



COMPRENSIÓN Y MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

José Roberto Zurita Guevara
Instituto Superior Tecnológico Consulting Group Ecuador-Esculapio
r.zurita@istcge.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0009-1120-8900>.

Ramón Edecio Pineda Varela
Instituto Superior Tecnológico Consulting Group Ecuador-Esculapio
r.pineda@istcge.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-1655-0229>

Juan Pablo Morales
Instituto Superior Tecnológico Consulting Group Ecuador-Esculapio
jp.morales@istcge.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8447-098X>

Teresa Antonia Solís Loor
Instituto Superior Tecnológico Consulting Group Ecuador-Esculapio
t.solis@istcge.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0006-8239-1114>

Autor para correspondencia: quijije-yeleyni5873@unesum.edu.ec

Recibido: 17/08/2024

Aceptado: 15/09/2024

Publicado: 22/09/2024

Resumen

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 ha ido en aumento en los últimos años y es una carga de morbilidad significativa. El objetivo de la presente investigación fue realizar una revisión bibliográfica sobre la diabetes mellitus, desde la epidemiología de la enfermedad hasta las estrategias de tratamiento y manejo. Se revisaron bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, con artículos publicados desde 2019 hasta 2024 y se utilizaron como estrategia de búsqueda términos MeSH: Medical Subject Headings. A su vez, como criterios de inclusión se

estudiaron y analizaron estudios originales, guías prácticas clínicas y resultados de proyectos publicados en inglés y español. De acuerdo con los datos recopilados, la diabetes mellitus es un fenómeno con prevalencia global y pronósticos de aumento del 46 % en 2045. La investigación realizada permitió identificar referencias teóricas y conceptuales que sustentan la diabetes mellitus, su fisiopatología, manejo y prevención. Se demostró el enfoque integral de las terapias actuales, que incluye el control glucémico, el cambio de estilo de vida y la prevención de la morbilidad y

permiten enfrentar los factores de riesgo a los que se expone desde una personalización de la intervención. Las tecnologías novedosas como la monitorización continua del nivel de

glucosa y las terapias basadas en incretinas, muestran resultados positivos en el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus, Manejo, Epidemiología, fisiopatología*

UNDERSTANDING AND MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia and affects millions of people worldwide. The prevalence of type 1 and 2 DM has been increasing in recent years and is a significant morbidity burden. The objective of this research was to carry out a bibliographic review on diabetes mellitus, from the epidemiology of the disease to treatment and management strategies. Using databases such as PubMed, Scopus and Web of Science, with articles published from 2019 to 2024. According to the data collected, diabetes mellitus is a phenomenon with global prevalence and forecasts of an increase of 46% in 2045. The research carried out allowed us to identify

theoretical and conceptual references that support diabetes mellitus, its pathophysiology, management and prevention. The comprehensive approach of current therapies was demonstrated, which includes glycemic control, lifestyle change and prevention of morbidity and allows facing the risk factors to which one is exposed through a personalization of the intervention. Novel technologies such as continuous glucose level monitoring and incretin-based therapies show positive results in the treatment of the disease.

Keywords: Diabetes Mellitus, Management, Epidemiology, pathophysiology.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a

defectos en la secreción o acción de la insulina. Es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo, con un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad global. Datos



de la Federación Internacional de Diabetes muestran que para el año 2045 más de 783 millones de personas padecerán la enfermedad, lo que marca un aumento significativo en relación a los 537 millones registrados en 2021. (IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, 2019) y (Sun. et al., (2022)

Según la American Diabetes Association (2023), existen dos clasificaciones de la diabetes mellitus, diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2), donde se muestra que la segunda tiene una representatividad del 90 % con respecto a todas las personas afectadas con esta enfermedad.

Entre las características que identifican a cada tipología se encuentran, la resistencia a la insulina y el descenso progresivo de la función de las células β pancreáticas en la DM2, entre tanto la DM1 es consecuencia de la pérdida autoinmune de estas células. Todo ello contribuye a que se presenten dificultades micro y macro vasculares que inciden negativamente en la calidad de vida de las personas, provocando incrementos en la mortalidad de los pacientes (Galicía. et al., 2020).

En este sentido, investigaciones recientes plantean que para desarrollar la diabetes mellitus existen factores de riesgos referentes a la

predisposición genética y la obesidad; los que, interactuando con actitudes personales y sociales como una dieta poco saludable y el sedentarismo, juegan un rol determinante en la etiología de la enfermedad.

Las estadísticas con respecto al creciente aumento de personas a nivel mundial que viven con la diabetes mellitus, se convierten cada día en una preocupación mayor para la población, las organizaciones de salud y los tomadores de decisiones. Si se tiene en cuenta que para el año 2025 se estima que el número de personas que viven con la enfermedad aumentará en un 41% en países desarrollados y en un 170% en países en desarrollo, con respecto a los valores actuales. Datos alarmantes, sobre todo cuando se analiza la incidencia de factores sociales en la presencia de la enfermedad (Domínguez. 2013).

Por otra parte, es alarmante el incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus en zonas urbanas de países desarrollados, acarreado esto por el cambio sustantivo en los estilos de vida urbana, donde emergen nuevos factores de riesgo.

Una investigación de Bigna et al. (2021) en 22 países encontró que la prevalencia aumentó entre 1980 y 2014



en 1.4%, con un promedio anual de 1.09%.

Es por ello, que para atender la enfermedad es imprescindible la visión integral y multidisciplinaria que fomente la transformación educativa del paciente, permita la intervención farmacológica y promueva cambios en sus estilos de vida. Lo que corrobora la conexión que existe entre tratamiento y autocontrol para el manejo eficiente de la enfermedad en el largo plazo.

La terapia farmacológica, ha presentado en los últimos años progresos que han expandido las opciones de tratamiento, ya que introducen agentes novedosos como los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT2, confirmando resultados positivos más allá del control glucémico, en cuanto a la protección cardiovascular y renal (Giugliano et al., 2019).

Es necesario destacar, que la diabetes mellitus no influye en todos los grupos poblacionales de la misma forma; ya que el riesgo de desarrollar la enfermedad pasa también por brechas de equidad social como acceso a los servicios de salud, educación, ingresos económicos, raza, etnia y género. Las limitaciones de las personas de bajos ingresos y/o grupos vulnerables para acceder a los servicios médicos

generan mayores riesgos de enfrentar la enfermedad y sus complicaciones, a partir de las debilidades que se presentan en la calidad de los servicios que reciben.

Autores como Tabák. & Wittmann. (2021) plantean la relevancia de intervenciones comunitarias y programas integrales de salud para identificar los grupos de riesgo, valorando para ello, el papel crucial del diagnóstico y la prevención para reducir la presencia de la diabetes mellitus en la actualidad.

Todo lo anterior demuestra que existen brechas significativas en cuanto al conocimiento y manejo de la diabetes mellitus. Es por ello, que la presente investigación plantea como objetivo general realizar una revisión exhaustiva de la literatura actual sobre la diabetes mellitus, abarcando aspectos desde la epidemiología hasta las estrategias de tratamiento y manejo.

Para ello, se hace necesario sustentar el desarrollo de la investigación en los objetivos específicos siguientes:

- Examinar la epidemiología global y regional de la diabetes mellitus.



- Analizar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
- Describir las complicaciones agudas y crónicas asociadas con la diabetes mellitus.
- Revisar las estrategias actuales de diagnóstico, tratamiento y manejo de la diabetes mellitus.
- Discutir los avances recientes y las futuras direcciones en la investigación y el tratamiento de la diabetes mellitus.

Tabla1. Criterios de inclusión y exclusión para el desarrollo de la revisión bibliográfica

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios originales	Estudios realizados posteriores a los últimos cinco años
Guías prácticas clínicas	Estudios centrados en tipos específicos de diabetes
Resultados de proyectos publicados en inglés y español	Artículos de reportes de casos
Incluyendo materiales relevantes en cuanto a calidad y temática a fines con el objeto de investigación	Investigaciones en animales Experiencias no generalizables

Materiales y métodos

La investigación realizada se sustentó en la recopilación de literatura de bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, las que permitieron determinar estudios relevantes sobre diabetes mellitus publicados entre 2019 y 2024.

Para ello, se utilizaron como estrategia de búsqueda términos como MeSH: Medical Subject Headings, que permitió trabajar con un lenguaje controlado de términos biomédicos; además, se utilizaron palabras claves relacionadas con el objeto de investigación.

La revisión bibliográfica que se presenta, sustenta su propuesta metodológica a partir de la calidad de la bibliografía seleccionada y revisada, priorizando investigaciones que aportan conocimientos novedosos o establecen diálogos interesantes con otros autores, desde la constatación de datos y resultados científicos.



Teniendo en cuenta la diversidad de estudios seleccionados para la investigación desde los criterios de diseño, población y resultados, se efectuó una síntesis y análisis de la bibliografía a partir de la comparación, semejanzas, deferencias e identificación de tendencias.

Resultados y discusión

Epidemiología de la Diabetes Mellitus

Prevalencia global y regional y Factores de riesgo y grupos de población afectados

En las últimas décadas la diabetes mellitus ha presentado una mayor prevalencia, convirtiéndose en una pandemia mundial; afirmación que confirma la Federación Internacional de Diabetes (IDF), ya que sustenta que en el 2021 aproximadamente 537 millones de adultos (20-79 años) convivían con la enfermedad, representando el 10,5% de la población mundial. A su vez, las proyecciones de dicha entidad indican que para el 2030 el número de personas enfermas ascenderá a 643 millones (11,3%) y para el 2045 si no se adoptan medidas de prevención y control el número de personas representará el 12,2% de la población global. (Sun, H. et al., 2022)

En el escenario mundial, es significativo como la prevalencia de la DM es diversa

en cuanto a regiones y nivel de desarrollo económico de la región. En ese punto, se desatacan regiones como Medio Oriente y Norte de África con una prevalencia del 16,2%, siguiendo en este orden el Pacífico Occidental con 11,9% y el Sudeste Asiático con 11,3%. Destacándose que el 80% aproximadamente de personas que padecen la enfermedad viven regiones en desarrollo con bajos ingresos. (Khan. et al., 2020)

La presencia de la enfermedad en el plano internacional varía según las tipologías, ya que los pacientes que padecen de la diabetes mellitus tipo 2 representan entre el 90-95% de todos los casos de diabetes. De igual forma, los pacientes de DM1 se han incrementado, lo que a un ritmo menor. Con esta tipología otro dato preocupante es que la incidencia en niños



y adolescentes ha crecido en un 3% anualmente. (Patterson. et al., 2019)

Según Sun, H. et al, (2022) un porcentaje elevado de casos de diabetes permanece sin diagnosticar, mayormente en contextos de bajos ingresos, estimándose que alrededor del 44.7% de los adultos con diabetes (240 millones) no tiene diagnóstico, lo que se convierte en un reto para los sistemas de salud internacionales, regionales y nacionales.

Los factores de riesgo para el desarrollo de DM2 son múltiples e interactúan de manera compleja. La obesidad y el sobrepeso son los factores de riesgo más importantes, ya entre el 80-85% de las personas con DM2 tienen sobrepeso u obesidad.

A su vez, se destaca un aumento de 5 unidades en el índice de masa corporal (IMC) asociado con un incremento del 55% en el riesgo de desarrollar DM2. (Vázquez et al., 2021)

Un estudio prospectivo de cohortes que incluyó a más de 400,000 participantes encontró que el riesgo de desarrollar DM2 era un 28% menor en individuos físicamente activos en comparación con aquellos sedentarios, incluso después de ajustar por IMC y otros factores de confusión (Aune et al., 2020).

La dieta también juega un papel crucial, con dietas ricas en grasas saturadas,

azúcares refinados y bajas en fibra asociadas a un mayor riesgo de DM2. De igual manera, la inactividad física tiene un peso fundamental para desarrollar la enfermedad.

Un estudio de asociación de genoma completo realizado por Mahajan. et al., (2022) identificó más de 400 variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de DM2, exponiendo aproximadamente el 20% de la heredabilidad de la enfermedad. De este modo, se corrobora el juicio de que tanto los factores genéticos como los étnicos influyen en el riesgo de padecer la enfermedad.

Otro factor de riesgo trascendental para desarrollar la enfermedad es la edad, ya que después de 45 años se incrementa la prevalencia de la DM2. A pesar, que en las últimas décadas se ha presentado una mayor incidencia en niños y adolescentes; ocasionado en su gran mayoría por los elevados números de obesidad infantil. Ejemplo de ello, es un análisis realizado en Estados Unidos, que evidenció que la prevalencia de la DM2 en jóvenes aumentó en 4.8% entre 2002 y 2015. (Mayer-Davis. et al., 2021)

Otros factores de riesgo importantes están relacionados con el síndrome metabólico, la hipertensión, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y ciertos medicamentos como los glucocorticoides. (Vounzoulaki et al., 2020)



Fisiopatología

Mecanismos subyacentes a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y Mecanismos subyacentes a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Otros tipos de diabetes mellitus

La determinación de auto-anticuerpos heterogéneos en sujetos asintomáticos se relaciona con un riesgo elevado de progresión a DM1 clínica, es por ello que se ha identificado esta fase preclínica a partir de la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de las células B, como la insulina, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) y la tirosina fosfatasa IA-2. (Herold et al., 2020)

Autores como Pociot & Lernmark (2021) plantean que la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se identifica por la destrucción selectiva de las células B pancreáticas que producen insulina. Por su parte, Herold. et al. (2020) coincide afirmando que este proceso destructivo de las células B es progresivo y puede iniciar varios años antes de diagnosticarse la enfermedad.

Otro elemento con el que concuerdan varios autores como Pociot & Lernmark (2021) y Hyöty et al. (2023) es que los factores ambientales influyen con mayor presencia en sujetos genéticamente susceptibles siendo mediado principalmente por linfocitos T autorreactivos. Este criterio, es argumentado a partir de la inclusión de

infecciones virales (especialmente enterovirus), cambios en el microbiota intestinal, deficiencia de vitamina D y exposición temprana a proteínas de la leche de vaca. La infección por enterovirus durante el embarazo tiene el riesgo de desarrollar la DM1 en el bebé. (Hyöty et al., 2023)

Investigaciones actuales han resaltado el rol del estrés del retículo endoplásmico y la inflamación en la patogénesis de la DM1. El estrés del retículo endoplásmico en las células B puede acarrear a la presentación anormal de antígenos y el inicio de la respuesta autoinmune. Así mismo, se indica que las citocinas proinflamatorias, como el interferón- γ y la interleucina-1 β , contribuyen a la disfunción y muerte de las células B. (Eizirik et al., 2020)

Por su parte, Battaglia et al. (2022) centran su investigación en entender la diversidad de la DM1 y en establecer biomarcadores que predigan el avance de la enfermedad. Para ello, se han formulado diversos de endotipos DM1 fundamentados en la edad de inicio, la velocidad de progresión y los perfiles de auto-anticuerpos. Dichos aportes científicos conducen a la construcción de estrategias de prevención y tratamiento que respondan mejor a las particularidades de la enfermedad.

La combinación de resistencia a la insulina junto a la disfunción progresiva



de las células B pancreáticas son elementos que determinan el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Esta resistencia a la insulina se genera primeramente en tejidos periféricos como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo; por lo que en respuesta las células B incrementan la producción de insulina para conservar la normoglucemia, lo que conduce a un estado de hiperinsulinemia compensatoria. (Stumvoll et al., 2022)

Un estudio utilizando espectroscopía de resonancia magnética encontró que la acumulación de lípidos intrahepáticos se correlaciona fuertemente con la resistencia a la insulina, incluso en individuos no obesos. Lo que demuestra, que este fenómeno de la lipotoxicidad se caracteriza por la acumulación ectópica de lípidos en tejidos no adiposos, como el músculo y el hígado y desempeña un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina. De esta forma, interfiere con la señalización de la insulina y promueve la inflamación crónica de bajo grado. (Samuel & Shulman, 2021)

En consecuencia, la aceleración crónica de la respuesta al estrés del retículo endoplásmico conduce a la apoptosis de las células B y a la reducción de la masa de células B funcionales. Por lo que, la disfunción de las células B es progresiva en la DM2 y tiene relación con diversos factores, incluyendo la glucotoxicidad,

lipotoxicidad, estrés oxidativo y deposición de amiloide. (Halban et al., 2023)

La inflamación crónica de bajo grado es un componente clave en la patogénesis de la DM2. El tejido adiposo disfuncional en la obesidad, secreta adipocinas proinflamatorias y citocinas que contribuyen a la resistencia a la insulina sistémica. De igual manera, se reconocen nuevas adipocinas y se esclarecen sus mecanismos de acción. Particularmente, se ha confirmado que la adiponectina, una adipocina antiinflamatoria, fomenta la sensibilidad a la insulina y tiene efectos cardioprotectores (Luo & Liu, 2023).

En resumen, autores como Mahajan et al. (2022) coinciden con estos planteamientos anteriores expresando que “factores epigenéticos, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, pueden modular la expresión génica en respuesta a factores ambientales y contribuir al desarrollo de la DM2” (p.2). Lo que permite a los autores de esta investigación coincidir en esa expresión, sosteniendo que todos estos avances en la genética y epigenética aportan novedosas perspectivas sobre la patogénesis de la DM2.

Dentro de las tipologías de diabetes que más se reconocen por la investigación médica y la población en general, está la diabetes mellitus gestacional (DMG), la que se presenta o se desarrolla por

primera vez durante el período del embarazo. Esta tipología de diabetes afecta entre el 7 al 10% de las mujeres embarazadas a nivel global, comportándose indistintamente según las poblaciones. Demostrando todo ello, que los mecanismos subyacentes contienen una considerable resistencia a la insulina inducida por hormonas placentarias y una inadecuada compensación de las células B.

Además, un metaanálisis reciente encontró que el riesgo relativo de desarrollar DM2 después de la diabetes gestacional era de 7.43 (IC 95%: 5.61-9.83) (Zhang et al., 2023). Por lo que se afirma que las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar DM2 más adelante en la vida.

Otra tipología de diabetes es la monogénica (MODY), causada por mutaciones en genes individuales que afectan la función de las células B y reconocida por su inicio en la madurez juvenil. Dentro de ella, se han identificado 14 subtipos, cada uno asociado con un gen específico. A partir de los avances en las investigaciones médicas se han generado nuevas técnicas de secuenciación que contribuyen en gran medida con el diagnóstico de estos tipos menos conocidos de diabetes, contribuyendo a la personalización del

manejo de la enfermedad (Hattersley y Patel, 2022).

La diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) es otra forma de diabetes autoinmune que se presenta en adultos y comparte características tanto de la DM1 como de la DM2.

Los pacientes con LADA generalmente presentan un inicio más gradual de los síntomas en comparación con la DM1 clásica y pueden no requerir insulina inicialmente. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, especialmente contra GAD65. La prevalencia de la LADA puede representar hasta el 10% de los casos inicialmente diagnosticados como DM2. (Buzzetti et al., 2020)

Por otra parte, autores como Stamatouli et al. (2021) resaltan que de los pacientes que reciben tratamientos para el cáncer con inhibidores de punto de control inmunitario desarrollan en un 40% algún grado de disfunción del metabolismo de la glucosa. Por lo que, la diabetes secundaria puede presentarse de diversas condiciones médicas o tratamientos que afectan la acción o producción de insulina.

Las más comunes, en este sentido son enfermedades del páncreas (como pancreatitis crónica o fibrosis quística), endocrinopatías (como el síndrome de



Cushing o la acromegalia), y el uso de ciertos medicamentos (como glucocorticoides o inhibidores de puntos de control inmunitario). (Stamatouli et al., 2021)

Los estudios actuales en este campo revelan nuevas formas de clasificar la diabetes más allá de las categorías tradicionales. Ejemplo de ello, es un estudio escandinavo que propuso una nueva clasificación de la diabetes en adultos basada en seis variables clínicas, identificando cinco subgrupos distintos con diferentes riesgos de complicaciones y respuestas al tratamiento. Este enfoque de medicina de precisión podría conducir a estrategias de manejo más personalizadas en el futuro. (Ahlqvist. et al., 2021)

Diagnóstico y Evaluación

Criterios diagnósticos actuales y Métodos de evaluación y pruebas diagnósticas más utilizadas.

Los criterios diagnósticos actuales para la diabetes mellitus se basan principalmente en los niveles de glucosa en sangre y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el diagnóstico puede establecerse mediante una glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, una glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, una HbA1c $\geq 6.5\%$, o una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL

en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia. (American Diabetes Association, 2022).

Para determinar los niveles de glucosa a largo plazo se destaca la prueba de HbA1c como una herramienta diagnóstica de mayor número de utilización por los diferentes grupos poblacionales, a partir de su conveniencia y capacidad para reflejar valores reales. Aunque se destacan sus limitaciones de uso en individuos con anemia o hemoglobinopatías. Es por ello, que se hace necesario resaltar la importancia de utilizar múltiples criterios diagnósticos para mejorar la precisión y reducir los falsos negativos. (Saeedi et al. 2019)

El proceso de evaluación de un paciente con diabetes incluye un diagnóstico clínico exhaustivo que contenga examen físico, pruebas de laboratorio e historia clínica completa. Para ello, es necesario realizar exámenes de medición de la presión arterial, índice de masa corporal, perfil lipídico, función renal y pruebas de función hepática, los que van a marcar las pautas en el tratamiento del paciente. A su vez, se deben realizar evaluaciones de complicaciones microvasculares, como el examen de fondo de ojo y la prueba de microalbuminuria. (Gregg. et al., 2019)

Así mismo, una investigación realizada por Rawshani et al. (2020) determinó la importancia de evaluar en pacientes con diabetes tipo 2 el manejo agresivo del

riesgo cardiovascular, ya que puede influir en la disminución de la mortalidad dada su asociación.

Este mismo autor anteriormente citado y otros como Beck. et al. (2021) se refieren a las herramientas de evaluación de la DM2 para guiar las decisiones en el tratamiento y el mejor autocuidado de la enfermedad. Específicamente, en el caso de Rawshani et al. (2020) destacan que el puntaje de riesgo de Framingham o el QRISK3 pueden ayudar a estratificar el riesgo, mientras que Beck et al. (2021) reveló que el uso de CGM en pacientes en diabetes tipo 2 que no usan insulina contribuye significativamente en el control glucémico y reducir la HbA1c. Asumiendo ambos autores, que las pruebas de autoevaluación de la glucosa en sangre (SMBG) y el monitoreo continuo de glucosa (CGM) son técnicas fundamentales para el manejo diario de la diabetes.

Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Complicaciones agudas (hipoglucemia, cetoacidosis) y Complicaciones crónicas (retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad cardiovascular, entre otras).

Una de las mayores importancias de la evaluación y diagnóstico de la diabetes mellitus es prevenir las complicaciones que se pueden enfrentar en el manejo de la enfermedad. En ese sentido, dentro de estas complicaciones se encuentran la

hipoglucemia y la cetoacidosis diabética (CAD). Por su parte, la hipoglucemia se caracteriza por presentar un nivel de glucosa en sangre <70 mg/dL y provoca síntomas como neuroglucogénicos y neurogénicos, pudiendo provocar convulsiones o coma, e incluso la muerte en casos severos. Los sucesos periódicos de hipoglucemia pueden desarrollar el riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo. (Danne et al., 2020).

Umpierrez & Korytkowski (2023) resaltan la trascendencia de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de la CAD para evitar complicaciones graves como hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica; así como reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. La CAD es más frecuentes en pacientes tipo 1, pero también puede afectar a pacientes tipo 2 fundamentalmente en situaciones de estrés metabólico.

De la misma forma, la diabetes mellitus se enfrenta a complicaciones crónicas como la retinopatía diabética que se caracteriza por daño microvascular progresivo en la retina y es una causa importante de ceguera en adultos. El control glucémico intensivo y el cribado regular pueden retrasar significativamente la progresión de la retinopatía. (Vujosevic et al., 2020)

La nefropatía diabética es otra complicación microvascular grave, que



puede progresar a enfermedad renal terminal. Se caracteriza inicialmente por microalbuminuria, seguida de proteinuria franca y disminución de la tasa de filtración glomerular. Por su parte, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) pueden ofrecer protección renal en pacientes con diabetes tipo 2. (Perkovic et al., 2019)

No obstante, la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes es la enfermedad cardiovascular (ECV). En ella interviene la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Para ello, se han encontrado terapias que combinan el control glucémico con la reducción del riesgo cardiovascular, como los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT2, lo que consigue disminuir considerablemente los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. (Zelniker et al., 2022)

Tratamiento y Manejo

Enfoque terapéutico para la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y Uso de medicamentos orales, insulina y otras terapias emergentes. Estrategias de control glucémico y manejo integral.

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se basa principalmente en la terapia con insulina para reemplazar la producción endógena deficiente. Los esquemas de insulino terapia intensiva, ya

sea mediante múltiples inyecciones diarias o bombas de infusión continua, buscan imitar la secreción fisiológica de insulina. A su vez, tienen el objetivo de lograr un control glucémico óptimo minimizando el riesgo de hipoglucemia. (American Diabetes Association, 2023)

Para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el tratamiento suele iniciarse con cambios en el estilo de vida y metformina como primera línea farmacológica. Si no se alcanzan los objetivos glucémicos, se añaden progresivamente otros antidiabéticos orales o inyectables según un enfoque escalonado y centrado en el paciente. La elección se basa en la eficacia, el riesgo de hipoglucemia; así como en los efectos sobre de peso, costos y las comorbilidades del paciente. (Davies et al., 2022)

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) han emergido como opciones terapéuticas preferenciales en DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo, debido a sus beneficios cardiovasculares y renales demostrados en grandes ensayos clínicos. (Zelniker. et al., 2019)

El control glucémico intensivo reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, pero debe individualizarse considerando la duración de la diabetes, la esperanza de vida, las



comorbilidades y el riesgo de hipoglucemia. Los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) varían típicamente entre <7% y <8%, siendo más estrictos en pacientes jóvenes sin complicaciones. (Riddle et al., 2021)

Por consiguiente, el manejo integral de la diabetes incluye no solo el control glucémico, sino también el abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo. Asimismo, se recomienda el cribado y tratamiento precoz de las complicaciones microvasculares mediante evaluaciones oftalmológicas, renales y de neuropatía periférica regulares. (Cosentino. et al., 2020)

Prevención y Educación

Programas de prevención primaria y secundaria y la importancia de la educación del paciente y el autocuidado.

Como se ha demostrado anteriormente en esta investigación, en el desarrollo de la diabetes mellitus influyen factores marcados por los estilos de vida, personales y sociales, que son perfectamente modificables. La prevención primaria de la DM2, parte de la modificación de esos factores de riesgo a través de intervenciones intensivas que fomenten cambios en la dieta y el aumento de la actividad física, como elementos que pueden influir significativamente en la incidencia de la

diabetes en grupos de alto riesgo. (Knowler. et al., 2019)

Por consiguiente, se hace necesario desarrollar estrategias de prevención secundaria con programas de cribado que permitan identificar a los individuos con prediabetes; ya que además, de las transformaciones en los estilos de vida, se ha confirmado que el uso de la metformina es efectivo en retrasar o prevenir la progresión a DM2 en poblaciones vulnerables a la enfermedad. (Haw et al., 2021)

Un elemento esencial en el manejo de la diabetes es la educación diabetológica, proceso continuo que inicia con el diagnóstico de la enfermedad. Es por ello, que los programas de educación en autogestión de la diabetes (DSMES por sus siglas en inglés) han permitido generar avances en el control glucémico, disminuir las complicaciones y con ello perfeccionar la calidad de vida de los pacientes. (Powers et al., 2021)

A partir de los avances tecnológicos actuales se han generado herramientas novedosas, como los sistemas de monitorización continua de glucosa y las aplicaciones móviles, que permiten monitorizar la glucosa y la adherencia al tratamiento farmacológico. Además, contribuyen a planificar las comidas, la actividad física regular y el cuidado de los pies. Todo ello, permite desempeñar con más calidad el autocuidado en el manejo



diario de la diabetes mellitus. (Fleming et al., 2020)

En correspondencia con esta afirmación anterior, Beck. et al., (2021) plantea que el éxito de los programas de diabetes radica en la participación de la familia y el apoyo social. Aspectos que se logran desde la perspectiva de colaboración con el paciente como eje en la resolución de conflictos. Por lo que, la educación necesita acomodarse a las demandas y condiciones del paciente asumiendo los aspectos psicológicos, culturales, sociales y económicos que influyen en la mejor gestión de la enfermedad.

Avances y Futuras Direcciones

Investigación en curso y avances tecnológicos en el tratamiento y manejo de la diabetes mellitus y Desafíos pendientes y áreas para futuras investigaciones

En la actualidad está emergiendo una nueva perspectiva para el tratamiento de la diabetes desde la medicina de precisión, puesto que permite la determinación de biomarcadores genéticos y moleculares específicos; favoreciendo una clasificación más detallada de los subtipos de diabetes y las estrategias terapéuticas personalizadas. Desde esta visión se proponen realizar intervenciones más específicas y eficaces en el futuro. (Ahlqvist et al., 2021)

Los avances recientes en tecnologías de monitorización continua de glucosa (MCG) han revolucionado el manejo de la diabetes. Se presentan dispositivos que permiten un control más preciso y en tiempo real de los niveles de glucosa, facilitando ajustes terapéuticos oportunos.

El uso de MCG en pacientes con diabetes tipo 1 permite una reducción significativa de la HbA1C y del tiempo en hipoglucemia. Por lo que, la integración de estos sistemas con bombas de insulina en sistemas de páncreas artificial híbrido cerrado representa uno de los desarrollos más prometedores. (Bekiari et al., 2018)

El estudio REWIND Gerstein, et al., (2019) mostró que el dulaglutide reduce significativamente los eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con diabetes tipo 2. Las terapias basadas en incretinas, como los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA), han confirmado beneficios más allá del control glucémico, incluyendo efectos cardioprotectores y nefroprotectores.

Estos hallazgos están impulsando investigaciones sobre nuevas formulaciones de acción prolongada y combinaciones con otros agentes para optimizar los resultados del tratamiento.

El manejo de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes sigue



siendo un área crítica para la investigación. Se necesitan biomarcadores más precisos para la detección temprana y la estratificación del riesgo de complicaciones. Los avances en proteómica y metabolómica están abriendo nuevas vías para la identificación de biomarcadores noveles. Se ha identificado un panel de proteínas plasmáticas que podría predecir la progresión de la nefropatía diabética con mayor precisión que los marcadores tradicionales. (Looker et al., 2015)

Herold et al. (2019) demostraron en su publicación que el tratamiento con teplizumab retrasó la progresión a diabetes tipo 1 clínica en individuos de alto riesgo. La inmunoterapia para prevenir o retrasar la diabetes tipo 1 está ganando terreno. Por lo que estos resultados abren nuevas posibilidades para intervenciones preventivas en etapas tempranas de la enfermedad.

De este modo, otros avances innovadores para el manejo de la diabetes son: las terapias celulares y la ingeniería de tejidos, los que prometen enfoques factibles para el tratamiento de la diabetes; ya que la variedad de células madre pluripotentes en células productoras de insulina funcionales están acercando la posibilidad de un reemplazo celular terapéutico. (Veres et al., 2019)

Un estudio realizado por FLAT-SUGAR, Beck et al., (2017) brindó evidencia sobre

la factibilidad de disminuir reducir la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 2, aseverando el impacto de la variabilidad glucémica en las complicaciones diabéticas y la necesidad de realizar más investigaciones al respecto que sustenten dichas afirmaciones.

Entre tanto, las investigaciones futuras deben centrarse en desentrañar los mecanismos moleculares subyacentes y desarrollar terapias dirigidas a la resistencia a la insulina, ya que sigue siendo un mecanismo patogénico fundamental en la diabetes tipo 2 que requiere mayor comprensión. (Petersen et al., 2017)

En contraposición con los avances actuales sobre el manejo de la diabetes mellitus, la prevención primaria continúa siendo un reto significativo. Por tanto, se hacen imprescindibles generar acciones más prácticas y escalables para afrontar los factores de riesgo modificables a nivel poblacional. Las investigaciones basadas en tecnología móvil se convierten en un campo innovador para generar transformaciones sociales. Las intervenciones mHealth pueden ser efectivas para la prevención de la diabetes, pero se requieren estudios a largo plazo para evaluar su impacto sostenido. (Bian et al., 2021)

Conclusiones

La diabetes mellitus se ha convertido en un padecimiento que afecta a millones de personas en el mundo, se identifica por ser una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la glucosa en sangre, pronosticándose por organizaciones mundiales de salud aumentos considerables de su prevalencia en toda la población para la próxima década.

La diabetes mellitus se presenta en las tipologías 1 y 2 a partir de las características la resistencia a la insulina y el descenso progresivo de la función de las células β pancreáticas en la DM2, entre tanto la DM1 es consecuencia de la pérdida autoinmune de estas células. A su vez, la fisiopatología de la DM es compleja y multifactorial en la cual intervienen factores como la predisposición genética, la obesidad, los estilos de

vida y las desigualdades socioeconómicas en el desarrollo; por lo que demanda un análisis integral para su prevención y manejo.

Los avances tecnológicos y de investigación médica han permitido desarrollar herramientas para fortalecer las estrategias de diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus a partir del uso de fármacos, tecnologías de monitorización continua de glucosa y enfoques de medicina personalizada. Los retos pendientes y las áreas priorizadas, generan campos de investigaciones para futuros estudios que fomentan una comprensión y manejo de la enfermedad de forma multidisciplinaria y tendiendo como centro la calidad de vida de los seres humanos.

Referencias bibliográficas

- Ahlqvist, E., E Ahlqvist, Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M. Dorkhan, A., Carlsson, A. y P Vikman (2021). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(6), 361-372.
- Aune, D., Aune, D., Norat, T., Leitzmann, M., Tonstad, S, y Vatten, L. (2020). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(9), 901-912.
- Battaglia, M., Ahmed, S., Anderson, M. S., Atkinson, M. A., Becker, D., Bingley, P. J., .. & Peakman, M. (2020). Introducing the endotype concept to address the



- challenge of disease heterogeneity in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 43(1), 5-12. <https://diabetesjournals.org/care/article/43/1/5/35967/Introducing-the-Endotype-Concept-to-Address-the>
- Beck, R. (2021). Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Not Using Insulin: The MOBILE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(22), 2262-2272.
- Beck, R., Bergenstal, R., Riddlesworth, T., Kollman, C., Li, Z., Brown, A. y Close, K. (2021). (2017). Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*, 40(6), 839-842.
- Bekiari, E., Aroda, V. R., Athanasiadou, E., Bajaj, H. S., Bakogianni, S., Bosi, E., Boughton, C. K., Buse, J. B., Chao, E. C., Chico, A., D'Alessio, D., Danne, T., de Valk, H. W., Evans, M., Grunberger, G., Heller, S. R., Kosiborod, M. N., Mathieu, C., Mauricio, D., ... Tspas, A. (2018). Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 361, k1310.
- Bian, R. R., Piatt, G. A., Sen, A., Plegue, M. A., De Michele, M. L., Hafez, D., Czuhajewski, C. M., Buis, L. R., Kaufman, N., & Richardson, C. R. (2021). The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: a meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 23(3), e19688.
- Buzzetti, R., Zampetti, S., & Maddaloni, E. (2020). Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(12), 702-716. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00429-6>.
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., ... Wheeler, D. C. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2), 255-323
- Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, J. H., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Amiel, S. A., Beck, R., Bosi, E., Buckingham, B., Cobelli, C., Dassau, E., Doyle, F. J., Heller, S., Hovorka, R., Jia, W., ... Phillip, M. (2020). Hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes: a consensus statement on diagnosis and management. *Diabetic Medicine*, 37(5), 744-757.



- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 45(11), 2753-2786.
- Domínguez, E. (2013). Desigualdades sociales y diabetes mellitus Social. *Revista Cubana de Endocrinología*;24(2):200-213 <http://scielo.sld.cu> 200.
- Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2020). Pancreatic β -cells in type 1 diabetes: stressed to death. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(6), 287-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0337-7>.
- Fleming, G. A., Petrie, J. R., Bergenstal, R. M., Holl, R. W., Peters, A. L., & Heinemann, L. (2020). Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*, 43(1), 250-260.
- Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275.
- Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesenmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., ... Zigman, M. L. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 121-130.
- Giugliano, D., Maiorino, M., Bellastella, G., & Esposito, K. (2019). GLP-1 receptor agonists for preventing and treating cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(11), 2576-2585.
- Halban, P. A., Gasa, R., Blaabjerg, L., Liew, C. W., Marroqui, L., Dickson, S. L., Pozo, D., Reimann, F., Rutter, G. A., & Supale, S. (2023). Gene-environment interactions in diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes*, 72(1), 20-38. <https://doi.org/10.2337/db23-0201>



- Hattersley, A. & Patel, K. (2022). Precision diabetes: Understanding the variability in diabetes. *Diabetologia*, 65(5), 775-783. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05621-4>.
- Haw, J. S., Galaviz, K. I., Straus, A. N., Kowalski, A. J., Magee, M. J., Weber, M. B., Wei, J., Narayan, K. M. V., & Ali, M. K. (2021). Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 181(8), 1040-1055.
- Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., DiMeglio, L. A., Dufort, M. J., Gitelman, S. E., Gottlieb, P. A., Krischer, J. P., Linsley, P. S., Marks, J. B., Moore, W., Moran, A., Rodriguez, H., Russell, W. E., Schatz, D., Skyler, J. S., Tsalikian, E., Wherrett, D. K., ... Greenbaum, C. J. (2019). An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(7), 603-613.
- Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., DiMeglio, L. A., Dufort, M. J., Gitelman, S. E., Gottlieb, P. A., Krischer, J. P., Linsley, P. S., Marks, J. B., Moore, W., Moran, A., Rodriguez, H., Russell, W. E., Schatz, D., Skyler, J. S., Tsalikian, E., Wherrett, D. K., ... Greenbaum, C. J. (2020). An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 711-720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001>
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition*. Retrieved from [IDF] (<https://www.diabetesatlas.org>).
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107-111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191030.001>
- Knowler, W. C., Edelstein, S. L., Goldberg, R. B., Ackermann, R. T., Crandall, J. P., Florez, J. C., Fowler, S. E., Herman, W. H., Horton, E. S., Kahn, S. E., Mather, K. J., Nathan, D. M., & Diabetes Prevention Program Research Group. (2019). HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 42(9), 1639-1646.
- Luo, J., & Liu, J. (2023). Machine learning in diabetes research: Advances and challenges. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 305-315. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.01.009>.
- Mahajan, A., Spracklen, C. N., Zhang, W., Ng, M. C. Y., Petty, L. E., Kitajima, H., Yu, G. Z., Rüeger, S., Speidel, L., Kim, Y. J., Horikoshi, M., Mercader, J. M., Taliun,



- D., Moon, S., Kwak, S. H., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Loh, M., Kim, B. J., ... McCarthy, M. I. (2022). Multi-ancestry genetic study identifies novel loci influencing type 2 diabetes and key pathways for disease pathophysiology. *Nature Genetic*, 54(4), 535-545. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01033-3>
- Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., Divers, J., Isom, S., Dolan, L., Imperatore, G., Linder, B., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Saydah, S., Wagenknecht, L., & SEARCH for Diabetes in Youth Study. (2021). Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2015. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 421-429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901>
- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.
- Petersen, M. C., Madiraju, A. K., Gassaway, B. M., Marcel, M., Nasiri, A. R., Butrico, G., Marcucci, M. J., Zhang, D., Abulizi, A., Zhang, X. M., Philbrick, W., Hubbard, S. R., Jurczak, M. J., Samuel, V. T., Rinehart, J., & Shulman, G. I. (2017). Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(11), 3967-3978.
- Pociot, F., & Lernmark, Å. (2021). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00396-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00396-5).
- Powers, M. A., Bardsley, J. K., Cypress, M., Funnell, M. M., Harms, D., Hess-Fischl, A., Hooks, B., Isaacs, D., Mandel, E. D., Maryniuk, M. D., Norton, A., Rinker, J., Siminerio, L. M., & Uelman, S. (2021). COVID-19 and diabetes: A collision and collusion of two diseases. *Diabetes*, 70(12), 2552-2565. <https://doi.org/10.2337/dbi21-0027>



- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., Zethelius, B., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Rosengren, A., & Gudbjörnsdottir, S. (2020). Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 382(2), 130-141.
- Riddle, M. C., Cefalu, W. T., Evans, P. H., Gerstein, H. C., Nauck, M. A., Oh, W. K., Rothberg, A. E., le Roux, C. W., Rubino, F., Schauer, P., Taylor, R., & Twenefour, D. (2021). Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 44(10), 2438-2444.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Samuel, V., & Shulman, G. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metabolism*, 33(12), 2355-2375. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.11.002>.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2022). Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(9467), 1333-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)60444-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)60444-9).
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Tabák, A. & Wittmann, I. (2021). Community-based screening programs for type 2 diabetes: Recent evidence. *Current Diabetes Reviews*, 17(3), 329-337.
- Umpierrez, G., & Korytkowski, M. (2023). Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(2), 78-89.
- Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R., & Silventoinen, K. (2021). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident



- diabetes: A meta-analysis. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 115-128.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxm008>
- Veres, A., Faust, A. L., Bushnell, H. L., Engquist, E. N., Kenty, J. H., Harb, G., Poh, Y. C., Sintov, E., Gürtler, M., Pagliuca, F. W., Peterson, Q. P., & Melton, D. A. (2019). Charting cellular identity during human in vitro β -cell differentiation. *Nature*, 569(7756), 368-373.
- Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S. C., Tan, B. K., Davies, M. J., & Gillies, C. L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 369, m1361.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
- World Health Organization. (2020). Global report on diabetes. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>.
- Yoshihara, E., O'Connor, C., & Gasser, E. (2020). Monitoring pancreatic β -cell stress in type 1 diabetes. *Cell Metabolism*, 31(2), 217-229.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.003>.
- Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 393(10166), 31-39.
- Zelniker, T. A., Braunwald, E., Seidman, C. E., Seidman, J. G., & Sabatine, M. S. (2019). Sodium-Glucose Cot