



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA/CONDUCTA A SEGUIR

Conducta terapéutica en la diabetes tipo 2. Cuanto más breve, mejor

L. Mateos, J. Herraez García, J.A. Martín Oterino y A. Sánchez Rodríguez*

Servicio de Medicina Interna I, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 30 de marzo de 2009; aceptado el 27 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Hipertensión;
Diabetes;
Terapéutica

Resumen

Una mujer de 62 años con obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 es remitida a una unidad de riesgo vascular del servicio de medicina interna porque su HbA_{1c} está elevada (8,1%) a pesar de tomar regularmente metformina (850 mg/12 h) y glipizida (10 mg/12 h). Trata de hacer ejercicio cada día (caminar 30 min) y ha adelgazado (de 5 a 12 kg) en varias ocasiones, pero siempre ha vuelto a ganar lo perdido. Además se controla su glucemia en ayunas cada dos semanas y suele tener entre 120 y 160 mg/dl. Su hipertensión arterial está siendo tratada con enalapril/hidroclorotiazida y además toma aspirina (100 mg/día) y simvastatina (20 mg/día). En su historia familiar se recoge que un hermano falleció súbitamente a los 50 años. En la exploración física presenta un IMC de 32,4 kg/m² y no tiene edemas en los miembros inferiores. Su PA es de 154/82 mmHg y la creatinina de 0,9 mg/dl. No presenta microalbuminuria y su función hepática es normal.

¿Qué tratamiento le parece a Vd. más indicado?

1. Añadir glitazonas.
2. Añadir incretín miméticos (glucagon like peptide 1 [GLP1]/inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4]).
3. Añadir insulina de acción lenta.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hipertensión;
Diabetes;
Therapeutics

Therapeutic behavior to follow in the following clinical case: Treatment of type 2 diabetes

Abstract

A 62-year old woman with obesity, high blood pressure and type 2 diabetes mellitus (DM2) was referred to a Vascular Risk Unit of the Internal Medicine Department due to elevated HbA1C (8.1%) in spite of having taken metformin (850 mg/12 h) and glipizide (10 mg/12 h) regularly. She tries to exercise daily (walking 30 min) and has lost weight (from 5 to 12 kg) several times, but always regains what she has lost. Furthermore, she monitors her glucose levels in fasting every two weeks and generally has between 120 and 160 mg/dL. Her high

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanro@usal.es (A. Sánchez Rodríguez).

blood pressure is being treated with enalapril/HCTZ and she also takes aspirin 100 mg/day and simvastatin 20 mg/day. It is seen in her family background that one brother died suddenly at 50 years of age. Her physical examination shows a BMI of 32.4 Kg/m², and she has no edemas in the lower limbs. Her BP is 154/82 mmHg and creatinine 0.9 mg/dL. She has no microalbuminuria and her liver function is normal.

What treatment do you think would be the more appropriate?

- 1 - Add glitazones.
- 2 - Add incretin mimetics (GLP 1 / DPP-4).
- 3 - Slow acting insulin.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Añadir glitazonas. Dra. Lourdes Mateos

A la hora de valorar el tratamiento de la paciente propuesta es necesario hacerlo de forma global, teniendo en cuenta que padece diabetes mellitus tipo 2 (DM2), HTA y dislipemia, factores que contribuyen de forma exponencial al riesgo de padecer un evento vascular.

Nuestra opción es valorar la asociación de glitazonas a la metformina, que ya está tomando, para un mejor control de la glucemia. Esta opción está valorada en los consensos de la American Diabetes Association (ADA)¹ y de la National Institute for Clinical Excellence (NICE)², como segundo escalón terapéutico, por lo que podría ser una opción adecuada según las guías de práctica clínica.

Los glitazonas activan receptores nucleares peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) y ejercen su acción a través de cuatro mecanismos conocidos:

1. Mejoran la resistencia insulínica con poca o nula tendencia a producir hipoglucemia. Por ello, el Consenso de la ADA de 2006¹ las situó en un segundo escalón terapéutico, junto con las sulfonilureas y la insulina. En el año 2009 se consideraron "tratamientos menos validados"³. Si el 90% de los pacientes con DM2 tiene resistencia insulínica y ésta es más evidente cuanto mayor es el IMC^{4,5}, parece lógico que las glitazonas puedan ser de utilidad.
2. Incrementan la captación de glucosa por el músculo esquelético al regular las citocinas de los adipocitos responsables de la sensibilización a la insulina.
3. Disminuyen la producción hepática de glucosa.
4. Preservan la función de células beta. Siempre es útil un fármaco que mantenga el mayor tiempo posible su efecto, sin producir graves hipoglucemias, por el riesgo cardiovascular de éstas (estudio ADOPT)⁶.

Se ha comprobado que la duración del control de la glucosa con las glitazonas, al preservar la función de las células beta, es mayor que con metformina o con sulfonilureas⁶.

Respecto al perfil lipídico, no se señala el colesterol total, el colesterol LDL o el nivel de triglicéridos, aunque la enferma tomara una dosis baja de estatinas.

Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona aumentan el colesterol-HDL. La pioglitazona reduce los triglicéridos, pero no así la rosiglitazona. Ambas disminuyen las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, probablemente al potenciar los efectos antilipolíticos de la insulina. También parece que ambas glitazonas contribuyen a la disminución del grosor íntima-media de las carótidas, efectos independientes del control de la glucemia⁷.

En esta paciente el control de la presión arterial (PA) no se adecúa a las guías actuales de la hipertensión arterial⁸. Las glitazonas mejoran de forma moderada la PA, como se demostró en el estudio PRO-ACTIVE⁹, realizado de forma prospectiva en pacientes con DM2 aleatorizados para recibir glitazona o placebo. Los efectos sobre la PA son pequeños (reducción 2-3 mmHg), pero suficientes para disminuir un 15-20% el riesgo relativo de ictus.

Su mecanismo de acción es re establecer la liberación de óxido nítrico endotelial dependiente de la insulina e inhibir parcialmente los canales del calcio.

Como posibles efectos adversos cabe mencionar el aumento de peso y la aparición de edemas periféricos (sexo femenino y edad como factores facilitadores), por retención del sodio a nivel renal con aumento del volumen plasmático y bloqueo de los canales L del calcio.

La decisión de pautar glitazonas no debe ser ajena a la polémica suscitada por el metaanálisis en el que se comunicó el hallazgo de un incremento en la incidencia de IAM y muerte cardiovascular, y un aumento no significativo de la mortalidad total en los pacientes tratados con rosiglitazona. Este análisis se realizó con resultados globales de diversos ensayos clínicos (no con los datos individuales de cada paciente), lo que pudo influir en los resultados. En este sentido no se ha podido demostrar que la rosiglitazona se asocie a un aumento de la mortalidad cardiovascular¹⁰. Los resultados del estudio RECORD¹¹, diseñado para demostrar que la rosiglitazona no es inferior frente a sulfonilureas, no han mostrado diferencias significativas en la incidencia de muerte o de episodios cardiovasculares adversos en pacientes con DM2 tratados con metformina y aleatorizados para recibir rosiglitazona o sulfonilureas (grupo control). El estudio BARI-2D, que concluirá en el año 2010, tiene como objetivo primario valorar la mortalidad global por todas las causas en pacientes tratados con rosiglitazona.

La Agencia Española del Medicamento, así como la ficha técnica de la rosiglitazona, ha incluido como contraindicaciones la "insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca de clase I a la IV de la New York Heart Association (NYHA)" y "riesgo elevado de fracturas". La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) ha concluido que los beneficios de la rosiglitazona continúan superando los riesgos.

Por consiguiente, la enferma descrita carece de cualquier contraindicación para la posible asociación de glitazona (pioglitazona/rosiglitazona). En algún consenso² se señala que el uso de glitazonas, como segunda opción terapéutica, asociado a la metformina, podría quedar limitado a los pacientes con hipoglucemias inaceptables con otras opciones

terapéuticas. Las glitazonas también podrían estar indicadas con sulfonilureas en pacientes con intolerancia a la metformina.

La paciente presenta datos que justificarían la indicación de glitazonas: obesidad, resistencia insulínica, necesidad de descender la HbA_{1c} de forma razonable y mantenida, sin hipoglucemias, y una PA no controlada, así como la conveniencia de mejorar el control lipídico.

En suma, la administración de glitazonas es una opción valorada en las guías de práctica clínica. No son inferiores a las sulfonilureas y aportan mayor seguridad con respecto a la hipoglucemia. Es valorable la comodidad de su administración frente a la insulina (a igualdad de eficacia) y posiblemente sea uno de los grupos farmacológicos que ofrecen mayores beneficios globales para la protección vascular del paciente con DM2.

Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Rury R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–72.
2. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf>.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193–203.
4. Levovitz H. Insulin resistance- a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8 2337–249.
5. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist. *J Clin Invest.* 2000;106:467–72.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy (for the ADOPT Study Group). *N Engl J Med.* 2006;355:2427–43.
7. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28:1547–54.
8. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension.* 2007;1105–87.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdman E, Massi Benedetti M, Moulou IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO-ACTIVE Study: A randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazones on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med.* 2007;356 2457–71.
11. Home PH, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. *N Engl J Med.* 2007;357:28–38.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.004

Añadir incretín miméticos. Dr. J. Herraez García

La paciente referida no ha conseguido los objetivos terapéuticos que establecen las guías clínicas¹ para ninguno de los factores de riesgo cardiovascular mencionados: cifras de glucemia hasta 160 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA_{1c}) del 8,1%, cifras de presión arterial elevadas e IMC de 32,4 kg/m².

La asociación terapéutica de metformina y sulfonilureas (glipizida) es insuficiente. La decisión de potenciar el tratamiento antihiperglucémico debe ser inmediata, para controlar la glucemia basal, la glucemia posprandial y, fundamentalmente, para reducir los niveles de HbA_{1c} hasta las cifras recomendadas (<7,0%).

La opción terapéutica elegida debe cumplir estas tres condiciones: a) evidencia probada para reducir la glucemia basal y posprandial y para disminuir la HbA_{1c}; b) neutralidad sobre la ganancia de peso y si es posible facilitar su pérdida, y c) que haya demostrado un efecto beneficioso añadido sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Una opción posible es el tratamiento con incretín miméticos^{2–8}. En la actualidad se dispone de análogos del GLP-1 (exanatide y liraglutide) y de inhibidores de la DPP-4 (I-DPP-4: sitagliptina y vildagliptina). Los análogos del GLP-1 reducen discretamente la HbA_{1c} y la glucemia posprandial. Tienen una indicación selectiva en pacientes con DM2 y obesidad, cuando la pérdida de peso es una consideración importante y el nivel de HbA_{1c} es mayor del 8%. También están indicados antes de la insulinización; cuando la hipoglucemia puede entrañar un riesgo grave. Los análogos del GLP-1 no producen hipoglucemias significativas, ejercen cierta protección sobre las células beta del páncreas y se ha demostrado, con el exanatide, una acción valorable sobre algunos factores de riesgo vascular (HTA y dislipemia)^{7,8}.

Los efectos adversos de los análogos del GLP-1 son principalmente digestivos (náuseas, vómitos o pancreatitis). No existen estudios a largo plazo que nos informen de su efectividad y complicaciones. Su administración es subcutánea (2 dosis de exanatide/1 de dosis liraglutide) y su precio es elevado.

Los inhibidores de la DPP-4 (I-DPP-4) son una alternativa valorable, ya que reducen la HbA_{1c} entre el 0,7 y el 1,0%. Estos fármacos controlan adecuadamente la glucemia posprandial, tienen un efecto neutro sobre el peso, no causan hipoglucemias reseñables y ejercen un efecto lipolítico leve y cierta protección sobre las células beta. Los efectos adversos son valorables (infecciones urinarias, nasofaringeas, cefaleas o elevación de transaminasas), pero su tolerancia, en general, es buena, si bien en distinto grado para la sitagliptina y la vildagliptina.

Los I-DPP-4 deben usarse siempre en asociación con otros antidiabéticos orales. Faltan estudios que demuestren un beneficio a largo plazo en el área cardiovascular. Su precio es elevado.

¿Son preferibles los I-DPP-4 a los análogos del GLP-1? Las ventajas de la vía oral, la dosis única diaria, el efecto complementario a otros antidiabéticos orales y su perfil de seguridad hacen preferibles los I-DPP4 sobre los análogos del GLP-1.

El Consenso ADA-EASD 2009⁹ sitúa a los GLP-1 en un nivel 2, asociado a la metformina, y en el mismo rango que metformina más pioglitazona. Por el contrario, este consenso⁹ no incluye a los I-DPP-4 por tres motivos: a) efectividad comparable o más baja para reducir la glucemia que otros fármacos más antiguos; b) experiencia limitada, y c) coste elevado.

Las guía NICE¹⁰ considera a los I-DPP-4 de segunda línea terapéutica. Pueden sustituir a las sulfonilureas cuando el control de glucosa persiste o es inadecuado ($\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$) con metformina; también si el paciente tiene un riesgo significativo de hipoglucemia y las sulfonilureas están contraindicadas o no son toleradas. La guía NICE¹⁰ considera añadir I-DPP-4 asociado a sulfonilureas cuando el control de la glucosa es inadecuado ($\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$) y la metformina no es tolerada o está contraindicada.

Se valorará el uso del análogo de GLP-1 exanatide cuando un paciente mal controlado con varios antidiabéticos orales presenta un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. De forma especial, si la pérdida de peso puede beneficiar otras comorbilidades (i.e. artrosis).

El algoritmo de la Asociación Canadiense 2008 no incluye a los análogos GLP-1 como fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes. Por el contrario, sí incluye a los I-DPP-4 como segundo escalón terapéutico, con el aviso de una seguridad desconocida, pero con las ventajas de controlar la glucemia posprandial y de tener un efecto neutro sobre el peso. Sobre la base de las evidencias publicadas, se concluye que los inhibidores DPP-4 son opciones coste-efectivas para utilizar en terapia dual (aunque caros, comparativamente), especialmente cuando la insulina se considera inapropiada o inaceptable para el paciente.

La combinación de I-DPP-4 y metformina es una asociación terapéutica que ofrece ventajas sobre otras asociaciones: menor número de hipoglucemias que metformina más sulfonilureas o menor ganancia ponderal que la asociación de metformina y glitazonas⁶.

En resumen, la paciente descrita puede beneficiarse de asociar incretín miméticos, tanto los análogos del GLP-1 como los I-DPP-4, aunque parece más aconsejable iniciar una pauta de insulinización.

Bibliografía

1. Standards of medical care in diabetes 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
3. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
4. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: A new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:919-31.
5. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3703-16.
6. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: For whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patient? *Diabetes Metab*. 2008;34:S91-5.

7. Inzucchi S, McGuir D. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117:574-84.
8. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, et al. Interim analysis of the effects of exanatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:436-47.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
10. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf>.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.005

Añadir insulina de acción lenta. Dr. J.A. Martín Otero

Se presenta el caso de una paciente diabética mal controlada pese a mantener las recomendaciones de cambios en el estilo de vida y estar en tratamiento con metformina y una sulfonilurea en dosis adecuadas. Además de la diabetes, se identifican otros factores de riesgo vascular, como el antecedente familiar, una hipertensión arterial en grado 1 pese a tratamiento con dos fármacos, obesidad de grado 1 y dislipemia en tratamiento de la que se desconoce el grado de control.

En primer lugar, parece necesario insistir en las modificaciones de su estilo de vida, que se muestran claramente insuficientes: persiste el exceso de peso (grado II) a pesar de reiterados intentos para adelgazar. Es bien conocida la relativa falta de eficacia de estas medidas en los pacientes que habitualmente acuden a nuestras consultas. No obstante, es una parte del tratamiento que ha demostrado un beneficio indudable, como fue patente en el estudio Steno-2¹. Una estrategia de intervención intensiva global sistemática en pacientes con DM2 (objetivo de PA $< 130/80 \text{ mmHg}$; $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$, colesterol total $< 175 \text{ mg/dl}$, triglicéridos $< 150 \text{ mg/dl}$ y aspirina sistemática), con una atención especial en la implementación y consecución de los cambios de estilo de vida, durante un período de seguimiento medio de 7,8 años, redujo la incidencia de eventos cardiovasculares, con respecto al tratamiento usual, en un 53%. Así pues, mi primera recomendación sería insistir en las modificaciones del estilo de vida como parte esencial del tratamiento. Estas medidas deben reforzarse siempre (a pesar del desánimo que conlleva en muchos casos), tal y como se recoge en las recomendaciones de las principales sociedades científicas y guías de práctica clínica.

El tratamiento antidiabético debe ser modificado; la paciente toma dos fármacos (metformina y glipizida) y no ha conseguido el objetivo de $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ ². Este objetivo de

control glucémico ha sido puesto en entredicho tras la publicación de los estudios ACCORD³ y ADVANCE⁴. Aunque pueden existir justificaciones para otras opciones terapéuticas, la introducción de insulina basal de acción lenta parece la opción más adecuada. No parece lógico mantener una sulfonilurea (secretagogo) que se está mostrando ineficaz, y puede estar reflejando una probable insulinopenia (fracaso final de la célula beta). La utilización relativamente precoz de la insulina también se recoge en las recomendaciones de otras sociedades científicas como la Asociación Canadiense de Diabetes o la británica.

Diversos estudios han demostrado que el control metabólico de los pacientes con diabetes se asocia a una reducción de complicaciones vasculares (estudios DCCT⁵ en DM1 o UKPDS⁶ en DM2). En ambos estudios el beneficio observado durante el período de seguimiento, en torno a unos 5 años, fue gracias a la reducción de las complicaciones microvasculares. No se apreció una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares o de la mortalidad global, lo que durante muchos años no ha tenido una explicación convincente. Los datos de estos estudios a largo plazo (más de 10 años)^{7,8}, así como los datos a 13 años del estudio Steno-2⁹, demuestran claramente que los beneficios de controlar adecuadamente la diabetes, en términos de evitar complicaciones macrovasculares y, por tanto, de prolongar la supervivencia de los pacientes, se obtienen con una actuación lo más precoz e intensa posible en los primeros años de la enfermedad. Es lo que se ha denominando “efecto legado” o “memoria metabólica”, que probablemente marcará la estrategia terapéutica de la diabetes para los próximos años. Parece pues que no debemos esperar a conseguir un control metabólico adecuado con cambios sucesivos de fármacos, sino procurar un correcto control lo más precozmente posible.

En este sentido, y teniendo en cuenta los fármacos disponibles en la actualidad, la insulina es la más eficaz. La insulina consigue descensos de la HbA_{1c} superiores al 1,5%, lo que sería suficiente para la enferma descripta.

Al desconocer el comportamiento de las glucemias posprandiales, no podemos sugerir otras opciones de insulínización aparte de la insulina basal de acción lenta. Tal vez otras estrategias, como la insulina basal plus (insulina de acción prolongada basal más una dosis adicional de insulina rápida), podrían mejorar el control de esta paciente.

En resumen, mi recomendación sería mantener el tratamiento con metformina y sustituir la sulfonilurea por una insulina de acción prolongada administrada una vez al día.

Bibliografía

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193–203.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
4. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
5. The DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–853.
7. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Mathews DR, Nei HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
8. The Diabetes Control and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–53.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.006

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.