

Hiperuricemia

El tratamiento con hipouricemiantes no es prioritario en la actualidad.

Indapamida puede aumentar discretamente la uricemia, pero es razonable esperar que las modificaciones en el estilo de vida puedan disminuir los valores iniciales.

Ácido acetilsalicílico

Éste es un paciente con elevado riesgo cardiovascular (>10% a 10 años), además de ser mayor de 50 años, por lo que se debe asociar al tratamiento ácido acetilsalicílico (100 mg/día), acompañado de alimentos³.

Nefropatía diabética

Para el tratamiento de su nefropatía diabética, si se observara una progresión de la enfermedad renal crónica (estadios 4 y 5), debería iniciarse una dieta pobre en proteínas³. Al trandolapril (un IECA [inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina]) que ya tomaba, podría añadirse un ARA II para disminuir la proteinuria⁵.

Hiperpotasemia

Los ARA II y los IECA pueden producir una leve Hi K; en cambio, las tiazidas disminuyen el potasio sérico. Como ya se indicó más arriba, este paciente debe realizar una dieta pobre en potasio. Puesto que la función renal es normal, la Hi K se normalizará. Con mucho, la causa más frecuente de Hi K en los pacientes con síndrome metabólico es la insuficiencia renal (que nuestro paciente no padece). Se debería repetir otro análisis para descartar que el paciente no presente una pseudohiperpotasemia (hemólisis del suero en la extracción). También se podrían indicar, eventualmente, diuréticos de asa (furosemida) para disminuir sus edemas y su Hi K, vigilando estrechamente la glucemia.

¿Qué pronóstico le augura a este paciente?

El pronóstico de un paciente con diabetes viene en gran parte marcado por un tratamiento precoz y eficaz de los valores glucé-

micos, puesto que el organismo tiene «efecto memoria»⁶ (*legacy effect*) en lo referente al nivel glucémico. En caso de mal control glucémico durante los primeros años de la DM2, el resultado será un mal pronóstico a largo plazo, independientemente de que más tarde el abordaje mejore, al contrario de lo que ocurre con otros factores de riesgo como la HTA. Desconocemos cómo fue tratado nuestro paciente en los primeros años del diagnóstico de su DM2. Además, padece una neuropatía diabética importante, por lo que debemos prestar la máxima atención a la prevención de las úlceras plantares.

Nuestro paciente ya padece proteinuria franca (estadio IV de la nefropatía diabética en la escala de Mogensen), que representa el marcador de riesgo más potente de mortalidad, especialmente cardiovascular, en la DM2. Como ya dijimos anteriormente, posee un riesgo añadido muy elevado de padecer un episodio cardiovascular (mortal o no) a los 10 años⁵. Hasta cierto punto, este fatal destino puede mejorarse. El pronóstico final dependerá de lo estrictos que seamos (médico y paciente) en controlar con la mayor firmeza todos los factores de riesgo (tabla 1). ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Belch JF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. *Arch Intern Med.* 2003;163:884-92.
2. Mondelli M, Cioni R. Electrophysiological evidence of a relationship between idiopathic carpal and tarsal tunnel syndromes. *Neurophysiol Clin.* 1998;28:391-7.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:11-61.
4. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2009. Available on: www.idf.org
5. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87. Available on: http://www.swisshypertension.ch/docs/2007_hypertension_practice_guidelines.pdf
6. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the Legacy Effect. *N Engl J Med.* 2008;359:1618-20.

Respuesta de la Dra. Antonia Pérez-Lázaro

Introducción

Se trata de un varón de 68 años con diabetes tipo 2 (DM2), clínica de polineuropatía (PND) sensitivomotora distal grave, mal control glucémico (HbA_{1c} 9,8%) y dislipemia diabética, con hipertrigliceridemia (TG 210 mg/dL), aumento del colesterol LDL

(colesterol LDL calculado 145 mg/dL) y disminución del colesterol HDL (38 mg/dL), a pesar del tratamiento con estatinas. Padece una hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con tres fármacos sin conseguir un adecuado control, obesidad de grado I (IMC 30,5 kg/m²) y perímetro abdominal de riesgo cardiometabólico

Fecha de recepción: 9 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2010

Correspondencia:

A. Pérez-Lázaro. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. Correo electrónico: aperezlazaro@ono.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; ATP III: Adult Treatment Panel III; DM2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IDF: International Diabetes Federation; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PA: presión arterial; PND: polineuropatía diabética; RCV: riesgo cardiovascular.

bólico alto. Además, nuestro paciente presenta una microalbuminuria secundaria a una nefropatía de doble etiología, tanto hipertensiva como diabética. Asimismo, podemos observar que tiene antecedentes familiares de HTA, obesidad, diabetes y nefrolitiasis. El paciente cumpliría los criterios diagnósticos de síndrome metabólico definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, la International Diabetes Federation (IDF)², el Adult Treatment Panel III (ATP III)³ o la American Heart Association (AHA)⁴.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 o 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, HTA y tabaquismo, o bien existencia de insuficiencia renal o de albuminuria. Estaríamos ante un paciente con riesgo cardiometabólico muy alto.

¿Qué otras pruebas diagnósticas estarían indicadas en el paciente que nos ocupa?

La información sobre el paciente es limitada. Entre las pruebas complementarias solicitaría las siguientes:

- **Examen de fondo de ojo y presión intraocular.** Recomendada su realización anual en pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico. El diagnóstico de retinopatía diabética es muy probable en un paciente con otra manifestación de microangiopatía como es la microalbuminuria⁵.
- **Valoración del índice tobillo-brazo.** Los pacientes con PND deben evaluarse para descartar la presencia de enfermedad vascular periférica, que constituye un factor de riesgo determinante en la evolución de las lesiones del pie. La palpación de pulsos periféricos muy débiles nos hace sospechar la existencia de afectación arterial periférica. Un índice <0,9 confirmaría este diagnóstico⁵.
- **Estudio de la neuropatía diabética.** El Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) se basa en datos obtenidos de la inspección, la valoración de la sensibilidad vibratoria con diapasón estándar y de los reflejos aquileos (tabla 2). Un valor superior a 2-2,5 sobre un máximo de 8 aumenta el riesgo de desarrollar úlceras plantares. En nuestro paciente el riesgo es elevado, ya que la puntuación es de 7 en el pie derecho y de 5 en el izquierdo. La exploración más objetiva de la sensibilidad vibratoria se consigue con el neurotensiómetro. Se puede explorar a cualquier nivel, pero generalmente se utiliza la punta del primer dedo del pie. Podemos calcular el umbral de percepción vibratoria. Se ha demostrado que cuando es superior a 20 mV, incrementa el riesgo de desarrollar úlceras plantares. También se puede utilizar el diapasón graduado de Rydel, considerando que existe alteración si se pierde la percepción de la sensibilidad al nivel ≤4 octavos. Para valorar la sensibilidad superficial, se utiliza el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g. También deberemos excluir otras posibles causas de neuropatía, como el hipoti-

Tabla 2. Michigan Neuropathy Screening Instrument para el cribado de la neuropatía²⁶

Inspección de los pies	Derecho		Izquierdo	
	Sí (0) / No (1)		Sí (0) / No (1)	
Normal	Sí (0) / No (1)		Sí (0) / No (1)	
Sí / No, indicar:	Deformidad	<input type="checkbox"/>	Deformidad	<input type="checkbox"/>
	Sequedad cutánea	<input type="checkbox"/>	Sequedad	<input type="checkbox"/>
	Callosidad	<input type="checkbox"/>	Callosidad	<input type="checkbox"/>
	Infeción	<input type="checkbox"/>	Infeción	<input type="checkbox"/>
	Fisura	<input type="checkbox"/>	Fisura	<input type="checkbox"/>
	Otro	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>
	Especificar:		Especificar:	
Ulceración	Ausente	(0)	Ausente	(0)
	Presente	(1)	Presente	(1)
Reflejo aquileo^a	Presente	(0)	Presente	(0)
	Presente con refuerzo	(0,5)	Presente con refuerzo	(0,5)
	Ausente	(1)	Ausente	(1)
Sensibilidad vibratoria (1.º dedo)^b	Presente	(0)	Presente	(0)
	Disminuida	(0,5)	Disminuida	(0,5)
	Ausente	(1)	Ausente	(1)
SUMA TOTAL	/ 8			

^aSe considera reflejo presente con refuerzo cuando sólo es evidente con la maniobra de Jendrassik. ^bSe considera disminuida cuando el explorador siente la vibración en su dedo de la mano durante ≥10 segundos que el paciente.

roidismo, el déficit de vitamina B₁₂, la uremia, etc. Con la exploración clínica completa no es necesaria la realización de electromiografía.

- **Sería aconsejable descartar la coexistencia de neuropatía autónoma cardiovascular** mediante la respuesta de la presión arterial (PA) al ortostatismo y la respuesta de la frecuencia cardíaca a las maniobras de Valsalva, la respiración profunda y el ortostatismo. La presencia de neuropatía autonómica cardiovascular confiere un mayor riesgo de isquemia miocárdica silente^{6,7}.
- **Electrocardiograma y ecocardiografía.** Nos informará de la existencia de cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o bloqueo de rama. En pacientes hipertensos con HVI en el electrocardiograma, el bloqueo de rama izquierda del haz identifica a los individuos con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁸. La realización de ecografía cardíaca es más sensible y específica en estos pacientes.
- **Otros:**
 - Automonitorización de la PA o monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).
 - Resulta controvertido si se recomienda un cribado sistemático de cardiopatía isquémica en pacientes con DM asintomáticos. Se establece que si el riesgo cardiovascular (RCV) es muy elevado, debería someterse a evaluación cardiológica.
 - Una ecografía carotídea y renal completarían el estudio.

¿Qué modificaciones haría usted en el estilo de vida y en el tratamiento farmacológico de este paciente? Dieta y estilo de vida

Las recomendaciones dietéticas están presentes en todas las guías de práctica clínica sobre HTA y DM2^{5,9}.

La presencia de diabetes, HTA, obesidad e hiperlipemia aconseja una dieta hipocalórica pobre en sal (<3 g /día), grasas (especialmente saturadas) e hidratos de carbono de rápida absorción. El objetivo sería una reducción de 8 kg (10% del peso basal) en 6 meses. Esta reducción tiene un efecto favorable sobre la DM, la HTA y la dislipemia. Prescribiría una dieta de 1.200 kcal/día, con un aporte de hidratos de carbono de 50-55% y 20-30 g de fibra, un aporte de proteínas de 0,8 g/kg de peso ideal (el 50-75% de ellas de alto valor biológico) y un porcentaje de grasa total del 30% (grasas saturadas <7%, grasas poliinsaturadas <7%, grasas *trans* <2% y grasas monoinsaturadas 15-20%).

El paciente presenta hiperuricemia. El aumento de ácido úrico se reconoce como un hallazgo común en sujetos con síndrome metabólico. Los niveles de urato sódico pueden ser considerados como un marcador de inflamación, isquemia y estrés oxidativo en pacientes con obesidad, HTA o diabetes con elevado RCV¹⁰. Así pues, la dieta será pobre en purinas y la ingestión de alcohol estará prohibida. Aunque se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para aclarar si los pacientes con alto RCV e hiperuricemia se benefician o no del tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa, en nuestro caso estaría indicado el tratamiento por la presencia de litiasis renal, ya que existen estudios que demuestran que alopurinol disminuye la probabilidad de recurrencia de cálculos de oxalato cálcico en pacientes con hiperuricemia¹¹.

La restricción calórica debe acompañarse de un incremento de la actividad física cotidiana y de la realización de ejercicio físico programado de forma regular para evitar la pérdida de masa muscular. Teniendo en cuenta la existencia de PND sensitivomotora grave, la programación de ejercicio debe ser muy gradual y basarse en ejercicios en los que el apoyo en los pies sea menor (para minimizar el riesgo de úlceras), como la natación, la bicicleta estática o los ejercicios de brazos y tronco. Se debe instruir al paciente para el aseo y cuidado de los pies y la inspección diaria para evitar las lesiones o descubrirlas precozmente.

Tratamiento farmacológico Neuropatía

El dolor neuropático es el resultado de una lesión con alteración de la transmisión de la información nociceptiva en el sistema nervioso central o periférico. Una de sus principales características es la alodinia, es decir, la aparición de dolor en respuesta a estímulos que habitualmente no son dolorosos. Los antidepresivos tricíclicos constituyen el primer escalón terapéutico en el tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa⁵ (figura 1). La mayor evidencia disponible en cuanto a eficacia se refiere a amitriptilina. Como inconveniente, este fármaco presenta un estrecho margen terapéutico y una elevada incidencia de efectos secundarios, como estreñimiento, mareos, sequedad oral,

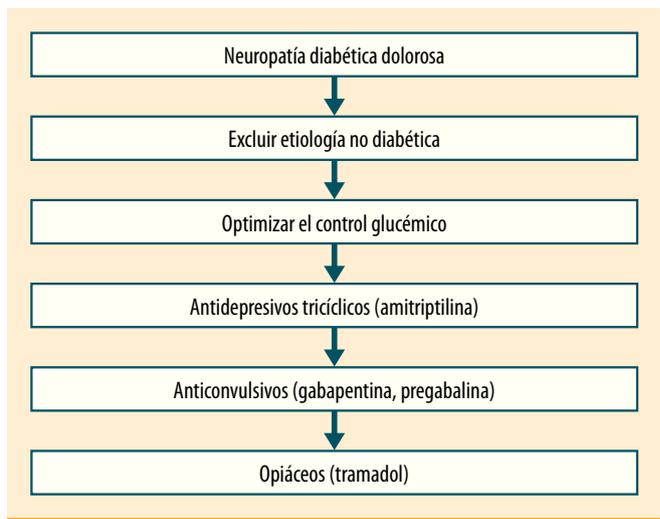


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética propuesto por la American Diabetes Association (ADA)⁵

aumento de peso, retención urinaria, hipotensión ortostática, trastornos de la conducción cardiaca, etc. La dosis de inicio es 25 mg/día administrados en el momento de acostarse, y se aumentará progresivamente según la tolerancia y eficacia hasta 75-125 mg/día.

El siguiente escalón terapéutico está ocupado por los anticonvulsivos análogos del GABA (ácido gammaaminobutírico). Entre ellos contamos con gabapentina, 300-400 mg administrados inicialmente antes de acostarse y aumentando la frecuencia hasta 3 veces al día. También con pregabalina¹², que ofrece como ventajas sobre la anterior el presentar una menor variabilidad interpersonal y que su administración es 2 veces al día. Finalmente, duloxetine es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que muestra una buena tolerancia; se administra una vez al día.

Podemos añadir al tratamiento analgésicos convencionales como ibuprofeno, AAS (ácido acetilsalicílico) o tramadol. La aplicación tópica de capsaicina al 0,075%, 4-5 veces al día durante 4-6 semanas, puede ser útil.

La electroterapia puede asimismo beneficiar a algunos pacientes que no toleran o no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico.

Hipertensión arterial

El objetivo diana de las cifras de presión arterial en pacientes con DM se establece en cifras inferiores a 130/80 mmHg¹³. Dado que el paciente mantiene cifras de PA por encima del límite recomendado y además tiene microalbuminuria, necesitaríamos optimizar el tratamiento. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) es el más apropiado en este caso, y las dosis utilizadas no son las máximas, pero no estaría indicado aumentar la dosis por la hiperpotasemia⁵. Deberíamos suspender el tratamiento con indapamida por la hiperuricemia. El antagonista del calcio se puede mantener si los edemas en miem-

bros inferiores son leves-moderados. Como alternativa podemos considerar el tratamiento con betabloqueadores, pues han demostrado reducir la morbimortalidad en pacientes con DM2¹⁴. Presentan problemas como el enmascaramiento de los síntomas hipoglucémicos y la posible exacerbación de la enfermedad vascular periférica. Sería interesante conocer el resultado del índice tobillo-brazo. Los más utilizados son atenolol, bisoprolol, nebivolol y carvedilol. Este último combina un efecto bloqueador beta no selectivo y antagonista alfaadrenérgico, con algunas ventajas sobre los bloqueadores betaadrenérgicos clásicos, especialmente en cuanto a tolerancia y ausencia de efectos perjudiciales en el metabolismo hidrocarbonado. Otro fármaco que considerar es doxazosina, un alfabloqueador con un excelente perfil metabólico; sin embargo, su principal efecto secundario, que es la hipotensión ortostática, puede limitar su uso, ya que es especialmente poco tolerada en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular. Otros fármacos que pueden utilizarse son los agentes de acción central como monoxidina, que actúa sobre los receptores imidazólicos que modulan la actividad del sistema simpático.

Dislipemia

El colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) calculado mediante la fórmula de Friedewald nos da un valor de 145 mg/dL, que es superior al valor de referencia aconsejado (<100 mg/dL). El colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) es de 38 mg/dL, inferior al recomendado (>45 mg/dL), y la cifra de triglicéridos (TG), 210 mg/dL, superior a la recomendada (<150 mg/dL)¹⁵. El objetivo fundamental del tratamiento se debe centrar en reducir los valores de colesterol LDL, ya que es el predictor más importante de RCV en el paciente diabético. Un aumento de 1 mmol (38,7 mg/dL) de colesterol LDL eleva un 57% el riesgo de episodios cardiovasculares. Por tanto, los hipolipemiantes de primera elección son las estatinas. La intensificación del tratamiento hipolipemiante en nuestro paciente consistiría en cambiar a atorvastatina 80 mg/día¹⁶. En caso de mantener los triglicéridos elevados y el colesterol HDL bajo, añadiríamos fenofibrato o ácido nicotínico al tratamiento. Los hipolipemiantes más potentes para reducir la trigliceridemia son los fibratos, que además aumentan el colesterol HDL, aunque su utilidad para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV) no está bien establecida¹⁷. El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para elevar el colesterol HDL, y las nuevas formulaciones de liberación retardada no empeoran el control glucémico y mejoran la tolerabilidad¹⁸.

Control glucémico

El paciente presenta una DM2 de larga evolución con mal control metabólico (HbA_{1c} 9,7%). Actualmente recibe tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), metformina en dosis máximas y sulfonilureas.

Cuando los ADO no logran mantener los objetivos de HbA_{1c} es necesario iniciar la insulino terapia¹⁹. Se ha demostrado que el porcentaje de contribución a la HbA_{1c} es diferente según la cifra de HbA_{1c}²⁰. En nuestro paciente, con una HbA_{1c} de 9,7%, la con-

tribución de las glucemias basales y posprandiales sería del 60 y el 40%, respectivamente. Nuestro primer objetivo sería tratar la glucemia en ayunas, añadiendo insulina basal a la metformina y sustituyendo glimepirida por repaglinida por su duración de acción más corta y su menor riesgo de hipoglucemias. Como insulina basal podríamos utilizar glargina o detemir en administración nocturna por su menor riesgo de hipoglucemias frente a la insulina NPH, en dosis de 16 UI (0,2 UI/kg/día). Sería conveniente disponer de automonitorización diaria de la glucemia, enseñando al paciente un algoritmo sencillo para titular dosis de insulina, aumentando 2 UI cada 3 días hasta conseguir los objetivos de glucemia en ayunas (70-130 mg/dL). Si no conseguimos el objetivo metabólico, el paciente realizará automonitorización de las glucemias posprandiales y se administrará un análogo rápido de insulina antes de una o de varias comidas, a razón de 0,05-0,15 UI/kg en cada dosis prandial²¹.

Antiplaquetarios

Se recomienda utilizar AAS (75-162 mg/día), ya que estamos ante un paciente con alto riesgo cardiovascular²². En la mayoría de ensayos clínicos las dosis oscilan entre 75 y 325 mg/día. Aunque no hay datos que apoyen el uso de una dosis concreta, si se utiliza la dosis más baja posible puede ayudar a reducir los efectos secundarios. Por el contrario, un ensayo aleatorizado de AAS 100 mg/día mostró un escaso efecto en un subgrupo de pacientes diabéticos^{23,24}.

¿Qué pronóstico le augura a este paciente?

Por el hecho de tratarse de un paciente con DM2, ya es un paciente con alto riesgo cardiovascular. Para realizar un cálculo más preciso podemos utilizar modelos como el SCORE, el REGIDOR, el Framingham o el derivado del UKPDS (Risk Engine). Este último pondera dos factores que tienen gran importancia a la hora de predecir episodios cardiovasculares, como son la duración de la diabetes y el grado de control metabólico medido por la HbA_{1c}. Además, también calcula el riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular. Nuestro paciente tendrá un riesgo, en los próximos 10 años, del 54% de padecer un episodio coronario, del 43,4% de un episodio coronario mortal, del 19% de ictus y del 2,9% de ictus mortal. Presenta asimismo un alto riesgo de úlceras en los pies al obtener una puntuación elevada en la escala MNSI, y un riesgo 20 veces superior de desarrollar insuficiencia renal terminal por la presencia de microalbuminuria^{25,26}. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Bull. 199; 1-59. Available on: www.who.it
3. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available on: www.idf.org

4. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association Natural Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev.* 2005;13:322-7.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
6. Li Z, Dahlöf B, Okin PM. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens.* 2008;26:1244-9.
7. Bax JJ, Young LH, Frye RL. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2729-36.
8. Cabezas-Cerrato J. Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes. *Av Diabetol.* 2005;21:266-72.
9. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-7.
10. Hjortnaes J, Algras A. Serum acid uric levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;9:1882-7.
11. Ettinger B, Tang A, Citron JT. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med.* 1986;315:1386-9.
12. Boix Carreño E, Picó Alfonso AM. Utilidad de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:307-14.
13. Guidelines European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002;4:393-405.
15. Turner RC, Mills H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *Br Med J.* 1998;316:823-8.
16. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005;28:1151-7.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
18. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Höllriegel R, Schuler G, Niebauer J, et al. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis.* 2009;205:207-13.
19. Hirsch B, Richard M. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes.* 2005;23:257-64.
20. Monnier L, Lapinski H. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:881-5.
21. Ampudia Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2008;21:7-20.
22. ADA. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S72-3.
23. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA.* 2007;297:1018-24.
24. Sacco M, Pellegrini F, Rocanglioni MC. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
25. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 1177-218.
26. Feldman EL, Stevens MJ. Clinical testing in diabetic peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci.* 1994;21:S3-7.