

Diabetes Mellitus Tipo 2. Estado Actual y Perspectivas

Dr. Manuel García de los Ríos A. MACP.
Profesor Titular de Medicina, Universidad de Chile.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de diabetes, entre el 90 al 95% del total de pacientes, según diferentes etnias. La situación en Chile corresponde al último porcentaje, dada la baja incidencia de diabetes tipo 1¹.

La diabetes mellitus (DM) y particularmente la DM2, constituyen un problema de salud pública por su elevada prevalencia y morbi-mortalidad. Se considera que en el año 2030 el número de diabéticos se habrá duplicado, llegando a 300.000.000. El mayor crecimiento será en los países en desarrollo², situación por lo que la ONU reconoció, en diciembre de 2006, a la diabetes como una epidemia global. Dicha declaración incentiva a los países miembros a tomar medidas preventivas, realizar diagnóstico oportuno e implementar planes terapéuticos.

La prevalencia mundial de DM2 alcanza al 5,1%², similar al 5,0% nuestro, considerando un gran promedio de los estudios epidemiológicos nacionales¹. No hay duda que si no se controlan los factores patogénicos ambientales -obesidad y sedentarismo- esta explosión epidemiológica alcanzará cifras elevadísimas.

Patogenia

Está ampliamente aceptado que en la DM2 existe un doble mecanismo patogénico: resistencia insulínica (RI) y alteraciones de la secreción de insulina, ambos trastornos genéticamente determinados. Co-actúan los factores ambientales ya señalados³.

La DM2 tiene una etapa previa a su reconocimiento clínico. Harris demostró que el inicio de la DM2 antecede en 4 a 7 años al diagnóstico, lo que explica la existencia de complicaciones crónicas debido a la hiperglicemia preexistente⁴.

La RI está presente en los obesos años antes de iniciarse la DM2. La célula beta pancreática responde a la menor captación de glucosa periférica, debido a la RI, aumentando su secreción con la consiguiente hiperinsulinemia relativa. Los individuos permanecen normoglicémicos mientras las células betas sean capaces de mantener una alta concentración de insulina plasmática. Cuando falla este mecanismo compensatorio se produce intolerancia a la glucosa (ITG), al comienzo con leve aumento de las glicemias postprandiales, luego con hiperglicemias de ayunas y, finalmente, diabetes⁵. De este modo, la ITG es un estado intermedio

entre la normalidad y la DM2.

Se ha propuesto que la liberación acelerada de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo visceral sería la principal conexión entre obesidad androide y RI. Los AGL llegan directamente al hígado y favorecen la sobreproducción de glucosa (neoglucogénesis) y los tejidos periféricos (músculos y adipocitos) aumentan su oxidación y disminuyen la captación de glucosa⁶.

Además, se conoce que la elevación del factor de necrosis tumoral alfa, de resistina y de leptina, productos de una mayor actividad secretora adipocitaria, favorece la insulinoresistencia. Ésta sería más intensificada por la menor síntesis de adiponectina, verdadero marcador de RI⁷.

La hiperglicemia postprandial se debe a la RI muscular por baja actividad de la glicógeno sintetasa y menor síntesis de glicógeno en un ambiente con altas concentraciones de glucosa. La elevación de las glicemias de ayunas es consecuencia de la RI hepática con sobreproducción de glucosa.

La insulinoresistencia con hiperinsulinemia es un marcador de riesgo de ITG y parte del síndrome plurimetabólico o Síndrome X, descrito por Reaven⁸.

El comienzo de la DM2 con hiperglicemias de ayunas y postprandiales se inicia por la disfunción beta celular, con hipoinsulinemia y pérdida de la primera fase rápida de secreción de insulina al estímulo de glucosa endovenosa, pero conservada al de arginina.

La DM2 es una enfermedad crónica y evolutiva. La resistencia se mantiene constante en toda la evolución de la DM2, mientras la secreción insulínica cae en forma progresiva y conduce al mal llamado fracaso secundario a las drogas hipoglicemiantes orales (DHO), que no es sino la historia natural de la DM2.

La hiposecreción de insulina es una constante iniciada antes del diagnóstico de DM2 e inherente a su evolución, de tal modo que al reconocimiento clínico se ha perdido el 50% de la masa insular como lo informó el UKPDS⁹. Años antes demostramos con determinaciones de péptido C, que la disminución de insulino-secreción es consecuencia de la antigüedad de la diabetes y una característica del fracaso secundario¹⁰.

Es conocido que los fenómenos de glucotoxicidad y lipotoxicidad intensifican la RI y la disfunción beta celular,

Correspondencia a:
Dr. Manuel García de los Ríos A.
Fono-Fax: 56-2-2183553.
e-mail: garciadelosrios@mi.cl

Artículo por Invitación

por lo que serían responsables del inicio y evolución de la DM2. La glucotoxicidad por hiperglicemias crónicas de cualquier magnitud disminuye la secreción y acción de la hormona (insulinorresistencia), acentuándose los mecanismos patogénicos. Se habla de gluco-lipotoxicidad para señalar que ambos trastornos interactúan en forma sinérgica en la evolución natural de la DM2¹¹.

En 1963 Randle planteó la lipotoxicidad y propuso como explicación el ciclo glucosa-ácidos grasos, el que actualmente lleva su nombre¹².

Llamará la atención la ausencia de un tema tan importante como la genética en la patogénesis de la DM2, pero es tal su profundidad y extensión que sería necesario un artículo especial escrito por un experto genetista. Sólo digamos que la DM2 es una enfermedad heterogénea, a la cual contribuyen múltiples genes, habiéndose estudiado más de 250 genes candidatos. Con razón se dice que la herencia de la diabetes es la pesadilla de los genetistas.

Diagnóstico de prediabetes y diabetes

La DM2 es una enfermedad insidiosa y oligosintomática. De ahí que en más del 50% de los casos el diagnóstico es incidental. La prediabetes es asintomática, su confirmación es sólo de laboratorio.

Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la OMS^{13,14}, en la prediabetes se reconocen dos estados de intolerancia a la glucosa (ITG), ambos son factores de riesgo de DM2 y enfermedad cardiovascular. El estudio DECODE¹⁵ demostró que la mayor mortalidad coronaria de los ITG y DM2 se asocia más con la hiperglicemia postprandial que con la de ayunas, hecho a considerar en el manejo de la DM2 y en los horarios del autocontrol.

1. *Intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA)*. Incluye a personas con glicemias de ayunas entre 100 y 125 mg/dL. La Encuesta Nacional de Salud del MINSAL (2003) informó que un 15,6% de individuos presenta ITGA, cifra similar a la publicada en EE.UU.⁴. Se considera glicemia normal hasta 99 mg/dL.

2. *Intolerancia a la glucosa post carga de glucosa (ITGPC)*. Corresponde a individuos que en una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con 75 g de glucosa, tienen a las 2 horas glicemias entre 140 y 199 mg/dL.

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Los Grupos de Expertos de la ADA y OMS^{13,14} estiman que el diagnóstico de DM puede formularse en tres situaciones, pero debe confirmarse con un segundo examen, salvo cuando la sintomatología es intensa e inequívoca.

1. En personas con síntomas evidentes de diabetes, polidipsia, poliuria, baja de peso y una glicemia aleatoria ≥ 200 mg/dL, realizada en cualquier momento del día, sin relación con las comidas. Esto sucede particularmente en

los DM1 y en un porcentaje menor de DM2.

2. Glicemia de ayunas ≥ 126 mg/dL. Es la situación más frecuente en DM2, especialmente en personas asintomáticas diagnosticadas por exámenes incidentales. En ellos es importante su confirmación, sobre todo cuando las glicemias son levemente superiores a 126 mg/dl. La glicemia de ayunas es para la ADA el examen de preferencia, debido a su bajo costo y mejor reproducibilidad que la PTGO.

3. Glicemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de la PTGO. Con frecuencia al repetir el examen, no se confirma el diagnóstico de DM. No obstante, estas personas calificadas como ITGPC deben seguir en observación, por la alta probabilidad de desarrollar la enfermedad. La PTGO es el método preferido por los europeos y, también, por el suscrito, porque permite con un examen diagnosticar los distintos trastornos glucídicos.

La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) o cualquier otro examen, no son métodos diagnósticos de DM por su variabilidad y falta de estandarización¹³.

En la Tabla 1 se presentan las posibilidades diagnósticas según la glicemia de ayunas y post carga de glucosa.

Prevención

Conocida la patogenia de la DM2 y el estado prediabético, los esfuerzos se han orientado a la prevención de la enfermedad o a retardar su aparición, interviniendo en la conversión de ITG a diabéticos tipo 2. De allí la importancia de realizar pesquisas en personas de riesgo de DM2: mayores de 40 años, obesos -particularmente de tipo androide-, mujeres con diabetes gestacional previa, individuos con familiares diabéticos de primer grado, dislipidémicos, sedentarios. En ellos debe efectuarse una PTGO para identificar a los ITGA, ITGPC o a los portadores de ambos defectos, situación que aumenta el riesgo de DM2.

En los últimos años se han realizado importantes investigaciones en sujetos ITG, con medidas no farmacológicas -reducción de peso y cambios de estilo de vida- o con drogas insulino-sensibilizadoras (metformina, glitazonas) y otras. Todas informan un menor riesgo relativo de DM2 de 25-60% durante el período de observación. Los cambios de estilo de vida llegan al 58% de reducción, cifra idéntica mostrada por el Finish Study¹⁶ y el Diabetes Prevention Program¹⁷. El mayor éxito con fármacos (rosiglitazona) corresponde al estudio DREAM¹⁸ con un 60%. Se han obtenido menores porcentajes con otras drogas.

La ADA¹⁹ recomienda en los ITG sólo cambios de estilo de vida; si existen otros factores de riesgo se debe agregar metformina. Desestima a las glitazonas por su costo y mayor frecuencia de efectos colaterales.

Nuevos fármacos en investigación abren esperanzas en disminuir más el riesgo de DM2 o retardar su desarrollo. En un futuro más lejano y una vez conocida a cabalidad la

Artículo por Invitación

genética de la DM2, será factible la terapia génica.

Tratamiento

La terapia de la DM2 considera cuatro elementos: educación, dieta, ejercicio físico y fármacos -inicialmente orales- y, finalmente, debido a la historia natural de la enfermedad, insulina en la mayoría de los casos. Clásicamente, el tratamiento se planteaba etapificado y sólo se iniciaban las DHO después de algunos meses de medidas no farmacológicas y cuando no lograban los objetivos terapéuticos (Tabla 2). No obstante, recientemente el Consenso de la ADA y de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomienda iniciar el tratamiento de la DM2 con cambios de estilo de vida y metformina, independientemente del estado nutricional del paciente²⁰. Ello basado en la escasa adherencia de los diabéticos a las medidas no farmacológicas y la importancia de optimizar el control metabólico desde el diagnóstico para prevenir las complicaciones crónicas.

Dichas razones son lógicas, pero tienen el inconveniente que pacientes y médicos prestarán atención a los medicamentos, desatendiendo la importancia de los cambios de estilo de vida, que disminuyen la RI y la obesidad, presentes en el 80% de los DM2 al diagnóstico.

Las DHO se incorporaron al tratamiento de la DM2 hace más de 50 años y hoy se dispone de numerosos fármacos, pero ninguno en monoterapia o asociados es capaz de normalizar el trastorno metabólico de la diabetes. Hay evidencias para pensar que si se lograra la euglicemia, no habría complicaciones crónicas²¹.

Hasta el año 2000 existían tres tipos de DHO, a los cuales se agrega recientemente un cuarto grupo:

1. Drogas insulino-secretoras. Estos fármacos aumentan la secreción de insulina por estímulo beta insular. Contamos con las sulfonilureas (SU) (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliclazida) y las meglitinidas (repaglinida, nateglinida). Ambos grupos ejercen su acción uniéndose a receptores específicos en la membrana de la célula beta. Las meglitinidas son de actividad rápida y corta, tienen menor eficacia que las SU, pero producen menos hipoglicemias. Son efectivas en diabetes de corta evolución, con suficiente reserva insulínica. Recordar el aforismo: “una comida, un comprimido de meglitinida 30 minutos antes de la ingesta”.

2. Drogas insulino-sensibilizadoras. Biguanidas y tiazolidinedionas. Disminuyen la RI sin estimular la secreción de insulina. La única biguanida disponible es la metformina, que actúa fundamentalmente a nivel hepático. No provoca hipoglicemias, ni aumento de peso. La metformina no debe emplearse con creatinina >1,5 mg/dL por el peligro de acidosis láctica, aún cuando es excepcional. Su principal efecto adverso es digestivo, especialmente diarreas, presentes en el 30% de los casos en cualquier momento

del tratamiento. Las molestias disminuyen moderadamente con la forma galénica prolongada XR.

Las tiazolidinedionas o glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) estimulan a receptores de la superficie nuclear, los llamados activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR) y actúan especialmente en el tejido adiposo y muscular. Los pacientes suben hasta 5,0 kg de peso en un año y pueden presentar edema distal y anemia leve. Su máxima efectividad terapéutica se logra a las 4-6 semanas; de potencia menor a la metformina²⁰. Las glitazonas están contraindicadas en diabéticos con patología cardiovascular.

3. Inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos. Bloqueadores de las alfa glucosidasas intestinales. Tienen bajo poder hipoglicémico e importantes efectos adversos digestivos. De ahí su uso restringido.

4. Incretino-miméticas. A este nuevo grupo corresponden dos tipos de fármacos:

a) Análogos de GLP-1 como son la exenatide y liraglutide y que actúan como potentes insulinosectores; b) Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) como la sitagliptina y vildagliptina. La DPP-IV degrada rápidamente a las incretinas e inactiva su acción estimulante de las células beta. Los inhibidores de la DPP-IV permiten que las formas activas de incretinas prolonguen consecuentemente su estímulo sobre la secreción de insulina^{22,24}.

La exenatide es el primer fármaco incretino-mimético. Tiene la limitante de ser inyectable, pero la ventaja de reducir 5,0 kg de peso en un año. Efectos adversos: náuseas y vómitos²².

Los inhibidores de la DPP-IV son de empleo oral y neutros en cuanto a peso corporal. No se ha informado de reacciones colaterales. Actualmente se cuenta con la sitagliptina, la vildagliptina y otras en fase 2 y 3 de investigación^{23,24}.

No corresponde un análisis de todos los fármacos existentes en el tratamiento de la DM2, ello significaría escribir un capítulo de un libro²⁵.

Parece sorprendente que después de 50 años de introducidas las DHO y de múltiples nuevos fármacos, no exista ninguno que realmente desplace a los primeros empleados. Caso único en la farmacoterapia.

Los medicamentos más usados en monoterapia, por su efectividad y bajos efectos colaterales, siguen siendo las sulfonilureas, especialmente la glibenclamida y la droga insulino-sensibilizadora metformina. El UKPDS confirmó que la glibenclamida y/o metformina en monoterapia o en tratamientos asociados fueron las DHO más efectivas⁹.

El consenso ADA/EASD²⁰ recomienda como droga de primera línea a la metformina, a las SU como fármaco de asociación y deja a las glitazonas y meglitinidas, respec-

Artículo por Invitación

tivamente, como alternativas de las anteriores en caso de que su uso esté contraindicado.

Las glitazonas despertaron esperanzas por su posible efecto en la prevención del riesgo cardiovascular. Sin embargo, publicaciones recientes demuestran paradójicamente mayor frecuencia de infarto del miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca con la rosiglitazona, provocando grandes inquietudes en el ambiente médico mundial^{18,26}. Por esos hallazgos, el estudio RECORD²⁷, que investiga a largo plazo los efectos cardiovasculares de la rosiglitazona, fue abierto antes de finalizarse. Esta publicación mostró también mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca, pero no de IM, comparado con placebo.

El estudio PROACTIVE²⁸, con pioglitazona, dirigido a demostrar un efecto protector cardiovascular también informa una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, los hallazgos de los trabajos con ambas glitazonas plantean que la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y en algunas publicaciones de enfermedad coronaria con rosiglitazona, serían un efecto de clase²⁹. La discusión está abierta y se esperan nuevas investigaciones que aclaren esta inquietante situación.

En la farmacoterapia de la DM2 no existen trabajos que comparen la eficacia de todas las drogas. Más aún, me atrevo a aventurar que en muchas publicaciones se vislumbra un sesgo a favor de un determinado fármaco. Así se explica que algunos medicamentos hayan sido eliminados por la FDA en fase 4 por graves efectos adversos: la troglitazona por mortalidad hepática y el tolrestat, empleado en la neuropatía diabética, por ineficacia.

Nathan³⁰ en un artículo reciente resume la actividad de los diversos medicamentos usados en la DM2. El más potente, obviamente, es la insulina y los de menor efecto, la acarbose y los incorporados recientemente, incretinas e inhibidores de la DPP-IV. Cataloga a la metformina y SU como los de mayor potencia y a las glitazonas y glitinidas en una situación intermedia. El autor considera que la FDA actúa con ligereza al aprobar fármacos de menor efectividad hipoglicémica que los tradicionales. Personalmente pienso que a las incretino-miméticas e inhibidores de la DPP-IV les queda el beneficio de la duda y que el mejor juez será el tiempo. En todo caso, deben ser consideradas en tratamientos asociados y no en monoterapia.

Está demostrado que las asociaciones de fármacos de distinto mecanismo de acción son más eficaces que una monoterapia, salvo la insulina. Por lo tanto, la combinación de DHO es el segundo paso al no obtenerse el objetivo con monoterapia^{20,25}.

Sin duda no existe la DHO ideal capaz de normalizar el trastorno metabólico de la DM2 y no aparece en el futuro cercano un fármaco que cumpla estos requisitos. Sólo la insulina en tratamientos intensificados, asociados o no a DHO, puede lograr la euglicemia.

Complicaciones microvasculares

El UKPDS³¹ demostró que uno de cada cinco DM2 presenta microangiopatía al diagnóstico. En ese monumental trabajo, el 21% de los pacientes presentaba retinopatía basal. Esto confirma el período variable de disglucemia previo al diagnóstico y la tardanza en iniciar el tratamiento, lo que determina mayor frecuencia y gravedad de las complicaciones. El UKPDS⁹ informó que el tratamiento intensificado previene o retarda la aparición del daño crónico.

El examen de retina al diagnóstico y el posterior control anual, así como los progresos terapéuticos con láser, vitrectomía y del edema macular, han disminuido notablemente la ceguera en los últimos años. El desarrollo de fármacos inhibidores de los factores de crecimiento vascular abre aun mejores expectativas en el tratamiento de la retinopatía diabética.

La nefropatía diabética (NF) se observa en más del 20% de los DM2 con >20 años de evolución³². Progresiva y asintomática, debe detectarse precozmente. El primer signo de ND es la microalbuminuria (30-300 mg/albumina/24 horas), examen que debe realizarse al diagnóstico de diabetes y repetirse anualmente. La nefropatía clínica se manifiesta por proteinuria >0,5g/24 horas, hipertensión y retinopatía, presente en más del 90% de los casos.

Factores condicionantes de ND son la diabetes crónicamente descompensada, la hipertensión arterial, la ITU y la vejiga neurogénica.

El tratamiento se inicia al detectarse microalbuminuria con inhibidores de la enzima convertidora o ARA II, medidas que pueden revertirla³³. La hipertensión -principal factor en la evolución de ND a insuficiencia renal- debe manejarse en forma intensificada, con el número de fármacos necesarios para intentar cifras tensionales de 120/80 mmHg.

La nefropatía diabética es la primera causa de diálisis y la segunda de muerte en los DM2, después de la enfermedad coronaria³².

La detección precoz de ND y los mejores tratamientos hipotensores, hacen posible que a futuro disminuya su incidencia como ya se aprecia en los DM1.

Entre las complicaciones microvasculares de la DM2, la neuropatía diabética es la más frecuente (60-70%), es heterogénea y de patogenia menos conocida³⁴. Prácticamente no tiene tratamiento eficaz en ninguna de sus formas. Sin embargo, el UKPDS demostró que es la que tiene la más alta tasa de prevención con tratamiento intensificado. Probablemente es la complicación que más se relaciona con el control metabólico.

Complicaciones macrovasculares

Los diabéticos tipo 1 y, particularmente, los tipo 2 tienen un alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular

Artículo por Invitación

(ECV), especialmente infarto del miocardio. La DM2 es un factor independiente de riesgo coronario y en los pacientes con este tipo de diabetes el IM es la principal causa de muerte, falleciendo entre el 50 y el 60%.

La DM2 duplica el riesgo de enfermedad coronaria en el hombre y la cuadruplica en la mujer post menopáusica³⁵. El accidente vascular encefálico es 2-4 veces más frecuente en diabéticos y la enfermedad arterial periférica 15 veces más que en la población general.

En DM2 sin infarto previo, la mortalidad por coronariopatía es similar a sujetos no diabéticos ya infartados³⁶. Por eso se considera a la DM2 un equivalente coronario.

El tratamiento intensificado de la diabetes previene o retarda la microangiopatía, pero no disminuye significativamente el IM en los DM2³⁷. Esto es comprensible, ya que el daño macrovascular se inicia en la ITG. El UKPDS³¹

informó en diabéticos recién diagnosticados 18% de ECG alterados, 2% de IM y 3% de angina. Es necesario, por lo tanto, una prevención primaria de la ECV que controle todos los factores de riesgo: disglucemia, obesidad, sedentarismo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo³⁸. El estudio STENO 2 confirmó que el tratamiento intensificado de los factores señalados logra una significativa disminución de la ECV³⁹.

En EEUU. se observa una disminución progresiva de mortalidad por ECV en la población general y en hombres diabéticos, no así en mujeres⁴⁰. No conocemos datos chilenos en diabéticos.

En conclusión, para reducir la morbi-mortalidad de la diabetes tipo 2 deben realizarse pesquisas, diagnóstico oportuno y tratamiento precoz de todos los factores de riesgo, con especial énfasis en las mujeres diabéticas.

TABLA 1. Cifras diagnósticas en los estados de intolerancia a la glucosa y diabetes.

Estado Metabólico	Glicemia (mg/dL)
NORMAL Ayunas	99
2 h post carga de glucosa	139
INTOLERANTE A LA GLUCOSA DE AYUNAS	100-125
INTOLERANTE A LA GLUCOSA POST CARGA DE 75g	140-199
DIABETES Ayunas	126
2 h post carga de glucosa	200

TABLA 2. Objetivos metabólicos del control en diabéticos

	ADA*	ACE**
Glicemia de ayunas	90-130 mg/dl	110 mg/dl
Glicemia post prandial	< 180 mg/dl	140 mg/dl
HbA1c	< 7,0%	< 6,5%

* American Diabetes Association

**American College of Endocrinology

Artículo por Invitación

Referencias

- Carrasco E, Pérez F, Larenas G. Epidemiología de la diabetes mellitas, En: García de los Ríos M, Durruty P, ed. Diabetes Mellitus. Santiago, Chile: Arancibia Hnos. 2003;33-66.
- Wild S, Roglie G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053.
- Kahn SE. 2003. The relative contribution of insulin resistance and beta cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 46:3-19.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. 1992. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr. before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15:815-819.
- Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. 1999. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 48:2197-2203.
- Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. 1996. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-2865.
- Pajvani UB, Scherer PE. 2003. Adiponectin systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 3:207-213.
- Reaven GM. 1988. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607.
- UK. Prospective Diabetes Study Group 16. 1995. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes, a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-1248.
- Durruty P, García de los Ríos M, López G. 1988. Fracaso secundario a drogas hipoglicemiantes orales: función beta insular determinada con péptido C urinario. *Rev Med Chile* 116:301-307.
- Durruty P, García de los Ríos M. 2001. Glucotoxicidad y lipotoxicidad: factores en la patogénesis y evolución de la diabetes tipo 2. *Rev Med Chile* 129:671-679.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. 1963. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitive and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:790-794.
- Standards of medical care in diabetes. ADA 2007. *Diabetes Care* 30 (Suppl 1) 57-62.
- Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. *Diabetes Care* 26:3160-3167.
- DECODE. 1999. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354:617-621.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Erickson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes of lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hammon RF, Lachin JM, Walker EA, et al. 2002. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403.
- Gerstein HC, Yusuf S, Boxch J, Pogue J, Sheridam P, Dincag N, et al. 2006. DREAM Trial Investigators: effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 368:1096-1105.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. 2007. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 30:753-759.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. 2006. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 29:1963-1972.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33). 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837-853.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. 2004. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulphonylurea treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2628-2635.
- Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. 2007. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized trial. *Diabetes Care* 30:217-23
- Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. 2006. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med* 19:612-20.
- García de los Ríos M. Drogas hipoglicemiantes orales, En :García de los Ríos M, Durruty M, ed. Diabetes Mellitus. Santiago, Chile: Arancibia Hnos. 2003:132-145.
- Nissen SE, Wolski K. 2007. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356:2457-2471.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis SJ, Hanefeld M, Jones NP, et al. 2007. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes- An interim analysis. *N Engl J Med* 357:28-38.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. 2005. Secondary prevention of macrovascular in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. 2007. Thiazolidinediones and heart failure. *Diabetes Care* 30:2148-2153.
- Nathan DM. 2007. Finding new treatments for diabetes-How many, how fast...how good? *N Engl J Med* 356:437-440.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study. 1990. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diab Res* 13:1-11.
- Remuzzi M, Schieppati A, Ruggenent M. 2002. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346:1145-1151.
- Durruty P, Tapia JC, Ugarte C, Pérez C, Krause P, Soto N, et al. 1996. Excreción urinaria de albúmina en diabéticos no-insulinodependientes. Efecto de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. *Rev Med Chile* 124:1036-1044.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. 2005. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956-962.
- Kannel WB, McGee DL. 1979. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 2:120-126.
- Haffner SM, Lehtos S, Rönnemaa T, Pyörala K, Laakso M. 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234.
- UK Prospective Diabetes Study Group. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. 2007. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30:162-172.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393.
- Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan V, Cowie CC. 2007. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 147:149-155.