

# Inmunoterapia en pacientes con diabetes mellitus

*Immunotherapy in patients with diabetes mellitus*

Freddy Contreras<sup>1</sup>, Alejandra Peña<sup>2</sup> y María del Valle Ortiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico Internista, Educador en diabetes, Profesor Asociado Fisiopatología. FM-UCV. Correspondencia: Sicontreras2009@gmail.com

<sup>2</sup>Médico Internista-Infectólogo-Educador en diabetes

<sup>3</sup>Médico Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

## Resumen

**Objetivo:** analizar la indicación de inmunizaciones en adultos con diabetes mellitus (DM). Prevenir la DM significa que es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad y los factores de riesgo que la pueden desencadenar con el fin de desarrollar alternativas efectivas desde el punto de vista de riesgo/beneficio. Influir positivamente en el estilo de vida son acciones eficaces para prevenir la DM2 o retrasar su aparición, adicionalmente es necesario incorporar las inmunizaciones con el objetivo de aumentar la inmunidad individual y colectiva y como herramienta útil y económica para minimizar el riesgo que representa para un paciente con diabetes la instalación de enfermedades transmisibles (ET), condiciones clínicas que incrementan la morbi-mortalidad. **Conclusiones:** A fin de disminuir la comorbilidad por ET en pacientes con diabetes, las pautas de inmunización revisadas por la asociación americana de diabetes tiene evidente aplicación en base a evidencia científica. Administrar un esquema de vacunación completo es esencial para el cuidado óptimo de las personas con esta condición clínica.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, Enfermedades transmisibles, inmunizaciones.

## Summary

**Objective** to analyze the indication of immunizations in adults with diabetes mellitus (DM). Prevent DM means that it is necessary to recognize the natural history of disease and risk factors that can trigger in order to develop effective alternatives from the point of view of risk / benefit. Positively influence the lifestyle are effective in preventing T2DM or delay its onset shares, in addition it is necessary to incorporate immunizations in order to increase individual and collective immunity and as a useful and inexpensive tool to minimize the risk to a patient with diabetes installing communicable diseases (ET), clinical conditions that increase morbidity and mortality. **Conclusions:** To reduce comorbidity ET in patients with diabetes, immunization guidelines reviewed by the American Diabetes Association has obvious application based on scientific evidence. Managing a complete vaccination is essential for optimal care of people with this clinical condition.

**Key words:** diabetes mellitus, communicable diseases, immunizations.

# Introducción

En los adultos son muy comunes las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hiperlipoproteínemia y obesidad las cuales, con mucha frecuencia, aparecen combinadas en un mismo individuo, ocasionando disminución progresiva de su calidad de vida. Estos padecimientos crónicos requieren especial atención, puesto que en su desarrollo y evolución destaca la contribución de factores psicológicos, biomédicos y otros.<sup>1</sup> Tanto la cronicidad como el amplio carácter invasivo, representado por los numerosos síntomas de la enfermedad, llevan a un deterioro notorio y a veces extremo del bienestar, de la capacidad laboral, la vida en familia o la adaptación a nuevas demandas impuestas por el ambiente y la sociedad.<sup>2</sup>

Se calcula que más de 200 millones de personas padecen alguna ENT en la Región (OPS/OMS, 2011a). Estas constituyen la principal causa de muerte prematura y discapacidad en las Américas y provocan dos terceras partes del total de las defunciones en la Región. El análisis epidemiológico, permite constatar el aumento acelerado de las ENT. En términos de muertes atribuibles, el principal factor de riesgo de ENT a nivel mundial es el aumento de la presión arterial (a lo que se atribuyen el 16,5% de las defunciones a nivel mundial), seguido por el consumo de tabaco (9%), el aumento de la glucosa sanguínea (6%), la inactividad física (6%), el sobrepeso y la obesidad (5%) es decir, la sumatoria de trastornos de la glucosa más inactividad física y obesidad, elementos constitutivos del síndrome metabólico, representan el 17% de la mortalidad global.<sup>3,4</sup>

En este mismo orden de ideas, se estima que la diabetes provoca al año, 260.000 defunciones en la región. La carga de muertes prematuras por ECNT es de especial interés: 1,5 millones de personas mueren antes de llegar a los 70 años de edad, lo cual plantea graves consecuencias para el desarrollo social y económico, la pérdida de productividad y el impacto en el crecimiento económico ponen en riesgo la estabilidad de los sistemas de pensiones en varios países de la Región.<sup>5</sup>

Hay opciones para prevenir y controlar las cuatro enfermedades no transmisibles que afectan a la población de las Américas (el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes), así como sus principales factores de riesgo modificables (el tabaquismo, el régimen alimentario, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol).

A pesar de estas opciones, las ENT siguen aumentando progresivamente. Por otra parte, ensayos clínicos<sup>6</sup> han demostrado que la génesis de estas enfermedades radica principalmente, en un inadecuado estilo de vida: sedentarismo, desequilibrio en las dietas, el consumo de tabaco y alcohol, no dormir el tiempo necesario, o llevar a cabo comportamientos inseguros entre otros que al mantenerse por largo tiempo, incrementan las posibilidades de padecerlas según avanza la edad.

En este sentido, prevenir la diabetes mellitus (DM) significa que es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad, incluido la fase preclínica y los factores de riesgo que la pueden desencadenar con el fin de desarrollar alternativas de prevención efectivas desde el punto de vista de riesgo/beneficio. Se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenir la DM2 o retrasar su aparición, sin embargo, estas acciones tienen un impacto limitado en la prevención de las complicaciones atribuibles a infecciones; es decir, debemos agregar las inmunizaciones como herramienta útil y económica para minimizar el riesgo que representa para un paciente con diabetes la instalación de una enfermedad transmisible (ET) como neumonía de origen bacteriano, episodios virales como gripe, varicela, hepatitis entre otras condiciones clínicas que incrementan la morbi-mortalidad del paciente con DM.

La disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas ha sido sin duda uno de los mayores logros de la salud en el siglo XXI, gracias a los avances científicos y tecnológicos y a los programas de vacunación, los cuales tienen el objetivo de aumentar la inmunidad individual y colectiva. Sin embargo, el envejecimiento del individuo trae consigo disminución de la respuesta inmune. Este hecho coloca a la tercera edad en desventaja terapéutica cuando se trata de inmunización, en particular con las vacunas que contienen antígenos (Ag) a las que no han tenido historia de exposición previa.<sup>7</sup>

Por otra parte la obtención de resultados eficaces en un sistema inmunológico, con disminución de las respuestas proliferativas, deterioro de la actividad citolítica, cambio de ingenuo al fenotipo de memoria, alteraciones en la secreción de citoquinas / quimioquinas, y un aumento en las células T supresoras reguladoras (Tregs), todo ello aunado al avance de la edad cronológica, representa un desafío significativo en el desarrollo de vacunas.

Esta situación se ve ejemplificada en la eficacia de la vacuna para la gripe, la cual oscila entre el 70-90% en los jóvenes, respuesta que cae a 17-45% en personas mayores de 65 años. Caídas similares se observan con otras vacunas cuando la población expuesta es mayor de 65

años; así la forma de incrementar la eficacia de las vacunas en las personas mayores, sería mediante la adición de un adyuvante apropiado, lo cual podría superar las deficiencias inmunes de edad y mejorar los niveles de protección de la enfermedad.<sup>7</sup>

Considerando que la diabetes representa un verdadero problema de salud pública en el país, y dado que los procesos infecciosos sobrevenidos en pacientes con ENT contribuyen a incrementar la morbilidad, y en virtud de la necesidad de reforzar la prevención primaria mediante vacunas, es de suma importancia conocer ¿Cuál es la indicación de inmunizaciones en pacientes adultos con diabetes? Para responder esta interrogante los autores se propusieron analizar la indicación de inmunizaciones en adultos con diabetes.

### **Diabetes como problema de salud pública**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup> en su primer informe mundial sobre la diabetes 2016, el número de personas con diabetes y su prevalencia están aumentando en todas las regiones del mundo. En 2014 había 422 millones de adultos (el 8,5%) de la población con diabetes, en comparación con 108 millones (4,7%) en 1980; la prevalencia mundial (normalizada por edades) casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta, razones que permiten sustentar que la DMT2 constituye un verdadero problema de salud pública.

El estudio Carmela<sup>9</sup> reportó que en Venezuela en el año 2005, 6 % de población presentó diabetes correspondiendo: 5,6% a hombres y 6,3% mujeres. Whiting, et al<sup>10</sup>, en 2011 señalaron que el número de casos de DMT2 con edades comprendidas entre 20 años y 79 años de edad en Venezuela fue de 1.764.900, para una prevalencia en concordancia con criterios OMS de 10,39% y muertes atribuibles en el mismo grupo etario de 13,38%.

En el estudio una aproximación a conocer la prevalencia de hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida en Venezuela 2014<sup>11</sup> la disglucemia en ayuno representó 38,95%, diabetes mellitus 14,25% y prediabetes mediante Hb glicosilada 40,7%. Asimismo, la prevalencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, disglucemia y diabetes mellitus resultó mayor en mujeres. El Informe OMS<sup>8</sup> revela una prevalencia estimada de DM en Venezuela para el año 2014 de 8,8 %. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) en su informe 2015, estima una prevalencia de 11,1%.<sup>12</sup>

Del mismo modo, la magnitud y gravedad de las complicaciones crónicas se incrementan con la edad y varían en función del tiempo de exposición.<sup>13</sup> Después de 10 años de evolución se estima que más del 20% de los de

los pacientes con hiperglucemia crónica han tenido un evento cardiovascular (infarto de miocardio o ictus), un 5% desarrollarán ceguera y menos del 2% insuficiencia renal terminal o amputaciones.<sup>14,15</sup>

La presencia de comorbilidad entre la población con DM se asocia a un mayor número de hospitalizaciones, mayor tasa de reingresos y aumento de la duración de la estancia hospitalaria con respecto a la población sin diabetes, constituyendo las complicaciones cardiovasculares las principales responsables del incremento de la morbilidad. Asimismo, en el periodo 2002, en los Estados Unidos la diabetes costó aproximadamente 132 billones de dólares en costos médicos directos y por la pérdida de la productividad.<sup>16</sup>

En concordancia con la declaración final de la Cumbre del Milenio, celebrada en septiembre de 2011, bajo los auspicios de las Organización de Naciones Unidas (ONU), donde se examinó la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), los gobiernos expresaron que la carga y la amenaza mundial de las enfermedades no transmisibles forman parte de los principales obstáculos para el desarrollo en el siglo XXI.<sup>17</sup> En esa declaración, también, se expresó preocupación en relación a datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reflejan que de las 57 millones de muertes registradas en el mundo durante el año 2008, 36 millones se debieron a ENT, principalmente por enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes.

### **Diabetes e inmunizaciones**

A fin de reducir el impacto de las ENT en los individuos y la sociedad, hay que aplicar un enfoque integral que fuerce a todos los sectores, incluidos entre otros los relacionados con la salud, las finanzas, la educación, la tecnología y la planificación, a colaborar para reducir los riesgos asociados a las ENT, así como a promover intervenciones que permitan prevenirlas y controlarla.

En este sentido, las inmunizaciones son el ejemplo clásico de prevención primaria y secundaria, ya que no es más que la intervención en cada persona susceptible para evitar que la enfermedad trasmisible surja, constituyen la segunda medida más eficiente en cuanto a costo-beneficio en salud pública, luego del agua potable. Estas no sólo logran disminuir las ET, ayudan a que la persona, eventualmente infectada, cambie su patrón de respuesta, reducen la gravedad de las mismas y en algunos casos, logran su erradicación.

En toda persona con DM, la recomendación principal de la Asociación Americana de Diabetes del año 2015<sup>(18)</sup> en cuanto a inmunizaciones, es que debe cumplirse el esquema recomendado para todo paciente adulto sugerido

por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), American Academy of Family Physicians (AAFP), American College of Physicians (ACP), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y American College of Nurse-Midwives (ACNM).<sup>19</sup>

La primera de ellas, es la **vacuna contra la Influenza**, agente etiológico de la gripe, enfermedad que afecta anualmente entre un 20-30% de la población mundial, produciendo epidemias en los periodos de verano e invierno. Este virus produce infecciones respiratorias graves e incluso mortales sobre todo en la población mayor de 65 años de edad. Las personas con diabetes que no se aplicaron la vacuna, tienen 5 veces más probabilidad de tener un cuadro infeccioso severo por el cual se vean obligados a recibir atención médica.<sup>20</sup> La gran variabilidad y mutabilidad del virus hace que la vacuna deba prepararse anualmente según las cepas que prevalecieron el año anterior, por lo cual la vacunación para la Influenza debe ser anual, a partir de los 6 meses de edad. La vacuna proporciona un margen de protección de alrededor del 85% y está particularmente indicada en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria crónica, diabéticos, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, trabajadores de la salud y personas mayores de 50 años. Está contraindicada en pacientes con enfermedad infecciosa grave, pacientes con alergia a la proteína del huevo y pacientes que tengan antecedentes de Guillian - Barre.

La segunda vacuna contemplada es la **triple bacteriana (Vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Td/Tdap))**, en la cual la recomendación es administrar 1 dosis de la vacuna Tdap a mujeres embarazadas, con o sin diabetes, durante cada embarazo (preferentemente entre las semana 27 y 36 de gestación) independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación Td o Tdap anterior. Análogamente, en toda persona a partir de los 11 años de edad que no hayan recibido la vacuna Tdap o quienes no saben si se vacunaron deben recibir una dosis de Tdap seguida de una dosis de refuerzo de toxoides de tétanos y difteria (Td) cada 10 años. La Tdap puede administrarse sin importar el intervalo desde que se recibió la última vacuna con toxoides contra tétanos o difteria.

La tercera vacuna contemplada es la vacuna contra la varicela, la cual debe aplicarse a todos los adultos sin evidencia de inmunidad contra la varicela. Deben recibir 2 dosis de la vacuna de un solo antígeno contra la varicela o una segunda dosis si han recibido solo 1 dosis. La evidencia de inmunidad contra la varicela en adultos

incluye cualquiera de los siguientes casos: documentación de 2 dosis de la vacuna contra la varicela con un intervalo de por lo menos 4 semanas; antecedentes de varicela en base a un diagnóstico o verificación de la varicela por un proveedor de atención médica; antecedentes de herpes zoster diagnosticada por un proveedor de atención médica; o prueba de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad.

La cuarta vacuna recomendada es la **vacuna del Zoster** (recientemente disponible en nuestro medio), se indica una sola dosis en adultos mayores de 60 años, independientemente de si han sufrido o no un episodio previo de herpes Zoster. Aunque el uso de la vacuna está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. y puede administrarse en personas mayores de 50 años, ACIP recomienda iniciar la vacunación a partir de los 60 años.

La quinta **vacuna es la triple viral (contra sarampión, paperas y rubéola - MMR)**: los adultos nacidos antes de 1957 generalmente se consideran inmunes al sarampión y a las paperas. Todos los adultos nacidos a partir de 1957 deberían tener documentos que acrediten la administración de 1 o más dosis de la vacuna contra MMR, excepto contraindicación médica o pruebas de laboratorio que evidencien la inmunidad a las tres enfermedades.

La sexta corresponde a **la vacuna polisacárida contra neumococo 23-valente [PPSV23])**, recomendada enfáticamente a todos los adultos de 19 a 64 años que padecen enfermedad cardíaca crónica (incluidas la insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatías, excluida la hipertensión), enfermedad pulmonar crónica (incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma), enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis), alcoholismo o DM. El neumococo, es el agente causal de un alto porcentaje de infecciones tales como neumonías, septicemias, meningitis y de muertes a nivel mundial. La vacuna es elaborada de polisacáridos purificados de estreptococos y contiene los serotipos responsables que causan el 85-90% de enfermedad en el adulto, incluyendo las cepas que son resistentes a los antibióticos. La eficacia de la misma oscila entre el 55-80%, sin embargo la vacuna protege contra la enfermedad grave en un 100%.

Por último, dentro de las inmunizaciones recomendadas para los adultos con diabetes se encuentra la vacuna de la Hepatitis B, enfermedad causada por el virus de la hepatitis B que se transmite principalmente a través de la vía sexual o la vía endovenosa. Esta enfermedad sigue siendo una causa importante de mortalidad a nivel mundial. La vacuna está elaborada a partir de partículas altamente purificadas no infecciosas de antígeno de superfi-

cie (una partícula del virus). Tiene una eficacia del 90% y el esquema completo de vacunación son tres dosis en la población normal. Sólo está indicado el refuerzo en pacientes inmunocomprometidos que no hayan desarrollado un título de anticuerpos satisfactorio (anticuerpos menores de 10m UI / ml). Solamente está contraindicada en pacientes que hayan presentado reacción desfavorable a la misma y pacientes con enfermedad febril severa.

Conclusiones: A fin de disminuir la comorbilidad por ET en pacientes con diabetes, las pautas de inmunización revisadas por la asociación americana de diabetes, re-

comiendan cumplir esquema de vacunas recomendado para niños y adultos al igual que la población general, e idealmente vacuna antigripal anual en todos los pacientes con diabetes con edad  $\geq 6$  meses (evidencia C), vacuna antineumocócica a todos los pacientes con diabetes con edad  $\geq 2$  años. Se recomienda una nueva dosis después de los 65 años si la dosis previa fue administrada más de 5 años antes (evidencia C) y Vacuna anti hepatitis B en todos los adultos con diabetes (C). Un esquema de vacunación completo es esencial para el cuidado óptimo de las personas con Diabetes.

| Tabla1. Esquema de inmunización en pacientes con DM  |                                                                                                                             |              |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| TIPO DE VACUNA                                       | INDICACION                                                                                                                  | COLOCACION   |
| <b>INFLUENZA</b>                                     | Adultos mayores de 50 años, con enfermedad cardio respiratoria crónica, DM, VIH, trabajadores de la salud                   | Anual        |
| <b>TRIPLE BACTERIANA (TETANO-DIFTERIA-TOSFERINA)</b> | Embarazadas c/s diabetes en tercer trimestre, adultos que no se la han colocado                                             | Cada 10 años |
| <b>VARICELA</b>                                      | Adultos sin evidencia de inmunidad contra varicela, antecedente de varicela o herpes zoster                                 | 2 dosis      |
| <b>TRIPLE VIRAL (SARAMPION-PAPERAS-RUBEOLA)</b>      | Adultos nacidos después de 1957. Personal de salud independiente de la edad, viajeros y embarazadas en riesgo de padecerlas | 2 dosis      |
| <b>HERPES ZOSTER</b>                                 | Adultos mayores de 60 años                                                                                                  | 1 dosis      |
| <b>NEUMOCOCO</b>                                     | Pacientes entre 19 y 64 años con ICC, EBPOC, Enfermedad hepática crónica, DM                                                | Cada 5 años  |
| <b>HEPATITIS B</b>                                   | Adultos que no estén inmunizados, DM                                                                                        | 3 dosis      |

## Referencias

- 1-. Sánchez-Sosa JJ. Desde la prevención primaria hasta ayudar a bien morir: la interfaz intervención investigación en psicología de la salud. En: Rodríguez G, Rojas M, compiladores. La psicología de la salud en América Latina. México: Miguel Ángel Porrúa; 1998. p. 33-44.
- 2-. De los Ríos JL, Sánchez JJ, Barrios P, Guerrero V. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Med IMSS. 2004; 42 (2): 109-116.
- 3-. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2011a. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010 [citado el 22 de abril 2016]. Disponible en: [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report)
- 4-. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859):2224-2260.
- 5-. Organización Panamericana de la Salud. 2012. Intervenciones rentables para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en la Región de las Américas. Washington, D.C Publicación científica y técnica.  
<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/2497>
- 6-. Wu T, Rose S y Bancroft J. Gender differences in health risk behaviors and physical activity among middle school student. Journal School Nursing. 2006; 22:1: 25-31.
- 7-. Morgan EL, Thoman ML, Sanderson SD, and Phillips JA. A Novel Adjuvant for Vaccine Development in the Aged. Vaccine. 2010; 28(52): 8275-79. [citado 18may2016]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.008>
- 8-. Informe Mundial sobre la Diabetes. World Health Organization 2016. WHO/NMH/NVI/16.3. [citado 22 abril 2016]. Disponible en: [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report).
- 9-. Schargrodsky H, Hernández R, Market Champagne B, Silva H, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk in Seven Cities in Latin America: The Main Conclusions of the Carmela Study. Amj of Med. 2008; 121; 58-65.

- 10-. Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94:311-21.
- 11-. López R, Hurtado D, López L, Acosta J, Gerardo Chazzin G, et al. Una aproximación a conocer la prevalencia de hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida en Venezuela. *Avances Cardiol* 2014;34(2):128-34.
- 12-. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID 7th-Edition (Internet); Noviembre 2015. [www.idf.org](http://www.idf.org). [citado 22 abril 2016]. Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/SP\\_6E\\_Atlas\\_Full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf)
- 13-. Camejo M, García A, Rodríguez E, Carrizales ME, Chique J. Visión epidemiológica de la diabetes mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y propuesta de registro. Programas de detección precoz. *Rev. Venez Endocrinología y Metab.* 2012; 10 (1): 2-6.
- 14-. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-853.
- 15-. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetología.* 1998; 41:1263-1269.
- 16-. Bazzano LA, Serdula M, Lui S. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J. AM Coll Nutr.* 2005; 24(5):310-319.
- 17-. Organización de Naciones Unidas. Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. 16 de septiembre de 2011. [Citado 18-04-2016] disponible en:  
[www.un.org/es/ga/ncdmeeting2011](http://www.un.org/es/ga/ncdmeeting2011)
- 18-. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. American Diabetes Association  
*Diabetes Care* 2015;38(S1):S1-S93
- 19-. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2015;64(04):91-92
- 20-. Looijmans van der Akker I, Verheij TJM, Buskens E, et al. Clinical Effectiveness of First and Repeat Influenza vaccination in Adult and Elderly Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2006; 29:1771-76.