical Management of Type 2 Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008.
3. **American Diabetes Association.** Intensive Diabetes Management. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
4. **Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X.** Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1872-1894.
5. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S64-S71
6. **International Expert Committee.** International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
7. **Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al.** Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152: 770-777.
8. **Kumar PR, Bhansali A, RavikiranM, et al.** Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2832-2835.
9. **Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogveen RC, Coresh J, Brancati FL.** Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med* 2011; 154: 303-309.
10. **Nowicka P, Santoro N, Liu H, et al.** Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011; 34: 1306-1311.
11. **Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al.** Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562-568.
12. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
13. **Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.** Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
14. **Zhang X, Gregg EW, Williamson DE, et al.** A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665-1673.
15. **Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al.** Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-811.
16. **Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al.** Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITIONEurope): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 156-167.
17. **Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al.** Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375: 1365-1374.
18. **ChiuM, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV.** Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 1741-1748.
19. **Sheehy A, Pandhi N, Coursin DB, et al.** Minority status and diabetes screening in an ambulatory population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1289-1294.
20. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.** 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.
21. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
22. **Pan XR, Li GW, Hu YH, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
23. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.** Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-2803.

24. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M.** STOPNIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
25. **Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.** DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
26. **Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V.** Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
27. **Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH.** The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. *Diabetes Care* 2005; 28: 307-311.
28. **Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, et al.** SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 290-294.
29. **Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RE, et al.** SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 118: 1510-1518.
30. **American Diabetes Association.** Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
31. **Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA.** Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899-904.
32. **Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.** HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
33. **Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.** International Association of Diabetes and Pregnancy Study-Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
34. **O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne E.** Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011; 54: 1670-1675.
35. **Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D.** New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011; 28: 1074-1077.
36. **Landon MB, Spong CY, Thom E, et al.** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-1348.
37. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS.** Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-2486.
38. **Committee on Obstetric Practice.** Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 751-753.
39. **Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C.** Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1949-1951.
40. **Kim C, Newton KM, Knopp RH.** Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-1868.
41. **Li G, Zhang P, Wang J, et al.** The longterm effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
42. **Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
43. **Knowler WC, Fowler SE, Hamman RE, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-1686.
44. **Herman WH, Hoerger TJ, Brande M, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323-332.
45. **Herman WH, Edelsrein SL, Ratner RE, et al.** The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for primary prevention of type 2 diabetes mellitus; an intent-to-treat analysis of diabetes prevention. Presented at 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 28 June 2011, San Diego, California
46. **Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG.** Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008; 35: 357-363.

47. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-759.
48. DREAM Trial Investigators. Incidence of diabetes following ramipril or rosiglitazone withdrawal. *Diabetes Care* 2011; 34: 1265-1269.
49. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-4779.
50. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. DPV-Wiss- Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 11-17.
51. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-1517.
52. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with noninsulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132.
53. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174-1177.
54. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177-1180.
55. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-472.
56. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-1476.
57. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-1383.
58. Battelino T, PhillipM, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
59. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-320.
60. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 3 July 2011 [Epub ahead of print].
61. 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: 977-986.
62. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
63. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1785-1789.
64. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003; 26: 1158-1163.
65. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, et al. Point-of-care testing for Hb A1c in the management of diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2011; 57: 568-576.
66. Gialamas A, St John A, Laurence CO, Bubner TK. PoCT Management Committee. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Fam Pract* 2010; 27: 17-24.
67. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.
68. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-278.
69. Wilson DM, Kollman; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008; 31: 381-385.
70. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-389.
71. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340-344.

72. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, 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-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
73. **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.
74. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
75. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
76. **Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.** VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
77. **Moritz T, Duckworth W, Abraira C.** Veterans Affairs diabetes trial corrections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1024-1025.
78. **Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.** ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
79. **Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.** ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-430.
80. **Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.** ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-244.
81. **Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
82. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.** Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
83. **Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.** Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307-1316.
84. **Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.** American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.
85. **Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.** ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-828.
86. **Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983-990.
87. **Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al.** The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
88. **Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, Emanuele N, Kayshap M, Marks J, Mudaliar S, Rao RH, Shah JH, Goldman S, Reda DJ, McCarren M, Abraira C, Duckworth W.** Intensive glucose lowering therapy reduces cardiovascular disease events in VADT participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009; 58: 2642-2648.
89. **Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.** Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
90. **American Diabetes Association.** Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775-778.
91. **Cerullo A, Taboga C, Tonutti L, et al.** Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211-1218.
92. **Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al.** Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381-386.
93. **Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al.** Summary and recommendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S251-S260.
94. **Kitzmler JL, Block JM, Brown FM, et al.** Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060-1079.