

## HIPOGLUCEMIAS

**Pregunta 48.** ¿Cuáles son los criterios de hipoglucemia?

**Pregunta 49.** ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia?



## PREGUNTA 48

### ¿Cuáles son los criterios de hipoglucemia?

Fernando Malo García

Médico de familia. Centro de Salud de Ares (A Coruña)

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes mellitus (DM). Asimismo, es el factor limitante más importante en el manejo del tratamiento de los pacientes con DM tipo 1 y 2 que reciben insulina y fármacos secretagogos<sup>1</sup>.

La guía de práctica clínica de Canadá<sup>2</sup> define la hipoglucemia con la tríada de Whipple:

- Aparición de síntomas autonómicos o neuroglucopénicos.
- Un nivel bajo de glucemia (< 72 mg/dl o < 4,0 mmol/l) para pacientes tratados con insulina o productos que provocan la secreción de insulina.
- Mejoría sintomática de la hipoglucemia tras la terapia con hidratos de carbono.

No obstante, no hay unanimidad a la hora de definir bioquímicamente el nivel de glucemia para diagnosticar hipoglucemia. La American Diabetes Association<sup>3</sup>

estableció el nivel de glucemia para definir la hipoglucemia en adultos en 70 mg/dl (3,9 mmol/l) y la Sociedad Española de Diabetes<sup>4</sup> en 60 mg/dl (3,3 mmol/l).

Existe, sin embargo, consenso para definir el valor de glucemia a partir del cual debemos pensar en hipoglucemia en la DM tipo 1 y 2, establecido en < 70 mg/dl<sup>2</sup>. Por supuesto, ha habido debate<sup>5-7</sup>, pero hay acuerdo en esta concentración plasmática de glucosa como valor de corte de hipoglucemia en diabéticos.

#### SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE HIPOGLUCEMIA

Ante la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas, sospecharemos hipoglucemia y actuaremos con inmediatez para evitar su agravamiento (tabla 1).

Tabla 1

Síntomas autonómicos/adrenérgicos/neurogénicos	Síntomas neurológicos/neuroglucopénicos	
	Psiquiátricos	Neurológicos
Sudoración	Confusión	Mareos/debilidad
Palidez	Alteraciones del comportamiento	Dolor de cabeza
Temblor	Agresividad	Visión borrosa/doble/alterada
Taquicardia	Habla incoherente	Afasia
Ansiedad	Lapsus de conciencia	Disartria
Hambre		Marcha inestable
Náusea		Falta de coordinación
Debilidad		Parestesias
Sueño		Convulsiones
Hormigueo		Coma

Adaptada de Hypoglycemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical Manual CC15-25.

Para unificar criterios, tanto en estudios como en práctica clínica, y tomando como base los valores de glucemia y síntomas citados anteriormente, clasificamos las hipoglucemias como<sup>3</sup>:

- **Hipoglucemia grave.** Situación que requiere asistencia de otra persona para administrar alimentos o medicaciones hiperglucemiantes. Si no se puede medir la glucemia, la recuperación neurológica simultánea con la vuelta a la normalidad de la glucemia es evidencia suficiente para admitir que el evento se produjo por un descenso del nivel de glucemia.
- **Hipoglucemia sintomática documentada.** Situación en la que están presentes los síntomas de hipoglucemia y la determinación de glucemia es < 70 mg/dl.
- **Hipoglucemia asintomática.** Situación en la que no están presentes los síntomas propios de la hipoglucemia, pero el valor de la glucemia es < 70 mg/dl.
- **Hipoglucemia sintomática probable.** Situación en la que están presentes los síntomas típicos de la hipoglucemia pero no hay determinación de glucemia (asumimos que será < 70 mg/dl).
- **Pseudohipoglucemia (hipoglucemia relativa).** Situación en la que el paciente refiere haber tenido síntomas típicos de hipoglucemia aunque la glucemia es > 70 mg/dl (pero está cercana a esa cifra).

## SEGURIDAD EN LAS MEDIDAS DE LA GLUCOSA

Hoy disponemos de los medidores de los autoanálisis y los monitores continuos de glucosa. Para garantizar la calidad de los primeros, los estándares que requieren la Food and Drug Administration (FDA) y la International Organization for Standardization (ISO) exigen el 20 % de desviación en valores > 75 mg/dl, y +15 mg/dl en valores < 75 mg/dl. En Europa, hace algunos años, solo los cumplían 15 de 27 medidores<sup>8</sup>. Asimismo, no se recomienda el manejo de monitores continuos de glucosa en pacientes hospitalizados<sup>9</sup>.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

## JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la DM. Es el factor que más limita el manejo de los pacientes con DM tipo 1 y 2 que reciben insulina<sup>1</sup>. Por tanto, se precisa unificación y rigurosidad de criterios que definan la hipoglucemia.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Valores de glucemia aceptados tras revisiones sistemáticas con alta probabilidad de establecer una relación causal
Grado de recomendación	Recomendación
B	Glucemia < 70 mg/dl en diabéticos es el punto de corte de riesgo de hipoglucemia
B	La aparición de síntomas neuroglucopénicos significa hipoglucemia grave

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
2. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-201.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
4. Cano-Pérez JF, Franch J. Guía de la diabetes tipo 2. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
5. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-7.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-7.
7. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988;318:1487-92.
8. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:221-31.
9. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al.; Endocrine Society. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2968-79.
10. Cryer PE. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. Waltham (MA): UpToDate; 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com> [último acceso: 25 de febrero de 2015].

## PREGUNTA 49

# ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia?

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico de familia. Centro de Salud de Agost (Alicante)

### INTRODUCCIÓN

La identificación de pacientes con riesgo de hipoglucemia, la prevención y el manejo de la hipoglucemia son los motivos de esta cuestión. La hipoglucemia es el principal factor limitante del control de la glucemia tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

La hipoglucemia es un problema importante en la DM1, especialmente en los pacientes que reciben terapia intensiva. Su riesgo de hipoglucemia grave se incrementa más de tres veces<sup>2-5</sup>. Aunque la frecuencia en la DM2 es menor que en la DM1, dada la mayor prevalencia de esta, no es raro presentar episodios de hipoglucemia, sobre todo en aquellos pacientes que están tratados con insulina o bien con secretagogos (sulfonilureas o meglitinidas). Este riesgo se incrementa en los pacientes con DM2 con más de 10 años de evolución y aumenta con la duración del tratamiento insulínico.

### PREVENCIÓN

La prevención de la hipoglucemia es una cuestión crítica de la gestión de la diabetes mellitus (DM).

La prevención de hipoglucemias graves incluye medidas como la educación diabetológica<sup>5</sup>, la utilización de pautas o fármacos con menor riesgo de producir hipoglucemias; por ello, recientes algoritmos de ayuda a la decisión individualizada del tratamiento incluyen la probabilidad de presentar hipoglucemia como un elemento decisorio más<sup>6</sup>, valorando un bajo índice de hipoglucemia como una ventaja a la hora de elegir de un fármaco hipoglucemiante.

Los pacientes deben conocer las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia, como son: el ayuno (por pruebas o por enfermedad intercurrente), el ejercicio intenso (durante o después de este), la intensificación del tratamiento y durante el sueño.

En los individuos que toman insulina o secretagogos, la actividad física puede causar hipoglucemia si la dosis de fármacos o el consumo de hidratos de carbono (HC) no se ajustan. El seguimiento con automedida de glucemia capilar disminuye las hipoglucemias. Deben ingerirse suplementos si los niveles de glucosa antes del ejercicio son  $\leq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) y realizar controles posteriores al ejercicio, pues puede aparecer la hipoglucemia de forma tardía en el caso de ejercicio mantenido. Esto no es necesario aconsejarlo para pacientes que toman otras familias de antidiabéticos.

El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en personas con DM, especialmente si están en tratamiento con insulina o secretagogos.

La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) no proporciona información de la variabilidad de la glucemia ni de la hipoglucemia. En pacientes propensos a variabilidad glucémica, especialmente con DM1 o DM2 con deficiencia de insulina grave, el control glucémico se evalúa mejor con la combinación de resultados obtenidos por la automedida de glucemia capilar y la HbA<sub>1c</sub><sup>7</sup>.

La hipoglucemia grave puede causar un daño grave a la persona diabética o a otras personas, especialmente si causa caídas o accidentes de tráfico.

Un gran estudio de cohortes sugiere que en pacientes con DM2 de edad avanzada, la hipoglucemia grave se asocia con un mayor riesgo de demencia<sup>8</sup>. En un subestudio del ACCORD, el deterioro cognitivo al inicio del estudio o el declive cognitivo durante el estudio se asoció significativamente con episodios posteriores de hipoglucemia grave<sup>9</sup>.

Sin embargo en el DCCT/EDIC, con pacientes con DM1, no se encontró ninguna asociación entre la frecuencia de hipoglucemia grave y deterioro cognitivo<sup>10</sup>.

La hipoglucemia grave se asoció con aumento de la mortalidad en los estudios ACCORD, ADVANCE<sup>11</sup> y VADT. Por otro lado, las relaciones entre hipoglucemia y la intensidad del tratamiento no parecen presentar una relación de causalidad, aunque sí se observa un aumento de arritmias relacionadas con la hipoglucemia, que pudieran ser las responsables.

Por último, existe asociación entre hipoglucemia grave autocomunicada y mortalidad a los cinco años en la práctica clínica<sup>12</sup>.

En 2013, la Endocrine Society y la American Diabetes Association (ADA) publicaron el informe de consenso sobre la hipoglucemia<sup>13</sup>.

En la DM1 y DM2 evolucionada, la hipoglucemia inadvertida, asociada a fallo autonómico, puede afectar gravemente al control y la calidad de vida. Este síndrome se caracteriza por la deficiente acción de los mecanismos contrarreguladores y hormonales, con una disminuida respuesta autonómica (esto es especialmente frecuente en adultos mayores). La forma de recuperar este control es disminuir los objetivos de control durante 2-3 semanas, con lo que se recuperan los mecanismos de reconocimiento de la hipoglucemia<sup>14</sup>.

## TRATAMIENTO

Familia y cuidadores del paciente diabético deben estar informados sobre los síntomas y el tratamiento de la hipoglucemia grave. Siempre que sea posible, debe confirmarse la hipoglucemia mediante la determinación de la glucemia capilar. Si no se dispone de glucómetro para su confirmación, se recomienda tratar la situación como si fuera una hipoglucemia<sup>15</sup>.

El tratamiento requiere la ingestión de glucosa o alimentos que contengan HC. La respuesta se correlaciona mejor con la glucosa contenida en los alimentos que con el tipo de HC administrado (tabla 1).

La glucosa pura es el tratamiento de elección<sup>16,17</sup>. Puede utilizarse cualquier alimento que contenga esa cantidad de glucosa si no se dispone de esta, pero el uso de leche (un vaso) o zumo de naranja

Tabla 1

Alimentos que contienen 15 g de glucosa<sup>19</sup>

- 15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente)
- 2 sobres o 3 cucharillas de postre de azúcar disueltas en agua
- 175 ml de zumo o refresco
- 15 ml (1 cucharada sopera) de miel
- 1 vaso de leche
- 1 pieza de fruta
- 3 galletas

(175 cm<sup>3</sup>) no obtuvo ni la rapidez ni la concentración que la glucosa<sup>18</sup>, por lo que es preferible esta<sup>18</sup>. No se recomienda el tratamiento de la hipoglucemia con alimentos ricos en grasas (dulces, chocolate), ya que retrasan la absorción de HC y puede traducirse en una mayor excursión hiperglucémica posterior.

Si persiste la actividad de la insulina o secretagogos puede dar lugar a hipoglucemia recurrente, por ello se requiere ingerir comida después de la recuperación.

Tanto el paciente como las personas que convivan con él deben conocer y saber manejar el kit de glucagón. Su manejo es sencillo y no necesita una capacitación especial.

Tras la repuesta al glucagón, tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir, se debe administrar alimento con alto contenido en HC de absorción lenta a fin prevenir la repetición de la hipoglucemia, ya que, al estimular el glucagón la glucogenólisis, los depósitos hepáticos de glucógeno se han utilizado.

La glucosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia grave (en pacientes que son incapaces de tomar HC por vía oral). Se recomienda una dosis inicial de 15-25 g de glucosa en una vena periférica durante 1-3 minutos. A esta le debe seguir una infusión de solución salina para evitar flebitis. Si no es posible canalizar la vía, se debe usar 1 ml de glucagón (véanse recomendaciones).

El glucagón es eficaz para restaurar la conciencia si se da poco después del coma hipoglucémico, pero resulta menos útil en pacientes con DM2 porque estimula no solamente la glucogenólisis, sino también la secreción de insulina. Puede utilizarse en gestantes y madres que lactan. Las reacciones adversas al glucagón incluyen náuseas y vómito, que puede retardar la ingesta posterior de alimentos. Los pacientes con hipoglucemia inducida por alcohol presentan una reducción en el almacenamiento de glucógeno, por tal motivo no responden al glucagón. En estos casos, se debe administrar 100 mg de tiamina intramuscular o intravenosa. El glucagón está contraindicado en pacientes con accidente cerebrovascular reciente por riesgo aumentado de infarto hemorrágico y edema cerebral.

Situaciones especiales serían, por ejemplo, casos de sobredosis de sulfonilureas. Aquí la octreotida (50 µg por vía subcutánea, repetido cada ocho horas) es más eficaz en revertir la hiperinsulinemia, reduciendo los requerimientos de glucosa y previniendo la hipoglucemia recurrente. El insulinoma se trata, si es reseccable, con cirugía y, si no lo es, con diazóxido.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Nivel de evidencia	
2++	El manejo de tiras reactivas y la monitorización continua de glucosa, en algunos pacientes, son herramientas útiles para individualizar la terapia y detectar hipoglucemia inadvertidas
2++	Existen múltiples estudios que relacionan la presencia de hipoglucemia grave con aumento de mortalidad
2++	En la diabetes mellitus tipo 2 la presencia de hipoglucemias graves se asocia con aumento de demencia. Por otro lado, la presencia y progresión de deterioro cognitivo conlleva un aumento de hipoglucemias graves
2++	Un control más laxo de la HbA <sub>1c</sub> previene de nuevos episodios de hipoglucemia en pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia grave
2++	La educación diabetológica y la sensibilización de los pacientes en el reconocimiento de los síntomas garantiza un menor número de hipoglucemias
Grado de recomendación	Recomendación
B	En un paciente tratado con fármacos con niveles < 70 mg/dl de glucosa, pero asintomático, se recomiendan acciones defensivas que incluyen repetir la medición en el corto plazo, evitar tareas de riesgo como conducir, ingerir HC y ajustar el régimen de tratamiento
A	En un paciente con hipoglucemia y con nivel de conciencia que tolera la vía oral, se administrarán 15-20 g de glucosa o equivalente. Si a los 15 minutos después de tomar los HC la glucemia sanguínea continúa siendo baja (< 70 mg/dl), se volverán a tomar 15-20 g de glucosa (regla del 15)
✓	Una vez que la glucemia retorna a la normalidad, la persona debe consumir HC de absorción lenta para prevenir la repetición de la hipoglucemia
A	En un paciente con hipoglucemia y disminución leve del nivel de conciencia que no tolera la vía oral: 1mg/1 ml de glucagón (uso intramuscular o subcutáneo o intravenoso): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos y niños con un peso superior a 25 kg o mayores de 6 a 8 años: 1 ml</li> <li>• Niños con un peso inferior a 25 kg o menores de 6 a 8 años: 1/2 ml</li> </ul>
✓	El glucagón debe prescribirse en todas las personas con un riesgo significativo de presentar hipoglucemias graves, y los cuidadores y familiares de los pacientes deben ser instruidos en su forma de administración
A	En la hipoglucemia grave se han de administrar 15-25 g de glucosa en 1-3 minutos por vía endovenosa (4 ampollas de 10 ml de solución hipertónica de glucosa al 33 % o 50 ml de glucosa al 50 %). Después de que el paciente haya recuperado la conciencia, se debe mantener una vía con suero glucosado al 10 % y controlar la glucemia con frecuencia a fin de que no se produzca recidiva de la hipoglucemia, y reintroducir la vía oral cuando sea posible
✓	Pueden establecerse objetivos más laxos de control de HbA <sub>1c</sub> (< 8 %) en aquellos pacientes con historia de hipoglucemias graves, corta esperanza de vida, complicaciones microvasculares avanzadas o macrovasculares, múltiples comorbilidades o larga duración de su diabetes
C	Se debe preguntar a los pacientes con riesgo de hipoglucemia si han tenido estas (tanto sintomática como asintomáticas) en cada visita
✓	En el paciente tratado con insulina que presente hipoglucemias desapercibidas o uno o más episodios de hipoglucemias graves, se deben (durante como mínimo 2-3 semanas) disminuir los objetivos de control y la intensidad del tratamiento con el fin de recuperar los sistemas de reconocimiento de la hipoglucemia y reducir el riesgo de futuros episodios graves
HC: hidratos de carbono.	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709-28.
3. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2.<sup>a</sup> ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2012.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-59.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1): S140-9.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S33.
8. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
9. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787-93.
10. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-52.
11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
12. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-901.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a Workgroups of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
14. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-9.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-201.
16. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intra-venous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. *Arch Emerg Med* 1990;7:73-7.
17. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care* 1987;10:712-5.
18. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpathi, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93.
19. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN). Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2013;60(9):517.e1-517.e18.