

Objetivos terapéuticos en el paciente con nefropatía diabética: glucemia, presión arterial, lípidos y antiagregación

JAVIER NIETO IGLESIAS^a

a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario, Ciudad Real, Ciudad Real, España

Fecha actualización: 2016/02/15

TEXTO COMPLETO

Diabetes y riesgo nefrocardiovascular

Los sujetos con diabetes mellitus (DM) tienen un riesgo de desarrollar enfermedad nefrocardiovascular (NCV) superior al observado en la población general, que puede ser de dos a cuatro veces más en la DM tipo 2 e incluso multiplicarse por diez si se padece DM tipo 1. Las lesiones arterioscleróticas avanzan precozmente de un modo más rápido y de forma generalizada en los diabéticos, y sus complicaciones son responsables del 75% de los fallecimientos [1].

En la actualidad las evidencias clínicas apoyan que la diabetes sea considerada una situación de alto riesgo NCV, sobre todo si hablamos de DM tipo 2 y si se asocia a otros factores de riesgo, algo que afecta a la mayoría de los diabéticos con más de diez años de evolución, y así lo recogen las guías locales e internacionales. Si además se acompaña de complicaciones macro o microvasculares, lo que implica algo más de tiempo desde el diagnóstico, estaremos hablando de riesgo NCV muy elevado [2] [3]. Aun así, las ecuaciones tienden a minimizar este riesgo y todavía no están claros los mecanismos en los que se fundamenta esta asociación. Factores de riesgo acompañantes como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la propia hiperglucemia y el tiempo de evolución se han postulado para la progresión de la enfermedad NCV [4]. Incluso se ha llegado a comparar la DM con la cardiopatía isquémica y a sugerir que el riesgo de los pacientes diabéticos es similar al de los que padecen enfermedad coronaria. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar en nuestro medio, donde en el seguimiento de una cohorte a diez años la incidencia y la mortalidad coronarias fueron muy superiores en el grupo sin diabetes que había tenido un infarto de miocardio previo comparado con el grupo de DM sin cardiopatía isquémica, lo que implica una variabilidad geográfica con un gradiente norte-sur [5].

La aparición de complicaciones microvasculares crónicas y en especial de la nefropatía asociada a la DM (nefropatía diabética: ND), es baja durante los primeros 10-15 años de evolución, para producirse entonces un pico en su aparición alrededor de los 18 años desde el inicio. Como la DM puede no ser diagnosticada hasta que pasan varios años desde el comienzo de la enfermedad, también puede haber una prevalencia aumentada de ND al tiempo del diagnóstico [6].

Lo cierto es que la DM conduce a una amplia red de riesgos NCV (Figura 1) en la que las bases fisiopatológicas de esta asociación entre el deterioro de la función renal y la enfermedad cardiovascular (CV) aún no han sido aclaradas, pero sí se ha descrito como síndrome cardiorrenal, en el que una disfunción aguda o crónica de cualquiera de los órganos (corazón o riñón) es capaz de inducir también disfunción en el otro órgano [8] [9]. Sin embargo, estudios poblacionales recientes demuestran que existe una asociación entre la enfermedad micro y macrovascular, de forma que se produce un exceso de riesgo relativo para los eventos adversos renales y CV cuando se asocian con reducciones del filtrado glomerular (FG) estimado y mayores niveles de albuminuria (Figura 2). De esta forma la DM, junto a la enfermedad renal crónica (ERC), acelera de forma inusitada la aparición de eventos CV, lo que confiere a estos pacientes un riesgo extremo [11], en el que se creía que la mayoría moriría antes de llegar a la ERC estadio 5 subsidiaria de tratamiento sustitutivo. Esto no ha sido confirmado en los resultados recientes de un estudio retrospectivo de la base de datos DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium), en la que se siguió a 3.228 pacientes con DM tipo 2 y ND (con insuficiencia renal y albuminuria) provenientes de los ensayos clínicos IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) y RENAAL (Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) durante tres años. La incidencia de enfermedad renal terminal fue 2,5 veces superior a la muerte CV y 1,5 mayor que la muerte por cualquier causa en todos los grupos, a excepción de aquéllos con menor proteinuria y función renal mejor preservada [12].

Dentro de esta vorágine que es la DM, una vez que se ha evidenciado la presencia de la ND se entra en un círculo vicioso difícil de romper, cuando no imposible, de forma que un diagnóstico precoz es fundamental para modificar el curso de la enfermedad. No debemos olvidar que hasta un 40% de los diabéticos desarrollará ND y que no todos lo harán de la misma forma, lo que implica que la DM será la responsable de la enfermedad renal y que otros factores modificables (HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo, etc.) o no modificables (genéticos, tiempo de evolución, edad, etc.) tendrán importante responsabilidad, tanto en la génesis como en la progresión de lo que quizás debiéramos denominar nefropatía «asociada» a diabetes. El control de estos factores debe ser mandatorio si queremos evitar que los pacientes lleguen a la ERC terminal, fallezcan en el camino o sufran eventos que en muchos de los casos serán gravemente incapacitantes¹³. Por esto el tratamiento integral de la ND debe incluir diferentes objetivos, que pasaremos a describir de forma individualizada.

Control de la glucemia Beneficios del control glucémico

Existe evidencia de que un control estricto de la glucemia es efectivo en el manejo de la ND. El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostro inicialmente que disminuir los niveles de glucosa reducía el riesgo de complicaciones en los pacientes con DM tipo 2 inicial, si se comparaba el tratamiento convencional frente al intensivo, durante diez años en los que hubo diferencias en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) de 7,9% frente a 7,0%. De esta forma, un control glucémico temprano se asocio a reducciones en el riesgo del dano macrovascular, microalbuminuria, proteinuria y elevacion de creatinina plasmática [14] [15]. En la extension de este estudio durante diez años mas, el control glucémico intensivo logro una reduccion continuada en el riesgo de complicaciones microvasculares [16]. Estudios mas recientes (Figura 3) han generado controversia acerca de los beneficios del control glucémico intensivo sobre las complicaciones macrovasculares en la DM tipo [17] [18] [19], en los que el exceso de hipoglucemias [20] y la

ganancia de peso, en terminos generales, hicieron que no se redujera el riesgo de eventos como era esperado cuando se alcanzaba un objetivo de HbA1C quizás demasiado bajo en pacientes de riesgo alto (Tabla 1).

Otro parametro que se ha de tener en cuenta es la hiperglucemia posprandial, que se asocia con hiperinsulinemia posprandial y elevacion de los trigliceridos (TG) plasmaticos, quilomicrones remanentes y concentraciones altas de acidos grasos libres que pueden inducir disfuncion endotelial, niveles reducidos del colesterol ligado a lipoproteinas de alta densidad (cHDL), predominio de particulas pequenas y densas de colesterol ligado a lipoproteinas de baja densidad (cLDL) e hipercoagulabilidad, lo que implica que se considere en la actualidad como un factor de riesgo vascular independiente [21] [22].

(Figura 1) Tambien en la DM tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial/ Diabetic Complications Consortium [DCCT/EDIC]) el tratamiento intensivo con insulina que redujo la HbA1C de 9,1% a 7,0% fue capaz de disminuir significativamente el riesgo de eventos macrovasculares, albuminuria, y en seguimiento posterior a largo plazo reducir al menos un 50% el riesgo de enfermedad renal [23] [24].

Desde el punto de vista estrictamente renal, se acaba de publicar una revision sistematica y metaanálisis con el unico objetivo de evaluar el efecto que el control estricto de la glucemia tiene sobre el desarrollo de eventos renales [25]. Se incluyeron siete ensayos con 28.065 pacientes seguidos entre 2 y 15 años. Comparado con el control convencional, el estricto redujo el riesgo de microalbuminuria (reduccion del riesgo: 0,86 [intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,76- 0,96]) y macroalbuminuria (RR: 0,74 [0,65-0,85]), pero no para doblar la cifra de creatinina (RR: 1,06 [0,92-1,22]), no retraso la entrada en diálisis (RR: 0,69 [0,46-1,05]) ni hubo menos muertes de origen renal (RR: 0,99 [0,55-1,79]). Los autores concluyen que el beneficio del control glucemico estricto es reducido para objetivos renales y no creen que esta falta de reduccion del riesgo se deba a un control escaso, ya que hubo mas de un 1% de diferencia entre las HbA1C y la mayor del grupo intensivo fue 7,1%.

Objetivos de control glucémico

La HbA1C es el primer objetivo para el manejo de la hiperglucemia, se relaciona claramente con el estado metabolico y el riesgo NCV, y ademas debe ser controlada sin inducir hipoglucemia. Existe un grado alto de consenso entre las guias de tratamiento. La American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la National Kidney Foundation (NKF) y, en general, la mayoría de las guias nacionales e internacionales recomiendan alcanzar una HbA1C < 7% [2]. Sin embargo, la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) se mantienen alineadas con el DCCT y el objetivo de HbA1C < 6,5%, para intentar minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones [26].

Recientemente y de acuerdo con los escasos resultados sobre la modificacion del riesgo en los estudios previamente descritos, y aunque el objetivo general es valido para la mayoría de los enfermos, la ADA-EASD ha considerado individualizarlo (Figura 4) [27] con el fin de ser mas o menos estrictos en los valores de HbA1C que se han de alcanzar, siempre consensuados con el paciente y dependiendo de las condiciones que le rodean, de forma que un objetivo puede no ser apropiado para algunas personas en las que el riesgo potencial de un control glucemico estricto sobrepasa los beneficios que brinda (Tabla 2) [28].

Control de la presión arterial Beneficios del tratamiento antihipertensivo

La HTA se asocia con frecuencia a la DM hasta en un 70% y en la practica totalidad de los enfermos con ND; ademas, puede ser responsable de tres cuartas partes del riesgo de estos pacientes. Cuando coexisten HTA y DM, se duplica el riesgo de sufrir una complicacion CV y, si es renal, se multiplica por cinco [29].

Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la reduccion de las cifras de presion arterial (PA) que ofrece el tratamiento antihipertensivo a la hora de disminuir el riesgo NCV de los pacientes diabéticos [30] [31] [32]. Sin embargo, aun no existe cuerpo de evidencia suficiente para definir hasta donde bajar las cifras de PA (Figura 5) [33], y el unico gran ensayo que consiguio alcanzar una PA sistolica < 120 mmHg (PA = 119/64 mmHg) en el grupo de tratamiento intensivo (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure [ACCORD-BP]) no fue capaz de reducir el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio, muerte CV e ictus no fatal. Solo el ictus, como objetivo secundario, disminuyo de forma significativa en el brazo de tratamiento intensivo [34]. Incluso se ha llegado a proponer, en un analisis a posteriori del International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST), una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reduccion de la PA sistolica, que podria estar entre 115-120 mmHg, solo se conseguiria incrementar el riesgo de sufrir eventos NCV en pacientes de alto riesgo [35].

En este mismo estudio tambien se evidencio un empeoramiento de la funcion renal en el grupo de tratamiento intensivo, evaluado como duplicidad de creatinina, comparado con el grupo de tratamiento estandar, si bien la albuminuria tambien se redujo significativamente. Sin embargo, en el estudio American Study of Kiney Disease (AASK), en pacientes con ERC (FG estimado por Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] basal estimado de 47 ml/min/1,73 m²), para evaluar el efecto del control estricto de la PA sobre la evolucion de la enfermedad renal (doblar la creatinina, ERC terminal o muerte), solo se demostro retraso en la progresion de la ERC en los que ademas tenian un cociente proteinas/creatinina inferior a 0,22 mg/g [36].

Otro aspecto importante es que en el hipertenso diabetico no se produce (al menos en tres cuartas partes) el descenso fisiologico de la PA durante el periodo de descanso o, lo que es lo mismo, se comporta como non-dipper. Esto implica la necesidad de realizar a los diabeticos, hipertensos o no, medidas ambulatorias de la presion arterial (MAPA), ya que la alteracion descrita solo se vera con esta tecnica. Ademas, este fenomeno se relaciona con el incremento en la presion central y otras alteraciones que favorecen la aparicion de microalbuminuria y el aumento del indice de masa ventricular, lo que implica mayor riesgo NCV [37] [38].

Objetivos de control de la presión arterial

La mayoría de las guías internacionales propugnaron cifras inferiores a 130/80 mmHg como objetivo de la PA en el diabetico (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC-7], European Society of Hypertension [ESH]-European Society of Cardiology [ESC], ADA, American Heart Association [AHA], British Society of Hypertension [BSH], Organizacion Mundial de la Salud, National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]). Posteriormente y ante la falta de evidencia, se relajaron los objetivos en algunas de ellas (140/80 mmHg para ESC y NICE, proximas a 130/80 mmHg para ESH, 140/90 mmHg sin albuminuria para Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]). La propia ADA admite en la actualizacion de 2012 que otros valores diferentes a < 130 mmHg pueden ser apropiados. Lo cierto es que parece razonable que, hasta que tengamos nuevas evidencias que nos lo indiquen, debemos tener por objetivo general valores de PA: 130-135/80-85 mmHg, y que individualicemos en aquellos con riesgo mas alto con objetivos mas bajos segun la edad y las comorbilidades de los enfermos, haciendo hincapie en el beneficio de una PA < 130/80 mmHg con nefropatia, sobre todo si es albuminurica [39].

En lo que se refiere a la cronoterapia, resulta evidente que a los diabeticos se les debe realizar MAPA para determinar si son o no dipper. En todo caso, tambien se ha demostrado que el reparto de la medicacion antihipertensiva entre la manana y la noche mejora la supervivencia libre de eventos, comparada con los que toman la medicacion solamente al levantarse [40].

Por ultimo, se ha de resenar que la evidencia actual demuestra que el tratamiento antihipertensivo en los diabeticos induce una proteccion NCV y disminuye la aparicion de eventos, que deben atribuirse principalmente al propio descenso de las cifras de PA. Si bien, hasta el momento no existen suficientes datos que demuestren diferencias entre las distintas clases de antihipertensivos, los resultados de varios estudios avalan las guias para recomendar el uso de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II) como primera eleccion, debido basicamente a su efecto protector sobre la enfermedad renal [41]. Asimismo, conviene resenar que la mayoria de los pacientes precisaran dos o mas antihipertensivos, con lo que las combinaciones seran la norma y en este caso, si son fijas, mejoraran la adherencia al tratamiento.

Control de la Dislipemia Beneficios del tratamiento de la dislipemia

El termino dislipemia diabetica hace referencia a las alteraciones lipoproteicas propias de la DM tipo 2, con un perfil caracteristico que contribuye a incrementar el riesgo NCV. Es hasta tres veces mas prevalente entre los diabeticos y, aunque el factor que ha demostrado ser el principal predictor del riesgo NCV es el cLDL, no debemos olvidar que el aumento de TG, asi como el descenso de cHDL, algo tan caracteristico de la ND, tambien se comportaran como factores que contribuiran de forma decisiva al exceso de riesgo NCV de estos pacientes [42]. Las particulas de LDL pequenas y densas son las que tienen mas capacidad aterogenica, ya que son facilmente oxidables, que es cuando son captadas por los macrofagos para formar las celulas espumosas. A esto hay que anadir que en este ambiente hiperglucemico las LDL se glucosilan con mucha facilidad, lo que aumenta su capacidad de ser oxidadas y asi su captura por celulas mononucleares de la pared endotelial, que dara lugar a las celulas espumosas.

Numerosos estudios de intervencion han demostrado el beneficio, basicamente de las estatinas, en la prevencion primaria y secundaria de los eventos CV en pacientes de alto riesgo, de forma que esta reduccion de eventos, incluso los mas graves como la muerte CV, se objetiva mas claramente en los diabeticos, que parten de un riesgo basal mucho mas elevado. El tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes CV un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40% [43]. Por ello, merece la pena destacar que, bajo esta idea, cualquier dosis de estatina minorara el riesgo NCV de cualquier diabetico, cualquiera que sea el nivel de colesterol del que parta; ademas, si se inicia de forma temprana y se es agresivo en los objetivos, aun se reducira con mayor contundencia.

Esto podia no quedar muy claro si nos referiamos a la enfermedad renal cronica asociada a la diabetes, si bien en estudios recientes como el Study of Heart and Renal Protection (SHARP) se ha podido demostrar que la combinacion de simvastatina y ezetimiba, frente a placebo, reduce los eventos arterioscleroticos en este grupo de pacientes con ERC avanzada [44]. Ademas, dado que la dislipemia constituye tambien un predictor independiente para el declive de la funcion renal, la terapia con estatinas puede disminuir la proteinuria y aumentar o mantener las cifras del filtrado glomerular cuando se compara con placebo, tanto en prevencion primaria como secundaria.

Objetivos de control de la dislipemia

De forma general, se asume que a todo paciente con riesgo elevado se le deben reducir las cifras de cLDL a menos de 100 mg/dl, y esto incluye a los diabeticos. Sin embargo, para pacientes con DM tipo 2 y enfermedad CV declarada o con nefropatia y que tengan asociados uno o mas factores de riesgo, el nivel optimo de cLDL debera ser < 70 mg/dl2. Y es que, a diferencia de lo que ocurre con la presion arterial o la glucemia, en la dislipemia aun no se ha objetivado una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reduccion lipidica se incrementa el riesgo NCV. Es mas, el objetivo de estos niveles se ha ido reduciendo con el tiempo, mientras se incrementaban las dosis de hipolipemiantes sin que, por contrapartida, aumentaran los eventos NCV ni los efectos indeseables de la medicacion.

No se puede decir lo mismo del efecto sobre cHDL y TG, cuyos tratamientos basados en acido nicotnico y fibratos son menos efectivos, ademas de proporcionar resultados dispares que no parecen redundar en grandes beneficios clinicos adicionales a los propios por el descenso del cLDL. Incluso en aquellos pacientes cuya principal dislipemia es el cHDL bajo y los TG elevados, la actitud terapeutica inicial es la drastica reduccion del cLDL con estatinas [45]. Para modificar los niveles de cHDL se estan ensayando ahora moleculas capaces de elevarlo significativamente, algo que hasta el momento no poseiamos, pero habra que esperar a que se obtengan los resultados. Aun asi, las guias internacionales propugnan, como objetivos secundarios, valores considerados optimos de TG entre 150-200 mg/dl y de cHDL entre 40-50 mg/dl, dependiendo del genero [46].

Control de la Hipercoagulabilidad Beneficios de la antiagregación

Los pacientes con DM tienen una tendencia incrementada para desarrollar fenomenos tromboticos. En relacion con el mecanismo de la coagulacion, se ha observado aumento del fibrinogeno, haptoglobina, factor VIII y factor de von Willebrand. Uno de los trastornos que con mayor frecuencia se ha encontrado en estos pacientes es la presencia de plaquetas activadas, lo que contribuiria a la tendencia trombotica arterial por aumento de la agregabilidad y adhesividad mediada en gran medida por el aumento de tomboxano A2. Los trastornos del mecanismo fibrinolitico con una disminucion importante de su actividad se expresan por una disminucion del activador tisular del plasminogeno, aumento del PAI-1 y aumento de la alfa-2 macroglobulina [47].

Los agentes antiagregantes se utilizan ampliamente para prevenir los eventos NCV inhibiendo la trombosis intravascular; asimismo, reducen las muertes de origen vascular en un 15% y los eventos duros en un 20% en pacientes con riesgo NCV alto que ademas han tenido previamente un evento NCV (prevencion secundaria), algo que no parece tan claro en lo que se refiere a la prevencion primaria [43].

Extrapolar estos beneficios a los pacientes con ERC es complicado, porque existen condiciones, como la insuficiencia cardiaca, la muerte subita y las arritmias, que no son propiamente arterioscleroticas y son causantes de eventos CV con mas frecuencia entre los enfermos con ERC que entre los que no la padecen. Incluso el riesgo de sangrado por antiagregantes puede ser mayor entre los que tienen ERC por las alteraciones de la hemostasia que padecen. En un metaanálisis reciente que reune a mas de 20.000 pacientes con ERC, de los que un tercio tiene ND y entre los que incluyen 6 ensayos (2.990 enfermos) especificos de ND, se demuestra que la evidencia para el tratamiento antiagregante es escasa y de baja calidad. Los inhibidores de la glucoproteina IIb/IIIa o el clopidogrel no tienen efecto sobre la mortalidad, el infarto o la revascularizacion coronaria, y pueden incrementar el riesgo de sangrado. Los agentes antiagregantes reducen el infarto, aunque tienen efectos inciertos sobre el ictus y tambien pueden incrementar el riesgo de sangrado, concluyendo que no quedan claros los efectos de los antiagregantes entre los pacientes con ERC [48].

Objetivos de antiagregación

El único nivel de evidencia A para las recomendaciones de este apartado se refiere, en las guías, a la utilización de la aspirina como estrategia de prevención secundaria en pacientes con diabetes e historia de enfermedad NCV (A) [2]. Otras recomendaciones incluyen el tratamiento con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia preventiva primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con alto riesgo NCV (riesgo a 10 años > 10%), que incluye la mayoría de los varones > 50 años o mujeres > 60 años que presentan al menos un factor de riesgo principal adicional (antecedentes familiares de enfermedad CV, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria) (C) (ADA). Respecto a recomendaciones anteriores, han cambiado aspectos importantes. La edad ya no es un requisito suficiente para antiagregar a los diabéticos en prevención primaria, sino que es necesario tener otros factores de riesgo NCV. Además, antes se consideraba para > 40 años, tanto varones como mujeres. Se cuantifica el riesgo CV, y previamente solo se enumeraban los factores de riesgo CV. La recomendación actual es de un nivel de evidencia C, mientras que en el año 2007 comenzó siendo A, reconociendo explícitamente que la eficacia de la aspirina en la prevención primaria en sujetos de bajo riesgo, como los varones < 50 años o las mujeres < 60 años sin otros factores de riesgo principales, no se ha demostrado suficientemente (C) (ADA).

En el documento conjunto de la ADA-AHA-ACCF de 2010, este grupo asume parte de los posicionamientos de la ADA y recomienda dosis bajas de aspirina (75 mg/d-162 mg/d) para adultos con DM2 en prevención primaria pero con elevado riesgo CV basado en la edad (varones > 50 años y mujeres > 60 años), y la presencia de, al menos, uno de los siguientes factores de riesgo CV: tabaquismo, dislipemia, HTA, historia familiar de enfermedad CV precoz o albuminuria (B, C). No recomiendan aspirina en diabéticos de alto riesgo pero con riesgo de sangrado ni en diabéticos de bajo riesgo [49].

En 2008, el NICE recomienda antiagregar con 75 mg/día de ácido acetilsalicílico a los pacientes diabéticos con 50 o más años y que mantengan su presión arterial por debajo de 145/90 mmHg, así como en menores de 50 años con factores de riesgo CV (síndrome metabólico, historia de enfermedad CV precoz, tabaquismo, HTA, microalbuminuria) [50].

Por otro lado y desde una perspectiva de prevención primaria, se ha publicado recientemente el efecto de dosis bajas de aspirina (< 300 mg) sobre la incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales e intracraneales en una cohorte de más de 186.000 pacientes, seguidos durante una media de casi seis años. Esta incidencia fue de 5,58 por 1.000 personas-año para los que consumieron aspirina, frente a 3,60 por 1.000 personas-año para los que no la tomaron, con una proporción de la tasa de incidencia (IRR) de 1,55 (IC 95%: 1,48- 1,63). El uso de aspirina se asoció con un mayor riesgo de sangrado en la mayoría de los subgrupos investigados, excepto en los individuos con DM (IRR: 1,09; IC 95%: 0,97-1,22), independientemente de que esta se asociara a un mayor riesgo de sufrir episodios hemorrágicos mayores (IRR: 1,36; IC 95%: 1,28-1,44). Se concluye que, en la cohorte de base poblacional, el uso de aspirina se asoció con un incremento en el riesgo de episodios hemorrágicos gastrointestinales y cerebrales. Los pacientes con DM tienen un alto riesgo de sangrado que no se asoció con el consumo de aspirina [51].

En definitiva, actualmente no existe evidencia clínica suficiente para aconsejar la utilización de antiagregación en todos los pacientes diabéticos. El nivel de riesgo CV de cada diabético determinará la utilidad de antiagregar. Dicho nivel estará condicionado por la presencia y el adecuado control de otros factores de riesgo, el género y el efecto de otros tratamientos.

Conclusiones

Sólo desde una perspectiva integral se puede tener éxito en la reducción del riesgo NCV en el abordaje del paciente diabético con nefropatía. En este contexto, las guías de actuación son herramientas que facilitan este acercamiento, favoreciendo el uso adecuado de los recursos disponibles con objetivos claros. El correcto tratamiento del paciente con ND incluye no sólo los diferentes apartados descritos, sino algunos objetivos más (obesidad, tabaquismo, etc.) que ayudarán a confeccionar este manejo integral (Tabla 3). La posible disparidad entre las recomendaciones de las guías no es más que la falta de evidencia suficiente para conseguir un criterio unánime. Aun así, ofrecerán la mejor evidencia disponible.

TABLAS

	Ray, et al. ¹⁷ 2009	Turnbull, et al. ¹⁸ 2009	Kelly, et al. ¹⁹ 2009
Número de pacientes	33.040	27.049	27.802
Estudios incluidos	<ul style="list-style-type: none"> • ACCORD • ADVANCE • PROactive • UKPDS • VADT 	<ul style="list-style-type: none"> • ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT 	<ul style="list-style-type: none"> • ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT
Resultados principales	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 17% IM no fatal • ↓ 15% CI • Sin efectos en accidentes cerebrovasculares • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 9% eventos CV mayores • ↓ 15% IM no fatal • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 10% resultan en accidente CV importante • ↓ 16% IM no fatal • ↓ 11% CI • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas
Efectos no deseados (intensivo frente a convencional)	<ul style="list-style-type: none"> • Más hipoglucemia (38,1% frente a 28,6%) • Más hipoglucemia grave (2,3% frente a 1,2%) • Mayor ganancia de peso (+2,5 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Más hipoglucemias graves (2,48 veces) 	<ul style="list-style-type: none"> • Más hipoglucemias graves (2,03 veces)

ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; IM: infarto de miocardio; PROactive: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Tabla 1. Metaanálisis sobre los beneficios del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2

Objetivos de control glucémico

- **HbA_{1c} < 7,0%** (medias GP ≈150-160 mg/dl) (B)
 - Preprandial GP < 130 mg/dl (7,2 mmol/l)
 - Posprandial GP < 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- **Individualización:**
 - Objetivo estricto (6,0-6,5%): jóvenes, DM de corta duración, mayor expectativa de vida, sin enfermedad cardiovascular (C)
 - Objetivo relajado (7,5-8,0%+): mayores, complicaciones macro o microvasculares, larga duración, corta expectativa de vida, hipoglucemias graves, comorbilidad (B)
- **Evitar hipoglucemias**

DM: diabetes mellitus; GP: glucosa plasmática; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.
Adaptado de Inzucchi et al.²⁸.

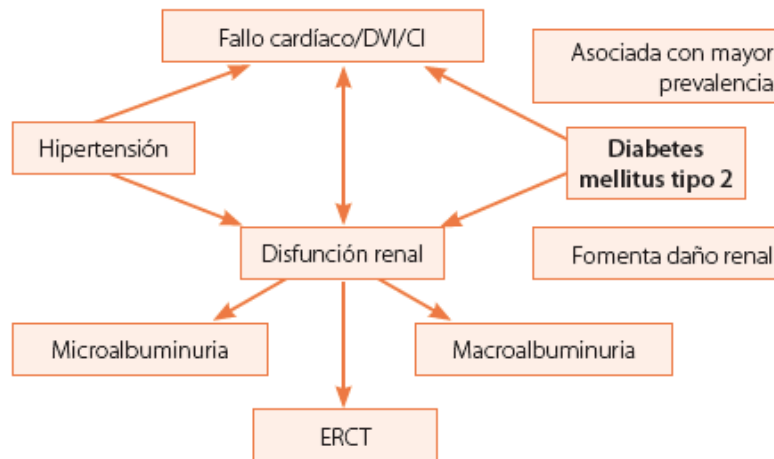
Tabla 2. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes: manejo de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Tabla 3: Objetivos del tratamiento dependiendo de las guías

	HbA _{1c} (%)	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia posprandial (mg/dl)	Presión arterial (mmHg)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
ADA ² 2012	< 7	70-130	< 180	<130/80	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	< 150
NICE ³ 2011	< 6,5	< 126	< 153	<140/80	2,0 mmol/l ≈ 78 mg/dl	—	2,3-4,5 mmol/l 90-170 mg/dl
IDF ³³ 2005	< 6,5	< 110	< 145	<130/80	< 95	> 39	< 200
redGDPS ⁵⁴ 2011	< 7	70-130	< 180	<140/80	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	—
AAACE ⁵⁵ 2011	< 7	< 110	< 140	<130/80	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	< 200

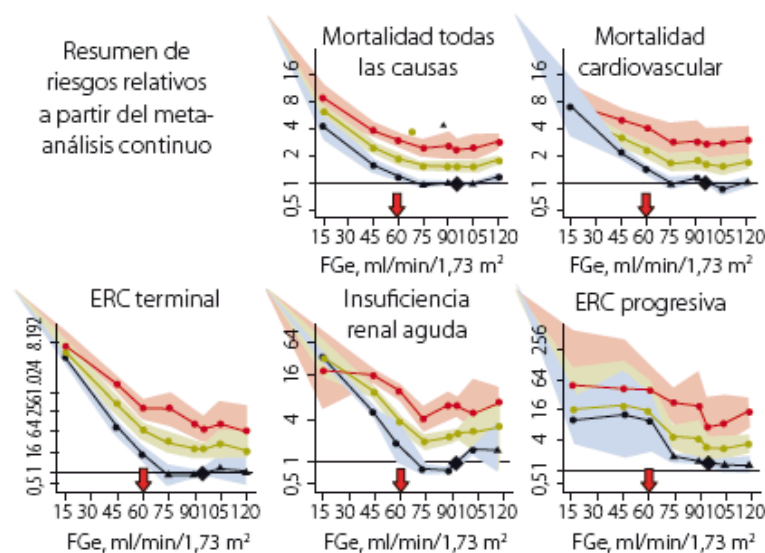
ADA: American Diabetes Association; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; IDF: International Diabetes Federation; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; AAACE: American Association of Clinical Endocrinologists; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; ECV: enfermedad cardiovascular.

Tabla 3.



CI: cardiopatía isquémica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; DVI: disfunción ventricular izquierda.
Afgahi et al.⁷

Figura 1. Riesgos nefrocardiovasculares liderados por la diabetes mellitus tipo 2



La mortalidad es reportada para cohortes de población general valorando la albuminuria como cociente albúmina creatinina (CAC). Los eventos renales también se reportan para cohortes de población general valorando la albuminuria como CAC o tira reactiva. El FGe (filtrado glomerular estimado) se expresa como variable continua. Las tres líneas representan CAC < 30, CAC = 30-299 y CAC ≥ 300 mg/g o tira reactiva negativa, 1 + positiva, ≥ 2 + positiva. Cada punto representa el conjunto de riesgo relativo de un metaanálisis. Los círculos indican la significación estadística comparada con el valor de referencia ($p < 0,05$); los triángulos indican falta de significación estadística. Las flechas rojas indican el umbral de FGe = 60 ml/min/1,73 m².
ERC: enfermedad renal crónica.
Levey et al.¹⁰

Figura 2. Resumen del metaanálisis continuo para las cohortes poblacionales con cociente albúmina/creatinina y filtrado glomerular estimado

Estudio	Microvascular		ECV		Mortalidad	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT/EDIC	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

□ Ensayo inicial

■ Seguimiento a largo plazo

* En diabetes tipo 1.

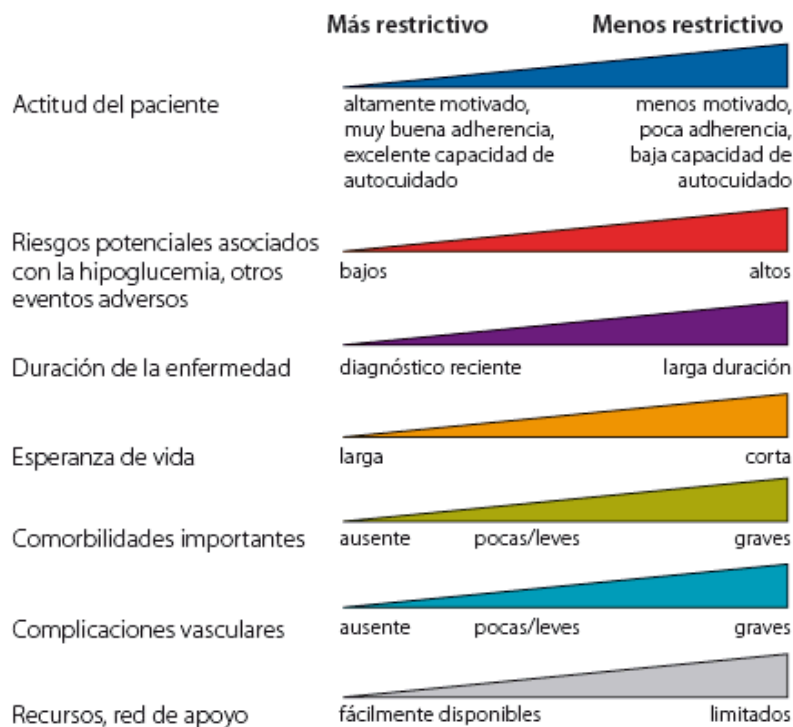
ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; DCCT/EDIC: Diabetes Control and Complications Trial/Diabetic Complications Consortium; ECV: enfermedad cardiovascular; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854. - Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577. - DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329:977.

- Nathan DM, et al. N Engl J Med 2005;353:2643. - Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008;358:2545. - Patel A, et al. N Engl J Med 2008;358:2560. - Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;360:129.

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009.

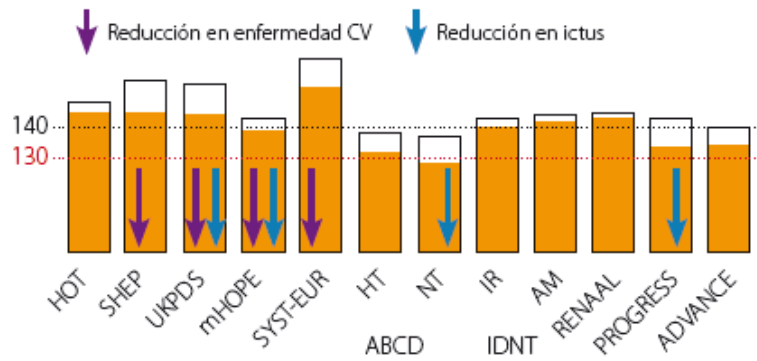
Figura 3. Impacto del tratamiento antidiabético intensivo. Resumen de los mayores ensayos clínicos



Descripción de los elementos de decisión utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos de glucemia. Hacia la izquierda serán más estrictos para disminuir la hemoglobina glucosilada, mientras que hacia la derecha lo serán menos. Siempre que sea posible, esta decisión se tomará conjuntamente con el paciente.

Adaptado de Ismail-Beigi et al.²⁷.

Figura 4. Aproximación al manejo de la hiperglucemia



ABCD: The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (HT: hypertensives, NT: normotensives); ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; HOT: Hypertension Optimal treatment Study; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IR: irbesartan, AM: amlodipine); mHOPE: Micro Heart Outcomes Prevention Evaluation study; PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RENAAL: Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan; SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR: Systolic-Hypertension in Europe; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study. Zanchetti et al.³³.

Figura 5. Presión arterial sistólica alcanzada y reducción de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos de pacientes con diabetes mellitus

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421. [\[Pubmed\]](#)
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11-63. [\[Pubmed\]](#)
3. Ascaso JF, Aguillo E, Araujo D, Becerra A, Calvo F, Carmena R, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol* 2009;25:449-54.
4. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26(3):688-96. [\[Pubmed\]](#)
5. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in Southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33(9):2004-9. [\[Pubmed\]](#)
6. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88:1254-64. [\[Pubmed\]](#)
7. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Hadimeri H, et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes--the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:123643.
8. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*

2008;52:1527-39. [\[Pubmed\]](#)

9. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis* 2011;218:13-8. [\[Pubmed\]](#)

10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28. [\[Pubmed\]](#)

11. Bakris GL. Recognition, pathogenesis and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011;86:444-56. [\[Pubmed\]](#)

12. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):75-83. [\[Pubmed\]](#)

13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91. [\[Pubmed\]](#)

14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12. [\[Pubmed\]](#)

15. 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;352:837-53. [\[Pubmed\]](#)

16. 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;359:1577-89. [\[Pubmed\]](#)

17. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72. [\[Pubmed\]](#)

18. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98. [\[Pubmed\]](#)

19. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403. [\[Pubmed\]](#)

20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8. [\[Pubmed\]](#)

21. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21. [\[Pubmed\]](#)

22. Shaw JE, Hodge AM, Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycemic confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4. [\[Pubmed\]](#)

23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20. [\[Pubmed\]](#)

24. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S86-9. [\[Pubmed\]](#)

25. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of Intensive Glucose Control in Development of Renal End Points in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172(10):761-9. [\[Pubmed\]](#)

26. International Diabetes Federation (IDF). Global Diabetes Plan 2011-2021. 2011. Disponible en:

http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf [Pubmed]

27. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9. [Pubmed]

28. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. [Pubmed]

29. Weycker D, Nichols GA, O'Keeffe-Rosetti M, Edelsberg J, Khan ZM, Kaura S, Oster G. Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20:599-607. [Pubmed]

30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeld D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62. [Pubmed]

31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13. [Pubmed]

32. Patel A, McMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al.; for ADVANCE Collaborative Group. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40. [Pubmed]

33. Zanchetti A, Grassi G, Mancia, G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-43.

34. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. [Pubmed]

35. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8. [Pubmed]

36. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor Bc, Bakris GL, et al.; for the AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29. [Pubmed]

37. Shields, J Maxwell AP. Managing diabetic nephropathy. *Clin Med* 2010;10:500-4. [Pubmed]

38. Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, Marwick TH, Sharman JE. Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:557-62. [Pubmed]

39. Glandt M, Bloomgarden T. Hypertension in diabetes: treatment considerations. *J Clin Hypertens* 2011;13:314-8. [Pubmed]

40. Hermida RC, Mojon A, Ayala DE, Fernandez, JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. The MAPEC Study. *Chronobiol Int* 2010;27(8):1629-51. [Pubmed]

41. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2012 May 3. [Epub ahead of print] [Pubmed]

42. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J* 2005;150:859-70. [Pubmed]

43. Baigent C, Keech A, Karney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78. [\[Pubmed\]](#)
44. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92. [\[Pubmed\]](#)
45. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74. [\[Pubmed\]](#)
46. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;171:135-42. [\[Pubmed\]](#)
47. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabet Med* 1991;8:322-9. [\[Pubmed\]](#)
48. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig C, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2012;156:445-59. [\[Pubmed\]](#)
49. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121(24):2694-701. [\[Pubmed\]](#)
50. NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence. May 2008. [\[Pubmed\]](#)
51. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, et al. Association of aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes. *JAMA* 2012;307(21):2286-94.
52. Type 2 Diabetes Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>. [\[Pubmed\]](#)
53. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. [\[Pubmed\]](#)
54. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud. Disponible en: <http://www.redgdps.org/index.php?idseccion=174>.
55. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 2:1-53. [\[Pubmed\]](#)