

LA DIABETES: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN EL MUNDO UNA NUEVA PERSPECTIVA

Aleida Rivera-Hernández*
Miguel Cruz*
Jesús Kumate*

RESUMEN

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizado por hiperglucemia crónica. Actualmente, la diabetes se ha convertido en una epidemia mundial. En México, a través de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, se reportó una prevalencia de 8.2% de diabetes en la población entre 20-60 años. Existen dos grandes categorías etiopatogénicas de diabetes: tipo 2 que representa 90% de los casos, mientras que la diabetes tipo 1 sólo 10%. Los pacientes diabéticos desarrollan a largo plazo complicaciones crónicas, microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas) y macrovasculares (infarto al miocardio, evento vascular periférico, etc.); por lo que es necesario el control metabólico adecuado de la glucemia, la normalización del perfil de lípidos y la presión arterial. En virtud de su alta prevalencia y su asociación con la predisposición genética y estilo de vida, es necesario establecer programas de educación dirigidos a la población para prevenir y/o retardar la aparición de la enfermedad.

Palabras Clave: diabetes, factores de riesgo, complicaciones, tratamiento y prevención

ABSTRACT

Diabetes mellitus is defined as a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia. Recently, diabetes has been considered a global epidemic health problem. In Mexico, the National Annual Report of Chronic Diseases published a prevalence of 8.2% of diabetes in the population between 20 and 60 years age. The vast majority of cases fall into two etiopathogenic categories: type 2 diabetes represents 90% of the cases, whereas type 1 represents only 10%. Diabetic patients develop long-term complications: microvascular (retinopathy, nephropathy, and neuropathy), and macrovascular (coronary artery disease, peripheral vascular, etc). Good metabolic control of glucose, correct abnormalities of lipoproteins and blood pressure is necessary in patients. Because diabetes is a multifactorial disorder in which genes and environmental conditions contribute to the development of the disease, it necessary to change the lifestyle of and establish an educational program in our population to prevent or delay the onset of diabetes.

Key Words: diabetes, risk factors, complications, treatment and prevention

ARTÍCULO RECIBIDO EL 02 DE JULIO DEL 2001 Y ACEPTADO EL 14 DE AGOSTO DEL 2001.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, siglas en inglés), define la diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia, provocada por defectos en la secreción, acción o ambas mediadas por la insulina.¹ La diabetes es un problema de salud pública en el mundo, su prevalencia se estima hoy en día en más de 150 millones de personas, cifra que se elevará a 300 millones en el año 2025.²

En México, como en el resto del mundo, la diabetes es un problema de salud pública, ya que el 8.2% de la población entre los 20 y 60 años padece diabetes y cerca del 30%, lo desconoce, de acuerdo con los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC).^{3,4} Esta

prevalencia tiende a aumentar en adultos cada vez más jóvenes y en adolescentes en especial en la década de los noventa hasta 10%.² Al año, se registran más de 180,000 casos nuevos y la tasa de incidencia se ha estimado en 148/100,000 habitantes. La tasa de mortalidad, asociada a diabetes en México, se encuentra entre las cinco más altas del mundo y reduce 12 años en promedio la esperanza de vida.²

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el costo de la atención del diabético se estimó en más de 15,500 millones de pesos; 47% del total se aplicó en costos directos, y sólo la atención de pacientes con insuficiencia renal consumió 23% de estos recursos.^{2,5}

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

El Comité de Expertos en el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus (DM), publicó en 1997 la nueva clasificación

* Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

etiología de DM, con base en nuevos conocimientos de la misma¹ (Tabla I).

I. Diabetes tipo 1 (la destrucción de las células β del páncreas provoca una deficiencia absoluta de insulina).
II. Diabetes tipo 2 (puede variar de una resistencia a la insulina, con deficiencia relativa de insulina hasta un defecto predominante de la secreción de insulina con resistencia a la misma).
III. Otros tipos específicos (asociada a enfermedades por defectos genéticos, alteraciones de páncreas, endocrinopatías, por fármacos, etc.).
IV. Diabetes mellitus gestacional (se presenta a partir de la semana 24-28 de la gestación en grupos de alto riesgo como los hispanos).

Tabla I. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

DIABETES TIPO 1

La diabetes tipo 1 se presenta aproximadamente en el 10% de los individuos diagnosticados con diabetes. Inicia a cualquier edad, pero es más frecuente en niños y adolescentes (12 años, edad promedio). La causa más común es la destrucción de las células β del páncreas por un proceso autoinmune mediado por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, siglas en inglés), en especial por los alelos de las moléculas clase II (DR4-DQA1*0301-DQB1*0302 y DR3-DQA1*0501-DQB1*0201). Los antígenos identificados en este tipo de diabetes se encuentran en las células de los islotes (ICAS), productos celulares como la insulina y la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD 65). Aunque no se ha demostrado que es hereditaria, existe la susceptibilidad genética, como se ha observado en los finlandeses⁶. Tampoco se conoce cómo se desencadena el problema; este tipo de diabetes se ha asociado a infecciones virales; por ejemplo, infecciones por los virus de Coxackie B, de parotiditis, de rubéola y antígenos presentes en productos lácteos de origen bovino durante los primeros seis meses de lactancia.^{1,4,6}

La enfermedad se manifiesta por un cuadro clínico caracterizado por poliuria, polidipsia, nicturia, pérdida de peso; en algunos casos inicia con una complicación aguda llamada cetoacidosis diabética, donde además de los signos y síntomas mencionados, se presenta dolor abdominal, náuseas, vómito, aliento a manzana fermentada, respiración acidótica (Kussmaul) y datos clínicos de deshidratación. Por las características y evolución de la enfermedad, es necesario el tratamiento con insulina para evitar la muerte.^{1,4}

DIABETES TIPO 2

El 90% de los pacientes con diabetes corresponde al tipo 2; se origina de la interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales; actualmente, debido a los cambios en el estilo de

vida, el incremento en la ingesta de alimentos, especialmente grasas y una reducción de la actividad física, ha producido un incremento en la incidencia en adultos, adolescentes y lo que es más preocupante en niños. 75% de los pacientes diabéticos tipo 2 son obesos, tienen un porcentaje de peso mayor a 120% del ideal para su edad, talla y sexo^{3,4}.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la diabetes tipo 2 son la resistencia a la acción de la insulina en los órganos blanco (hígado, músculo y tejido adiposo) y una deficiencia relativa más que absoluta de insulina al inicio de la enfermedad hasta progresar a una deficiencia verdadera de esta hormona^{4,7,8}.

El cuadro clínico de este tipo de diabetes es insidioso, pero entre sus signos y síntomas más frecuentes se encuentran: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso en ancianos puede iniciar como un coma hiperosmolar no cetósico, caracterizado por deshidratación severa, alteración del estado de conciencia y niveles de glucemia superiores a 1000 mg/dl. La mayoría de las veces el diagnóstico se retrasa un promedio de 5–10 años, por lo que algunos pacientes presentan complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico^{7,11}.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS^{1,4}

- Defectos genéticos en la función de la célula β .
- Defectos genéticos en la acción de la insulina.
- Enfermedades del páncreas exócrino.
- Endocrinopatías, etc.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL¹

Se define como cualquier grado de hiperglucemia que se presente durante el embarazo; el escrutinio se debe realizar sólo en grupos de alto riesgo que excluye a mujeres menores de 25 años, con peso corporal normal, sin antecedentes familiares en primer grado de diabetes y no pertenecer a grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes (por ejemplo, hispanos, estadounidenses nativos, asiáticos, afroamericanos). A las mujeres mexicanas embarazadas se les debe realizar una prueba de escrutinio entre las semanas 24–28 de la gestación (la paciente no debe estar en ayuno). La prueba se realiza con una carga de 50 g de glucosa, si el valor de la glucemia es ≥ 140 mg/dl una hora después la prueba es positiva. En estas pacientes es necesario realizar una curva de tolerancia a la glucosa de 2 hrs con una carga oral de glucosa de 100 g y el diagnóstico se realiza si dos determinaciones o más son iguales o mayores a las cifras descritas en la Tabla II^{1,4}.

ESCRUTINIO DE DIABETES

El escrutinio se debe realizar de acuerdo con el nivel de riesgo de cada individuo en particular, de tal suerte que aquellos con alto riesgo, deben ser valorados con una glucosa plasmática de ayuno por lo menos cada tres años y a juicio clínico; mientras que en aquellos con riesgo mediano el escrutinio se realizará tomando en consideración la decisión del paciente^{1,4}.

Glucosa plasmática	Escrutinio con 50g de glucosa	Prueba diagnóstica con 100g de glucosa
Ayuno	—	105 mg/dl
1 hora	140 mg/dl	190 mg/dl
2 horas	—	165 mg/dl
3 horas	—	145 mg/dl

Tabla II. Escrutinio y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO

La ADA clasificó las siguientes características del paciente como de alto riesgo para desarrollar diabetes:^{1,4}

- Mayores de 45 años.
- Individuos menores de 45 años con las siguientes características:
 - Obesidad mayor al 20% del peso ideal o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$.
 - Antecedentes familiares de primer grado con DM.
 - Ser miembro de un grupo étnico de alto riesgo (hispanoamericanos, afroamericanos, nativos de América, etc.).
 - Antecedente de DMG o madre de productos macrosómicos ($>4.5 \text{ kg}$)**.
 - HTA (140/90 ó más).
 - Personas con niveles de C-HDL*** - 35 mg/dl o TG**** $>250 \text{ mg/dl}$.
 - Antecedente personal de IGT o IFG.

* Índice de masa corporal (IMC), se define como el peso dividido entre la talla al cuadrado en metros.

** De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 (2000), el producto macrosómico es aquel recién nacido que peso $> 4 \text{ kg}$.

*** C-HDL Colesterol de alta densidad.

**** TG Triglicéridos.

En las Tablas III y IV se observa la clasificación de la obesidad e hipertensión arterial (HTA), que son dos factores que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes, y que al igual que la diabetes forman parte del síndrome de resistencia a la insulina. La base fisiopatológica es, como su nombre lo indica, la resistencia a la insulina definida como la reducción de la acción de la insulina para depurar una cantidad dada de glucosa por las células^{4,8-10}.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

De acuerdo con los lineamientos de la ADA, existen tres tipos de diagnóstico con base sólo en la glucosa: 1) normal si es menor de 110 mg/dl, 2) glucosa de ayuno anormal (IFG, siglas en inglés) si es igual o mayor a 110, pero menor de 126 mg/dl y, 3) mayor o igual a 126 mg/dl en dos ocasiones como criterio de diabetes¹ (Tabla V).

Bajo peso	$<18.5 \text{ kg/m}^2$
Intervalo normal	$18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$
Clase I (sobrepeso)	$25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$
Clase II (obeso)	$30.0-34.9 \text{ kg/m}^2$
Clase III (obeso)	$35.0-39.9 \text{ kg/m}^2$
Obesidad morbida	$\bullet 40.0 \text{ kg/m}^2$
De acuerdo al índice de masa corporal (IMC = peso/talla en metros al cuadrado)	

Tabla III. Clasificación de la obesidad (OMS).

Categoría	Presión arterial	
	Sistólica mmHg	Diastólica mmHg
Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal alta	$130-139$	$85-89$
Hipertensión		
Estadio 1 (leve)	$140-159$	$90-99$
Estadio 2 (moderada)	$160-179$	$100-109$
Estadio 3 (severa)	$\bullet 180$	$\bullet 110$
Comité de la Reunión Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión		

Tabla IV. Clasificación de la presión sanguínea en adultos mayores de 18 años.

Glucosa plasmática de ayuno (mg/dl)	Categoría
Menor de 110	Normal
De 110 ó mayor pero menor de 126	Glucosa de ayuno anormal (IFG)
126* ó más	Diagnóstico provisional de diabetes
* Si el 1er. resultado es anormal y el 2o. normal, clasificar al paciente como IFG, realizar nueva prueba anual o considerar una curva de tolerancia oral a la glucosa a 2 hrs con 75 g de glucosa.	

Tabla V. Diagnóstico de diabetes de acuerdo con la ADA (American Diabetes Association).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS¹

Criterios diagnósticos de DM para adultos y niños (excepto mujeres embarazadas).

1. Síntomas de DM (polidipsia, poliuria, pérdida de peso, polifagia, etc.) y una glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl.
2. GPA ≥ 126 mg/dl en dos días distintos (el ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica por lo menos de 8 hrs de duración).
3. Glucosa plasmática > 200 mg/dl a las 2 hrs, durante una OGTT realizada con una carga oral de 75 g de glucosa.

GPA, glucosa plasmática de ayuno.

OGTT, curva de tolerancia oral a la glucosa.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1

El tratamiento con insulina es necesario para evitar la muerte, pero debe combinarse con un plan de alimentación y ejercicio que permitan y sostengan el crecimiento y desarrollo de estos pacientes, por lo que es importante la educación médica de los pacientes y sus familiares, enfatizando el cumplimiento de las medidas farmacológicas (sincronización de los alimentos con los picos de acción de la insulina administrada) y de registro del automonitoreo de glucemias capilares para ajustar el tratamiento¹²⁻¹⁶.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

Para disminuir el riesgo de las complicaciones, tanto micro como macrovasculares, es necesario alcanzar y mantener el peso normal (IMC 18–24 kg/m²) y normalizar los niveles de glucosa, lípidos y presión arterial^{8,18-21}.

El tratamiento se debe iniciar con un **plan de alimentación y ejercicio** adecuados a la edad, sexo y valoración cardiovascular de cada paciente. La restricción calórica es útil si hay sobrepeso u obesidad; sin embargo, lo más difícil es mantener la pérdida de peso o el peso adecuado una vez que se ha alcanzado, ya que requiere un esfuerzo a largo plazo, cambios en los hábitos de alimentación, la realización de ejercicio, tanto individuales como familiares.^{18,21,22}

Si los cambios en el estilo de vida no son suficientes para alcanzar los objetivos del tratamiento, la adición de fármacos que coadyuven será necesaria. Actualmente, existen diferentes guías de tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes tipo 2, sin olvidar que la piedra angular es el **plan de alimentación y ejercicio**^{8,18,21-23}. No obstante, en nuestra mente surge una pregunta: ¿Cuándo iniciar con fármacos antidiabéticos orales? Se recomienda cuando la Hb A1c se mantiene $> 6.5\%$ y la glucosa plasmática igual o mayor de 110 mg/dl, a pesar de las medidas generales.⁸ Los fármacos disponibles actúan sobre los dos aspectos más importantes de la fisiopatología de la diabetes tipo 2, es decir, disminuyendo la resistencia a la insulina en los órganos blanco; tal es el caso de las biguanidas y tiazolidinedionas o aumentando la secreción de insulina (secretagogos), entre los que encontramos a las sulfonilureas y meglitinidas y, finalmente, los inhibidores de

α -glucosidasa que reducen la absorción de carbohidratos complejos y, por lo tanto, las hiperglucemias posprandiales^{8,21-27}. Por último, en algunos casos será necesario iniciar temporalmente el tratamiento con insulina o definitivamente en aquellos pacientes con diabetes tipo 2 de larga evolución, 15 a 20 años en promedio.^{8,10,23,28} La elección del fármaco dependerá de las características del paciente; por ejemplo, si el IMC es > 27 kg/m², es mejor emplear aquellos medicamentos que reducen la resistencia periférica a la insulina, pero si es menor a 27 el IMC, la mejor elección será el tratamiento con secretagogos de insulina. De acuerdo con los resultados del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), después de cinco años en promedio, ocurre la falla secundaria a sulfonilureas en 35% de los pacientes aproximadamente, por lo que será necesario el empleo de una combinación de fármacos para alcanzar el control metabólico y eventualmente será necesario el uso de insulina (clasificación general de los fármacos utilizados en pacientes diabéticos tipo 2, Tabla VI).^{8,10} Los objetivos del tratamiento en diabetes tipo 2 se muestran en la tabla VII.

1. **Biguanidas:** metformin (reducen la resistencia hepática a la insulina y por lo tanto bloquean la producción hepática de glucosa, de elección en pacientes obesos).
2. **Secretagogos de insulina:** incrementan la secreción de insulina en la célula β del páncreas; las sulfonilureas tienen una vida media de 12 hrs y las meglitinidas de 45 min a 1 hr.
Sulfonilureas: tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, etc.
Meglitinidas: repaglenida y nateglinida.
3. **Inhibidores de α -glucosidasa:** acarbosa, voglibosa y miglitol (reducen la absorción intestinal de carbohidratos complejos, útiles para evitar los picos de hiperglucemia posprandial).
4. **Tiazolidinedionas:** pioglitazona y rosiglitazona (reducen la resistencia a la insulina principalmente a nivel muscular, pueden causar daño hepático, realizar prueba de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cada tres a seis meses).

Tabla VI. Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

Gracias a los avances en el tratamiento de la diabetes, las complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetósico) ya no son una causa frecuente de muerte. Sin embargo, debido al aumento en la esperanza de vida de los enfermos, las complicaciones crónicas, tanto micro como macrovasculares son ahora el mayor reto a controlar en sujetos con diabetes. Por ejemplo, el descontrol metabólico puede causar insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) hasta

VERTIENTES

Parámetro	Riesgobajo	Riesgoarterial	Riesgomicrovascular
1. HbA1c (DCCT estandarizada)	-6.5	> 6.5	> 7.5
2. Glucosavenosapasmática			
Ayuno/preprandial			
mmol/l	-6.0	>6.0	•7.0
mg/dl	< 110	•110	> 125
3. Glucemiasanguínea			
(automonitoreo)			
Ayuno/preprandial			
mmol/l	< 5.5	> 5.5	>6.0
mg/dl	<100	• 100	•110
Posprandial			
mmol/l	< 7.5	•7.5	> 9
mg/dl	< 135	•135	>160
*European Diabetes Policy Group (1998-1999)			

Tabla VII. Objetivos de control glucémico en el paciente diabético tipo 2.

en 35% de los diabéticos tipo 1, después de 15 a 20 años de diagnóstico y en 15% en el tipo 2 después de 5 a 10 años. La diabetes es la causa principal de amputación de extremidades inferiores de origen no traumático y de amaurosis (ceguera) secundaria a retinopatía diabética, además de los datos de neuropatía autonómica a nivel del aparato gastrointestinal, genitourinario y cardiovascular, entre otros, que disminuyen la calidad de vida de los pacientes²⁹⁻³⁴.

PREVENCIÓN Y PROFILAXIS EN DIABETES

La diabetes es un problema de salud pública por su alta prevalencia y morbi-mortalidad. Es importante prevenir y/o retardar la aparición de la enfermedad, a través de la modificación del estilo de vida (alimentación y ejercicio) de nuestra población, ya que la carga genética nos predispone a desarrollar diabetes (sobre todo en sujetos obesos). Si el individuo adquiere la enfermedad, será necesario prevenir el desarrollo o avance de las complicaciones crónicas de la diabetes, mediante el control estricto de la glucosa, alteraciones del perfil de lípidos (incremento de TG, reducción de HDL, aumento del C- LDL), de la presión arterial (en el paciente con hipertensión arterial)^{35,36}. Es fundamental establecer en cada paciente un plan alimentario y de ejercicio adecuado a la edad, sexo y estado previo de salud del paciente, en caso necesario el tratamiento deberá ser coadyuvado con fármacos (antidiabéticos orales, insulina, etc.)^{8,22,23,35,36}.

CONCLUSIONES

Actualmente, nos enfrentamos a un problema de salud pública con relación a la diabetes tipo 2, por el incremento de su

incidencia y prevalencia en sujetos cada vez más jóvenes e incluso en niños, debido a los cambios en el estilo de vida (dieta alta en grasas y sedentarismo), por lo que las medidas deben orientarse a promover conductas de alimentación adecuadas (reducción en la ingesta de grasas) y fomentar el deporte en todos los individuos, particularmente en los jóvenes y en especial en las mujeres, que tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes a mediano y largo plazo. Si el diagnóstico de diabetes se realiza a un paciente, las medidas no farmacológicas son la piedra angular del tratamiento (alimentación y ejercicio), coadyuvado por fármacos antidiabéticos si es necesario. Los fármacos utilizados son biguanidas o tiazolidinedionas (en pacientes obesos), sulfonilureas o metiglinida (en pacientes no obesos), y en caso de que el problema fundamental sea la hiperglucemia posprandial, la administración de inhibidores de α -glucosidasa puede ser útil. No hay que olvidar evaluar la glucemia en personas con antecedentes familiares de diabetes, en especial cuando el individuo presenta sobrepeso y otros factores que pueden desencadenar la diabetes.

REFERENCIAS

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20 (Suppl. 7): 1183-1198.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Las múltiples facetas de la investigación en salud. En: la diabetes tipo 2 en México: Estudio de una cohorte de lo clínico a lo molecular. Editorial Sestante. 2001: 187-200.
3. Prevención Primaria: Una necesidad del Siglo XXI. Subsecretaría de Prevención y Protección a la Salud. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SSA.

4. "Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes" 2000. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica 2000.
5. Aguirre H, Báez B, Soto M, Galindo R, Wachter N. Demanda de atención médica en el IMSS por derechohabientes de 65 años y mayores. Análisis epidemiológico. *Rev Med IMSS* 2000; 38: 39-52.
6. Gale AM. The discovery of type 1 diabetes. *Annual Review of Diabetes* 2001; 46-58.
7. Reaven GM. Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease. *Physiological Reviews* 1997; 75: 473-486.
8. DeFronzo RA. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
10. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
11. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Mexicana de Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México y Sociedad de Nutrición 1999.
12. 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.
13. Klein R. Hyperglucemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
14. Skyler JS Diabetic Complications: The importance of glucose control. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 243-254.
15. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1999; 21 (Suppl.): S5-S102.
16. Burge MR and Schade DS. Insulins *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 575-611.
17. Manejo médico de la diabetes insulino-dependiente (Tipo I). American Diabetes Association. 2da. ed. 1994.
18. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. European Diabetes Policy Group 1998-1999. International Diabetes Federation European Region. Brussels; 1999.
19. Krolewski AS, Warram JH and Freire MB. Epidemiology of Late Diabetic Complications: A Basis for the Development and Evaluation of Preventive Programs. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 217-242.
20. López Alvarenga JC, Brito Córdova GX, González Barranco J. Concepto, definición y diagnóstico de la obesidad. *Temas de Medicina Interna Obesidad. Asociación de Medicina Interna de México.* México: McGraw-Hill Interamericana, 2000: 1-13.
21. Manejo de la diabetes. AAFP Home Study Autoevaluación. Ed. Intermédica Inc. 2000.
22. Marrion JF. Lifestyle Modifications for Diabetes Management. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 499-510.
23. Riddle Matthew. The defects of Type 2 Diabetes: Combining Drugs to Treat Both Insulin Deficiency and Insulin Resistance. *Am J Med* 2000; 108 (6A): 1S-32S.
24. Bell PM and Hadden DR. Metformin. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 523-538.
25. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 511-522.
26. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-574.
27. Lebovitz HE. Alfa-Glucosidase Inhibitors. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997; 26: 539-554.
28. Rooskamp RH, Park G. Análogos de insulina de acción prolongada. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2): B109-B113.
29. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. American Diabetes Association. 2da. ed. 1994.
30. Consenso sobre Neuropatía Diabética. Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Fundación Mexicana para la Salud. 1996.
31. Friedman EA. Renal Syndromes in Diabetes. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 293-324.
32. Lloyd PA, Cavallerano J and Bursell SE. Diabetic Eye Disease. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 271-292.
33. Camilleri M. Gastrointestinal Problems in Diabetes. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 361-376.
34. Hakim LS and Goldstein I. Diabetic Sexual Dysfunction. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 379-400.
35. Dyslipidaemia in the Diabetic Patient. Proceedings of a satellite symposium held during the 34th Meeting of the European Association of Study of Diabetes, 8-12th September 1998, Barcelona. *Acta Diabetológica* 1999; 36 (Suppl. 3): S5-S38.
36. Manual ILIB sobre lípidos para la práctica clínica, lípidos sanguíneos y enfermedad coronaria. Ed. Waverly Hispanica. 1998.