

# ABORDAJE TERAPÉUTICO Y CONTROL GLUCÉMICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

## Sumario

- 1 Introducción 2 Algoritmo del tratamiento farmacológico de la DM2  
3 Monoterapia: el papel de la metformina en la DM2 4 Tratamiento combinado de la Diabetes  
5 Objetivos de glucemia en DM2

## Presentación

En este Sacylite se revisan las recomendaciones de tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que no logran alcanzar un control glucémico adecuado con medidas no farmacológicas, así como las estrategias más recomendables de combinación de fármacos (doble y triple terapia) cuando fracasa el tratamiento en monoterapia.

Además se aborda la influencia del control glucémico intensivo en el riesgo cardiovascular, valorado en varios ensayos clínicos aleatorizados ECA (VADT, ACCORD, UKPDS, ADVANCE), algunos meta-análisis y estudios observacionales recientes. También se describen las recomendaciones orientativas de las cifras objetivo de hemo-

globina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) y el balance-riesgo beneficio por las hipoglucemias graves.

La Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre DM2 editada por el Ministerio de Sanidad en el 2008, es una herramienta útil para el abordaje de la DM2. Las recomendaciones de esta guía contemplan las realizadas por la guía NICE y las de otras Sociedades Científicas en cuanto a los criterios diagnósticos y las líneas prioritarias de tratamiento, así como las evidencias científicas de los principales ECA de calidad, meta-análisis y revisiones sistemáticas que sirven de soporte en las diversas recomendaciones. Estas líneas son coincidentes en gran parte con las recomendaciones de la Guía SIGN publicada en 2010.

## Resumen

- **Metformina (MET)** es el **tratamiento de elección** en DM2, con o sin sobrepeso u obesidad. A diferencia de sulfonilureas (SU) e insulina, MET produce una pérdida de peso de aproximadamente 1,5 kg sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.
- **SU** deberían considerarse como tratamiento alternativo de primera línea cuando MET no se tolera o está contraindicada, y/o en personas sin sobrepeso. Las SU producen aumento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias.
- La asociación **MET + SU** es la de mayor experiencia de uso. En el resto de combinaciones de antidiabéticos orales (ADOs) no existe esta información.
- Si con doble terapia oral persiste un **inadecuado control** de la glucemia se recomienda valorar añadir insulina al tratamiento con **ADOs**.
- Sólo se recomienda la **triple terapia oral** en pacientes seleccionados después de una valoración de su riesgo cardiovascular o en los que existan problemas para la insulinización.
- Las **glitazonas** (pioglitazona y rosiglitazona) pueden presentar problemas de seguridad cardiovascular, lo que ha dado lugar a la suspensión de la rosiglitazona y ambas se asocian a un aumento del riesgo de fracturas.
- Los **inhibidores de la DPP-4** (gliptinas) carecen de ensayos de larga duración que proporcionen datos sobre su eficacia en morbi-mortalidad cardiovascular y de seguridad a largo plazo. Su uso se ha asociado a la aparición de infecciones, y la sitagliptina a pancreatitis.
- La Guía de DM2 del Ministerio de Sanidad de 2008 establece como objetivo de control glucémico adecuado un valor de HbA<sub>1c</sub> <7%.
- En pacientes con diabetes de muchos años de evolución y con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, aumenta la mortalidad con cifras de HbA<sub>1c</sub> < 6% en comparación con objetivos de 7%-7,9%.
- En las cifras objetivo de HbA<sub>1c</sub> se deben valorar los beneficios de un control estricto en relación a los posibles riesgos de hipoglucemia.

# 1 Introducción

La DM2 es un síndrome compuesto por varias enfermedades metabólicas que presenta hiperglucemia crónica por un déficit en la secreción de insulina, un déficit en la acción de la misma (resistencia insulínica) o ambos<sup>1</sup>. La DM2 supone el 90% de los casos de diabetes.

Los pacientes con DM2, generalmente tienen sobrepeso u obesidad, lo que conlleva un aumento en la resistencia de insulina. Presentan un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular (el 65% de los diabéticos fallecen por una enfermedad CV) como consecuencia de las complicaciones macro y microvasculares, por lo que adquiere especial importancia el control de los factores de ries-

go cardiovascular (FRCV).

La primera medida del control glucémico es el binomio dieta-ejercicio físico. El tratamiento dietético es un pilar fundamental en el manejo de la DM2. Por otra parte, el ejercicio físico aumenta la captación de glucosa por el músculo, incluso cuando no se disminuye el peso, ayudando a mejorar el control metabólico. Es importante que el ejercicio se realice al menos 3 ó 4 días por semana para mejorar la sensibilidad a la insulina. En los pacientes que no responden a estas medidas y según control glucémico, se debe plantear el inicio del tratamiento farmacológico.

# 2 Algoritmo del tratamiento farmacológico de la DM2

	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
<b>MONOTERAPIA</b>	INTERVENCIÓN SOBRE ESTILOS DE VIDA (dieta y ejercicio)  HbA <sub>1c</sub> ≥ 7% (*) Intervención estilo de vida + METFORMINA <sup>a</sup> 3 meses HbA <sub>1c</sub> ≥ 7%	a) Puede considerarse una SULFONILUREA en pacientes sin sobrepeso (IMC <25) o si intolerancia a metformina, utilizar Sulfonilurea.
<b>DOBLE TERAPIA</b>	Intervención estilo de vida + METFORMINA <sup>b</sup> + SULFONILUREA <sup>c</sup> 3 meses HbA <sub>1c</sub> ≥ 7%	b) Si intolerancia a metformina, utilizar glitazonas (pioglitazona). c) Si SU contraindicada o comidas irregulares, utilizar glinidas (repaglinida, nateglinida).
<b>TTO. COMBINADO ADO + INSULINA</b>	Intervención estilo de vida + INSULINA (NPH) nocturna <sup>d</sup> + METFORMINA ± SULFONILUREA <sup>e</sup> 3 meses HbA <sub>1c</sub> ≥ 7%	d) Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (glargina o detemir) e) Si rechazo a insulina: intervención estilo de vida + Triple terapia oral (SU+MET+GLI)**
<b>TTO. COMBINADO ADO + TTO. INTENSIVO INSULINA</b>	Intervención estilo de vida + METFORMINA ± SULFONILUREAS + tratamiento INTENSIVO con INSULINA con dos o más dosis <sup>f</sup>	f) Revisar la necesidad de continuar con SU o disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemia.

Adaptado de la Guía del Ministerio de Sanidad de 2008<sup>2</sup>

\* Guías como SIGN y NICE, publicadas con posterioridad, consideran que podría ser apropiado al inicio del diagnóstico, valorar la HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%.

\*\* Si SIGN y NICE establecen la triple terapia oral añadiendo a MET + SU una Glitazona o un inhibidor de la DPP-4 al mismo nivel que el inicio de la insulinización.

# 3 Monoterapia: el papel de la Metformina en la DM2

El tratamiento de la hiperglucemia debería iniciarse con monoterapia y supervisar la respuesta utilizando como medida la HbA<sub>1c</sub>.

## Metformina

MET ha demostrado ser igual de eficaz en la reducción de HbA<sub>1c</sub> que el resto de los ADOs, con disminuciones entre el 1%-2%<sup>3,4</sup>. Este efecto se observa tanto en pacientes obesos como en los no obesos<sup>5,6</sup>. Por ello, MET se considera una opción adecuada como terapia inicial en diabéticos tipo 2 no obesos<sup>7</sup>.

En obesos con DM2, MET<sup>8</sup> ha demostrado una reducción de riesgo de eventos relacionados con la diabetes (muerte o infarto de miocardio), no explicable por el control glucémico sino por un efecto específico de la MET.

Además, a diferencia de otros antidiabéticos orales (ADOs), MET no produce hipoglucemia ni ganancia de peso<sup>3,8</sup>.

- **Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales** (dolor abdominal, náusea y diarrea)<sup>3</sup>. Estos síntomas pueden ser atenuados al administrar MET con alimentos y con

la titulación lenta de la dosis. Los efectos adversos sólo suponen la retirada del fármaco a menos del 5% de los pacientes<sup>9</sup>.

- Aunque la **acidosis láctica** es un efecto adverso grave que se asocia a la utilización de MET, no se ha demostrado un aumento de dicho efecto en la población diabética.

En una Revisión Sistemática (RS) Cochrane de 206 ensayos comparativos y estudios de cohortes no se observó casos de acidosis láctica fatal o no fatal en 47.846 pacientes tratados por año con MET

o en 38.221 pacientes tratados por año en el grupo sin MET. No existen pruebas consistentes que apoyen que la MET se asocie con un mayor riesgo de acidosis láctica o un aumento en los niveles de lactato, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes<sup>10</sup>.

Está contraindicada en pacientes con niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres. No se ha evaluado la seguridad de MET en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

**La metformina es el fármaco de primera elección para diabéticos tipo 2 con o sin sobrepeso.**

**La alternativa a metformina en monoterapia son las sulfonilureas, para pacientes que no la toleren o en los que esté contraindicado su uso.**

### Sulfonilureas

**SU** han demostrado eficacia en conseguir un control glucémico similar a MET y en la reducción de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes y la microangiopatía<sup>11</sup>.

- El tratamiento con SU produce aumento de peso medio de 2 kilos (1,7-2,6)<sup>11</sup>.

- Su uso se asocia con riesgo de hipoglucemia y se estima que pueda aparecer una hipoglucemia por cada 100 pacientes tratados en un año<sup>12</sup>.
- Están más recomendadas las de segunda generación y prácticamente han caído en desuso las de primera generación, como la clorpropamida.

## 4 Tratamiento combinado de la diabetes

### 4A Doble terapia oral

Cuando con monoterapia el control glucémico no es adecuado, puede ser necesario añadir otros hipoglucemiantes.

#### Tratamiento de Elección

- La combinación de primera elección es **MET con SU**, siempre que no exista contraindicación. Es la asociación con mayor experiencia de uso. Sin embargo, no está claro el efecto de esta asociación sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total, ya que no existen ECA que lo analicen<sup>2</sup>.

#### Tratamientos Alternativos

- En caso de intolerancia a SU o en pacientes con comidas irregulares, se recomienda asociar a la metformina una **metiglínida** (repaglinida, nateglinida)<sup>1,2</sup>. La eficacia de esta combinación en el control glucémico es similar al de la combinación de MET con SU. No se ha estudiado la eficacia de glinidas en la reducción de complicaciones micro y macrovasculares<sup>13</sup>.
- Las **glitazonas** (pioglitazona o rosiglitazona). Son fármacos de **segunda elección en terapia combinada**. Actualmente solo comercializada la pioglitazona; **la rosiglitazona ha sido recientemente**

**retirada**. Aunque mejoran el control glucémico en cuantía similar a otros ADOs, debido a sus efectos adversos<sup>3,10</sup>, su uso debería restringirse a los pacientes con mal control glucémico e intolerancia o contraindicación a uno de los fármacos de la terapia de elección. En este caso, se **recomienda** la utilización de **pioglitazona (PIO)**.

- Se ha valorado su **eficacia** en reducción de morbimortalidad cardiovascular<sup>16,17</sup>. Sin embargo, resulta difícil establecer su efecto<sup>18</sup>, ya que ciertos resultados favorables en variables CV coexisten con un importante aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca (IC). Por esta razón, se aconseja una vigilancia estrecha en pacientes que puedan desarrollar IC: ancianos, personas con alto índice de masa corporal, diabéticos con microalbuminuria y con HTA. Su uso está contraindicado en pacientes con IC establecida de cualquier grado<sup>19</sup>. De hecho se ha cuestionado la seguridad cardiovascular de las glitazonas<sup>20</sup> por el aumento de **insuficiencia cardiaca** asociado con **PIO**<sup>14,21</sup> y con rosiglitazona (**ROSI**)<sup>15,22-24</sup>.
- Añadido al problema de la insuficiencia cardiaca existen otros efectos adversos como son la aparición de **edemas**, el **aumento de peso** y el aumento del riesgo de **fracturas** periféricas que aumenta el riesgo en hombres y se duplica en mujeres<sup>25,26</sup>.

El estudio **PROACTIVE**<sup>16</sup>: (n=5.328) incluyó pacientes con DM2 con antecedentes de enfermedad CV; se excluyeron los que padecían IC y se administró **PIO** o placebo

No se observaron diferencias en la variable principal (mortalidad, IAM no fatal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación de las piernas, revascularización coronaria, o revascularización de las piernas (HR=0,90;IC 95%:0,80-1,02;p=0,95) ni en cada una de las variables que la componen. En el grupo de PIO se reduce el riesgo en **la variable secundaria** (mortalidad por cualquier causa, IAM no fatal, e ictus) (HR=0,84;IC 95%:0,72-0,98;p=0,027). Se observó una mayor incidencia de **IC** (11% vs 8%) en el grupo tratado con PIO vs placebo, así como un **aumento significativo** en la tasa de **fracturas** en mujeres (5.1% vs 2.5%) y de edema.

El estudio **RECORD 2009**<sup>17</sup> (n=4.447) incluyó pacientes con DM2 y se realizó una comparación entre el tratamiento **MET + SU vs ROSI + MET vs ROSI + SU**

Se trata de un estudio de **no inferioridad**, en el que se demostró que el riesgo de muerte u hospitalización de origen CV en los pacientes tratados con ROSI no era mayor del 20% respecto de los tratados con otros fármacos (HR=0.99;IC 95%:0.85-1.16).

La incidencia de **IC** fue el doble en el grupo tratado con ROSI (HR=2.10;IC 95%:1.35-3.27) respecto al grupo control (MET + SU). Un análisis más detallado de los resultados del RECORD<sup>19</sup> en 2010 confirmó el aumento de incidencia de IC en los pacientes tratados con ROSI (HR=2.6;IC 95%:1.1-4.1).

**La reevaluación riesgo-beneficio realizada en Europa ha concluido, que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de la rosiglitazona superan sus posibles beneficios. En consecuencia, el 23-09-2010 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha comunicado la suspensión de comercialización de todos los medicamentos que lleven rosiglitazona.**

- Los **inhibidores de la DPP-4** (sitagliptina, vidagliptina)<sup>27</sup>, han demostrado ser capaces de alcanzar un adecuado control glucémico en monoterapia y en terapia combinada similar al de MET o a la combinación de MET + SU. La combinación de MET con gliptinas presenta menos hipoglucemias que la combinación de MET + SU. Sin embargo los inhibidores de la DPP-4 **no se consideran una terapia de primera elección** por estos motivos:
  - No hay información sobre el efecto en morbimortalidad CV, microvascular ni sobre mortalidad total.
  - Se desconoce su **perfil de seguridad** a largo plazo, tanto por la duración de los ensayos como por su reciente comercialización. El uso de estos fármacos se ha asociado a un aumento de las infecciones (nasofaringitis, infecciones de las

vías respiratorias superiores, infección urinaria). La pancreatitis es un efecto adverso de la sitagliptina y se recomienda estar alerta ante los signos de aparición: náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipertensión grave.

La comercialización de la combinación de **metformina + gliptina** en una sola pastilla, puede ser una de las explicaciones al gran aumento de la utilización de esta combinación. Debería restringirse a **casos en los que no sea posible otra alternativa**, como cuando no se consiga una respuesta adecuada a la doble terapia de elección (MET + SU) o en caso de contraindicación a las SU, ya que no se dispone de suficiente información de las gliptinas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

## 4B Rechazo a la doble terapia oral

- Es necesario valorar la aportación de la triple terapia oral frente a la doble terapia o a la administración de insulina<sup>1</sup>. La **triple terapia** oral puede recomendarse, después de una valoración de sus posibles riesgos CV, en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización<sup>1,2</sup>.
- La comparación de la **triple terapia oral** (SU, MET y una glitazona) con **doble terapia oral** (SU + MET o MET + glitazona), mostró una **mayor eficacia** en el **control glucémico** (disminución adicional de HbA<sub>1c</sub>), pero se encontró una **mayor frecuencia de eventos adversos** (mayor incidencia de hipoglucemia y

aumento de peso<sup>29</sup>, así como de edemas<sup>28,29</sup>).

- En tres ECA que comparan la **triple terapia oral** (SU, MET y una glitazona) frente a la asociación **insulina + MET** o la asociación de **MET + SU**, no se observan diferencias significativas en el control glucémico entre la triple terapia oral y la asociación de insulina y ADOs, aunque se produce un mayor número de eventos de hipoglucemia con la asociación de insulina + ADOs. Rosiglitazona provocó más efectos adversos que insulina glargina, sobre todo por la elevada incidencia de edemas (12,5% frente a ningún caso con insulina)<sup>29A,29B</sup>.

## 4C Cuándo iniciar la terapia con insulina en DM2

- La insulina está indicada cuando los ADOs están contraindicados como en insuficiencia renal, descompensación aguda (hiperosmolar o clínica) o sintomatología cardinal importante.
- Cuando ocurre el **rechazo** de la doble terapia oral con **MET + SU**, debe iniciarse tratamiento con insulina para mantener o mejorar el control glucémico, manteniendo la terapia con MET y SU<sup>12</sup>.
- La combinación de **insulina NPH** en **dosis única nocturna** asociada a **ADOs** proporciona un control glucémico comparable a la monoterapia con insulina cada 12 horas o en pauta múltiple.
- En comparación con la monoterapia con insulina, la combinación de **metformina** con **insulina mejora el control glucémico** (disminución de HbA<sub>1c</sub>) con una **menor ganancia de peso**. Los resultados sobre la frecuencia de **hipoglucemias** son contradictorios. Parece que las hipoglucemias aumentan a medida que se intensifica el tratamiento. No existen datos de morbimortalidad.

- Si no se alcanza un control glucémico con la administración única nocturna, se **intensifica** el tratamiento con **insulina en varias dosis**.
- Los estudios que comparan las diferentes insulinas no están diseñados para mostrar diferencias en complicaciones micro y macrovasculares y tampoco proporcionan datos sobre calidad de vida o preferencias de los pacientes.
- **No** existen **diferencias** significativas en el control glucémico evaluado mediante HbA<sub>1c</sub> entre **los análogos de insulina de acción lenta y la insulina NPH**. Los análogos de **insulina de acción lenta** se asocian con un menor riesgo de hipoglucemias sobre todo de las **nocturnas**.
- Entre los análogos de insulina de acción rápida y la insulina humana de acción rápida, no existen diferencias significativas en el control glucémico evaluado mediante HbA<sub>1c</sub> ni en la frecuencia de hipoglucemias.

# 5

## Objetivos de glucemia en diabéticos tipo 2

En la mayoría de los ensayos realizados con antidiabéticos orales o insulinas, se mide la capacidad de controlar la glucemia valorando el efecto sobre la hemoglobina glicosilada HbA<sub>1c</sub> y la aparición de hipoglucemias, aunque algunos estudios comparan los efectos de un con-

trol glucémico intensivo frente a un control glucémico convencional en variables con relevancia clínica: mortalidad y morbilidad macrovascular o microvascular<sup>30,31,32,33,34</sup>.

## 5A Los primeros ensayos clínicos

Hasta 2008 los únicos datos disponibles que comparaban el control glucémico intensivo con el habitual, provenían de los ensayos que engloba el proyecto UKPDS realizado en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2).

**El UKPDS-33**<sup>30</sup> se realizó con 4.075 pacientes con **diagnóstico reciente de DM2**. El objetivo del grupo calificado como terapia convencional consistía en mantener con dieta una glucemia en ayunas por debajo de 270 mg/dl libre de síntomas de hiperglucemia, y só-

lo cuando no se controlaran las hiperglucemias se usaba medicación (42%). El objetivo del grupo con terapia intensiva era mantener glucemias en ayunas <108 mg/dl utilizando SU o insulina. Los valores medios de HbA<sub>1c</sub> fueron de 7,0% en el grupo de terapia intensiva (sólo el 50% de los pacientes lograron cifras por debajo del 7%) y de 7,9% en el de la terapia convencional. Es de destacar que la intervención considerada como intensiva en UKPDS es similar a la que en posteriores ensayos se llamaría terapia convencional.

Cuando se comparan los resultados del UKPDS con los ensayos posteriores, es importante tener presente que bajo una misma denominación se plantean objetivos terapéuticos diferentes.

La reducción observada de la variable compuesta (muerte relacionada con diabetes, complicaciones macrovasculares y complicaciones microvasculares) en el grupo de terapia intensiva, se debía a la reducción de las complicaciones microvasculares (RR=0,75; IC95%:0,60-0,93). No hubo disminución significativa en IAM o amputaciones.

**La metformina demostró un beneficio en variables CV más allá del efecto sobre el control glucémico, lo que la sitúa como el tratamiento de elección en pacientes obesos con DM2 (UKPDS-34)<sup>31</sup>.**

El UKPDS-34<sup>31</sup> es similar a UKPDS 33, pero en este caso los 1.704 pacientes eran **obesos o con sobrepeso**. En la terapia intensiva se diferenciaban dos grupos, unos tratados con MET y otros con SU o insulina (un subgrupo del ensayo anterior). No hubo diferencias en las cifras finales de HbA<sub>1c</sub> conseguidas entre los grupos de MET, SU o insulina. En el tratamiento convencional no se mostraron tampoco tales diferencias. En el grupo tratado con MET se observó una reducción de riesgo en comparación con el grupo convencional tanto en la variable principal (variable compuesta por eventos relacionados con la diabetes) (RR =0,68; IC 95%:0,53-0,87) como en otras variables secundarias (muerte relacionada con la diabetes, mortalidad total e IAM). Este efecto, por tanto, no puede ser atribuido a las

diferencias en el control glucémico, sino a un efecto específico de la MET.

Una vez finalizados los ensayos anteriores, se siguieron a 3.277 pacientes durante diez años más<sup>35</sup>. Se demostró que los beneficios de la estrategia intensiva se mantuvieron a pesar de que las diferencias en los niveles de HbA<sub>1c</sub> desaparecieron al año de finalizar el ensayo aleatorizado. El estudio confirmó que el tratamiento con MET en pacientes obesos disminuía el riesgo de eventos relacionados con la diabetes, la mortalidad y el infarto de miocardio. En los grupos tratados con SU o insulina, se detectó una disminución del riesgo de infarto y mortalidad, a diferencia de los resultados del ensayo aleatorizado (UKPDS-33).

**El UKPDS- SEGUIMIENTO<sup>35</sup> confirma los efectos favorables, mantenidos en el tiempo, del control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente.**

**Es importante tener en cuenta que en estos ensayos el denominado tratamiento convencional era casi exclusivamente una intervención con dieta y que los pacientes en tratamiento intensivo se trataban con lo que ahora calificaríamos como terapia convencional con un promedio de HbA<sub>1c</sub> de 7%.**

## 5B Los últimos ensayos clínicos

En el año 2008 se publicaron los resultados de tres ensayos dirigidos a valorar el efecto de la terapia intensiva en el control de la glucemia. Las diferencias con los pacientes del UKPDS eran evidentes: mayores de 60 años, diabetes de más de 8 años de evo-

lución, otros factores de riesgo CV y antecedentes de enfermedad CV (> 30%).

Los objetivos terapéuticos que se planteaban en el grupo de terapia intensiva eran más agresivos: **HbA<sub>1c</sub> < 6-6,5%**.

**Tabla 1 Características de los pacientes de los ensayos clínicos y los objetivos de tratamiento**

ENSAYO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES*	TRATAMIENTO CONVENCIONAL		TRATAMIENTO INTENSIVO	
		Objetivo	Valor final HbA <sub>1c</sub>	Objetivo	Valor final HbA <sub>1c</sub>
UKPDS 33 (1998) <sup>30</sup>	Pacientes de <b>53</b> años sin patología asociada, diabéticos de diagnóstico reciente	glucemia en ayunas 110- 270 mg/dl, sin hiperglucemia	<b>6,9-8,8%</b>	glucemia en ayunas <108 mg/dl	<b>6,2-8,2%</b>
ADVANCE 2008 <sup>33</sup>	Pacientes de <b>67</b> años, antecedentes de ECV (32%), diabetes de 8 años de duración	≤ <b>7%</b>	<b>7,3%</b>	≤ <b>6,5%</b>	<b>6,5%</b>
ACCORD 2008 <sup>32</sup>	Pacientes de <b>62</b> años, antecedentes de ECV (35%), diabetes de 8-10 años de duración	<b>7-7,9%</b>	<b>7,5%</b>	<b>&lt;6%</b>	<b>6,4%</b>
VADT 2009 <sup>34</sup>	Pacientes de <b>60,4</b> años, antecedentes de ECV (40%), diabetes de 11,5 años de duración	<b>&lt;9%</b> y 1,5% < que el tto. intensivo	<b>8,4%</b>	HbA <sub>1c</sub> < <b>6%</b> 1,5% < que el tto. convencional	<b>6,9%</b>

**El tratamiento intensivo con sulfonilurea ó insulina no demostró efecto significativo en la disminución de complicaciones macrovasculares o de muerte, aunque sí disminuyó el riesgo de complicaciones microvasculares y de cualquier evento relacionado con la diabetes (UKPDS-33)<sup>30</sup>.**

<p><b>ACCORD 2008<sup>32</sup></b> : 10.251 pacientes, edad media 62 años, DM2 de larga evolución (de 8 a 10 años) y dos factores de riesgo CV, o diabéticos con enfermedad CV (35%). Fueron aleatorizados para control intensivo de glucosa (HbA<sub>1c</sub> &lt; 6%) o para terapia convencional (HbA<sub>1c</sub>: 7-7,9%). Los niveles alcanzados de HbA<sub>1c</sub> fueron 6,4% vs 7,5% con terapia intensiva vs terapia convencional.</p> <p><b>El tratamiento intensivo se interrumpió después de 3,5 años porque apareció una mayor incidencia de la mortalidad por todas las causas (5% vs 4%;HR=1,22;IC 95%:1,01-1,46) y de la mortalidad cardiovascular (2,6% vs 1,8%, HR= 1,35 IC 95%:1,04-1,70) en comparación con la terapia convencional.</b></p> <p>No se observaron diferencias significativas en la variable primaria (un compuesto de IAM, ictus y muerte CV) (6,9% vs 7,2%), aunque sí en la variable IAM (HR=0,77;IC 95%:0,64-0,93).</p> <p>Hubo más episodios de hipoglucemias graves y aumento de peso con terapia intensiva vs terapia convencional.</p>	<p>En el estudio ACCORD, el tratamiento intensivo de la glucemia (control de HbA<sub>1c</sub>&lt;6%) se asoció a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, lo que llevó a la suspensión del estudio. También fue mayor el riesgo de hipoglucemia grave en el grupo de terapia intensiva.</p>
<p><b>ADVANCE 2008<sup>33</sup></b>: 11.140 pacientes, edad media de 67 años, DM2 (con una historia de enfermedad macro o microvascular, o que tienen algún otro factor de riesgo de enfermedad CV) fueron aleatorizados a un tratamiento intensivo hasta HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, o terapia estándar. Abierto. Después de 5 años, <b>los niveles de HbA<sub>1c</sub> alcanzados fueron 6,5% vs 7,3% con terapia intensiva vs terapia estándar.</b></p> <p>En el grupo con tratamiento intensivo, hubo una disminución del riesgo en la variable compuesta de eventos macro y microvasculares (18,1% vs 20.0%; HR=0,90,IC 95%:0,82 a 0,98).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fue significativa la <b>disminución del riesgo de eventos microvasculares (9,4% vs 10,9%; HR= 0,86,IC 95%:0,77 a 0,97) debido a una reducción en la nefropatía</b>, sin efecto significativo sobre retinopatía o neuropatía.</li> <li>- <b>No hubo efecto significativo en eventos macrovasculares, muerte CV, ni mortalidad total.</b> En la terapia intensiva hubo un <b>aumento de los episodios de hipoglucemia graves.</b></li> </ul>	<p>En el estudio ADVANCE la terapia intensiva disminuyó los eventos microvasculares (nefropatía) pero no tuvo ningún efecto significativo en el conjunto de eventos macrovasculares (aunque hubo mejora en la incidencia del IAM). En la terapia intensiva hubo un aumento de los episodios de hipoglucemia graves.</p>
<p><b>VADT (2009)<sup>34</sup></b>: 1.791 pacientes de edad media 60,4 años, 11,5 años desde el diagnóstico de DM2; el 40% con antecedentes de enfermedad CV. El objetivo del grupo con tratamiento intensivo era una reducción en la HbA<sub>1c</sub> de 1,5 puntos respecto al grupo de tratamiento convencional. Los valores medios de HbA<sub>1c</sub> obtenida fueron 8,4% vs 6,9% con la terapia estándar vs terapia intensiva.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la aparición de algún evento CV, aunque la tendencia era coherente con los resultados de los otros ensayos <b>ADVANCE</b> y <b>VADT. La mortalidad de origen CV, y la muerte por cualquier causa, fueron mayores en el grupo intensivo, pero sin alcanzar significación estadística.</b></p> <p>En lo que se refiere a eventos microvasculares, se observó una reducción en la progresión de albuminuria menor en el grupo con terapia intensiva que en el convencional, pero ninguna diferencia en la incidencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía.</p>	<p>En el ensayo VADT en DM2 con alto riesgo CV, un control intensivo de la glucemia no se correlacionó con un efecto significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares, muerte, o complicaciones microvasculares; sólo se observó una reducción en la progresión de albuminuria.</p>

**Tabla 2. Resumen de los resultados de los ensayos clínicos que comparan terapia intensiva vs terapia estándar**

		RESULTADOS TERAPIA INTENSIVA VS TERAPIA ESTANDAR	ACCORD	ADVANCE	VADT
EFICACIA	Eventos CV		0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,90 (0,70-1,16)
	Muerte por cualquier causa		1,22 (1,01-1,46)*	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)
	Muerte por causas CV		1,35 (1,04-1,76)*	0,88 (0,74-1,04)	1,32 (0,81-2,14)
	IAM		0,77 (0,64-0,93)*	0,77 (0,64-0,93)*	0,83 (0,61-1,13)
	ICTUS		1,0 (0,72-1,39)	0,97 (0,81-1,16)	0,96 (0,83-1,10)
SEGURIDAD	Hipoglucemias mayores graves	Incidenias Tto. Intensivo vs Tto. Convencional	10,49% vs 3,49%	2,93% vs 1,45%	21,19% vs 9,90%
		HR IC 95%	3,07 (2,59 - 3,63)	1,86 (1,42 - 2,44)	2,30 (1,91 - 3,21)

\* diferencias estadísticamente significativas. \*Tomado de Turnbull<sup>37</sup>

**En conclusión:**

- El control glucémico intensivo para alcanzar valores de HbA<sub>1c</sub> inferiores a 6-6,5% no ha demostrado reducir significativamente el conjunto de eventos CV en pacientes con DM2.
- En pacientes con DM2 de muchos años de evolución y con alto riesgo de presentar eventos CV, el control intensivo con un

objetivo de menos de 6% de HbA<sub>1c</sub> produjo un aumento de la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas .

- El control glucémico intensivo, menos de 7% de HbA<sub>1c</sub>, ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares.
- Los episodios de hipoglucemia grave son más frecuentes en los grupos de terapia intensiva.

## 5C Los meta-análisis

Los meta-análisis integran los resultados obtenidos en diferentes ECA, para dar una estimación cuantitativa sintética y conseguir mayor poder estadístico. Una de sus limitaciones es la heterogeneidad de los ensayos incluidos en aspectos importantes como son las características de los pacientes de cada ensayo. Esta heterogeneidad es una de las limitaciones de la correcta valoración de resultados de los tres meta-análisis<sup>36,37,38</sup> realizados con los ensayos anteriores, en los cuales, tal y como se recogió en la tabla 1, había grandes diferencias en la edad, duración de la diabetes, antecedentes de enfermedad CV, riesgo CV y objetivos de glucemia marcados. De hecho, se detectó una heterogeneidad muy alta en las variables mortalidad CV ( $I^2=65\%$ <sup>36</sup> y  $I^2=76\%$ <sup>35</sup>) y mortalidad por todas las causas ( $I^2=47\%$ <sup>36</sup>,  $I^2=72\%$ <sup>35</sup> y  $I^2=58\%$ <sup>37</sup>).

Los meta-análisis integran los resultados obtenidos en diferentes ECA, para dar una estimación cuantitativa sintética y conseguir mayor poder estadístico. Una de sus limitaciones es la heterogeneidad de los ensayos incluidos en aspectos importantes como son las características de los pacientes de cada ensayo. Esta heterogeneidad es una de las limitaciones de la correcta valoración de resultados de los tres meta-análisis<sup>36,37,38</sup> realizados con los ensayos anteriores, en los cuales, tal y como se recogió en la tabla 1, había grandes diferencias en la edad, duración de la diabetes, antecedentes de enfermedad CV, riesgo CV y objetivos de glucemia marcados. De hecho, se detectó una heterogeneidad muy alta en las variables mortalidad CV ( $I^2=65\%$ <sup>36</sup> y  $I^2=76\%$ <sup>35</sup>) y mortalidad por todas las causas ( $I^2=47\%$ <sup>36</sup>,  $I^2=72\%$ <sup>35</sup> y  $I^2=58\%$ <sup>37</sup>).

**Tabla 3. Meta-análisis que valoran variables con relevancia clínica en pacientes DM2**

METAANÁLISIS	ENSAYOS	ENFERMEDAD CV	MORTALIDAD CV	MORTALIDAD GLOBAL	HIPOGLUCEMIAS GRAVES
Kelly T <sup>36</sup> (2008) RR (IC 95%)	UKPDS-33, UKPDS-34, ACCORD, ADVANCE, VADT	0,90 (0,83-0,98)	0,97 (0,76-1,24)	0,98 (0,84-1,15)	2,03 (1,46-2,81)
Turnbull F <sup>37</sup> (2009) HR (IC 95%)	UKPDS-33, ACCORD, ADVANCE, VADT	0,91 (0,84-0,99)	1,10 (0,84-1,42)	1,04 (0,90-1,20)	2,48 (1,91-3,21)
Ray K <sup>38</sup> (2009) OR (IC 95%)	UKPDS, ADVANCE, VADT, ACCORD, PROACTIVE	IAM:0,83 (0,75-0,93) EC: 0,85 (0,77-0,93)	No mostrada	1,02 (0,87-1,19)	2,3% vs 1,2%

EC: eventos coronarios

Dos de los meta-análisis<sup>36,37</sup> identificaron una **reducción** de riesgo de **enfermedad CV** en el grupo de pacientes tratados con terapia intensiva, que se debía fundamentalmente al descenso de **IAM** pero sin diferencias significativas en ictus o insuficiencia cardíaca. Este resultado era coherente con los datos de los ensayos clínicos. Respecto a la mortalidad CV y a la mortalidad por todas las causas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los autores de uno de ellos<sup>37</sup>, mencionan una tendencia al aumento de la muerte CV en el grupo tratado con terapia intensiva y aunque no alcanza la significación estadística, no se atreven a descartarla, dada la heterogeneidad de los ensayos en estas variables y el mayor riesgo detectado en el **ACCORD**<sup>32</sup>.

En el meta-análisis de **Kelly**<sup>36</sup> se realizó un segundo análisis en el que se agruparon los ensayos con pacientes de características similares por una parte, los ensayos UKPDS y por otra, los tres recientes ACCORD, ADVANCE y VADT (ver Tabla 3); En el resultado de este último grupo, se detectaron diferencias significativas en la enfermedad CV entre el tratamiento intensivo y el convencional; aunque, éstas no se encuentran en enfermedad coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca, mortalidad CV, ni en mortalidad total. Solo se mantuvo una ligera diferencia en el **IAM no fatal (RR=0.85;IC 95%:0.74-0.99)**. El riesgo de **hipoglucemias graves** era más del doble, pudiendo llegar al triple en el grupo de terapia intensiva, cuando se analizaron los datos de los tres ensayos en los que realmente se había realizado una terapia intensiva (**RR=2.48;IC 95%:1.78-3.47**).

El meta-análisis de **Turnbull**<sup>37</sup> realizó un análisis de subgrupos y se encontró que los pacientes que no tenían antecedentes de enfermedad CV fueron los que mayores beneficios obtuvieron de un control intensivo (HR=0.84;IC 95%:0.75-0.94), mientras que los diabéticos con antecedentes de enfermedad CV no habían obtenido ninguna mejora en la variable principal (enfermedad CV) con la terapia intensiva (HR=1.00;IC 95%:0.89-1.13).

El meta-análisis de **Ray**<sup>38</sup> incluía, a diferencia de los otros meta-análisis, el ensayo Proactive<sup>16</sup> que no estaba diseñado para comparar la terapia intensiva vs terapia convencional; además excluía pacientes con IC. Los resultados eran favorables al tratamiento intensivo en las variables IAM y enfermedad coronaria, sin diferencias en ictus ni en mortalidad total. No hay datos de mortalidad CV.

**Los meta-análisis confirmaron la ligera reducción de enfermedad CV en los pacientes tratados con terapia intensiva, sobre todo por la disminución de los IAM no fatales. Sin embargo, la heterogeneidad en los resultados de las variables mortalidad CV o mortalidad total no permiten descartar definitivamente un efecto similar al detectado en el ensayo ACCORD. Debido a esto y al importante aumento de hipoglucemias graves en el grupo de terapia intensiva se aconseja establecer unos objetivos de glucemia adecuados a la situación de cada paciente. Falta por confirmar si la terapia intensiva produce algún efecto favorable en pacientes con diabetes de larga duración o con antecedentes de enfermedad CV.**

## 5D Los estudios observacionales

Los estudios observacionales, no permiten establecer inferencia causal, pero proporcionan una información muy relevante sobre los resultados de las intervenciones clínicas en la práctica asistencial, y pueden ayudar a entender algunos de los datos discrepantes de los ensayos clínicos.

En el análisis de una cohorte<sup>39</sup> de 2.613 pacientes con DM2, seguida a lo largo 5 años, se valoró la morbilidad asociada (enfermedad coronaria aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, artrosis, enfermedad génitourinaria, pérdida de visión, alteraciones gastrointestinales y enfermedades del pie) y se encontró que en los pacientes con comorbilidad baja o media, el

control intensivo de glucosa se asociaba a menor riesgo de acontecimientos CV y no tenía ningún efecto en los pacientes con comorbilidad alta.

En el estudio retrospectivo de cohortes<sup>40</sup> de 47.970 pacientes, se intensificó su tratamiento añadiendo a la monoterapia inicial otro antidiabético oral o insulina. Los resultados mostraron una asociación entre los valores de HbA<sub>1c</sub> y el riesgo de mortalidad **en forma de U**. Los valores bajos y altos de HbA<sub>1c</sub> se asocian con un aumento de la mortalidad y ataques cardíacos; el menor riesgo se encontró para valores de HbA<sub>1c</sub> de aproximadamente 7,5% (7,5%-7,6%).

## 5E Recomendaciones de los valores objetivo de HbA<sub>1c</sub>

No hay suficiente evidencia del beneficio de un tratamiento intensivo de la glucemia con objetivos menores de 6-6,5% de HbA<sub>1c</sub>. En las cifras ob-

jetivo de HbA<sub>1c</sub> se deben valorar los beneficios de un control estricto en relación a los posibles riesgos de hipoglucemia.

- La Guía del Ministerio de Sanidad 2008<sup>2</sup> establece como objetivo de control glucémico adecuado un valor de HbA<sub>1c</sub> < 7%.
- La Guía NICE<sup>1</sup> propone un objetivo de control glucémico de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%. Si no se alcanza dicho objetivo, se debe iniciar tratamiento farmacológico en monoterapia y como criterio para añadir un segundo antidiabético. Sin embargo el valor de HbA<sub>1c</sub> a partir del cual se recomienda introducir insulina, añadida a la doble terapia, o triple terapia con ADOs es ≥ 7,5%.
- La guía SIGN establece un objetivo general del 7% de HbA<sub>1c</sub> para disminuir el riesgo de enfermedad micro y macrovascular. En el momento del diagnóstico, se considera que podría ser adecuado un objetivo de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%.

Una revisión<sup>41</sup>, concluye que las cifras objetivo del 7% de HbA<sub>1c</sub> son adecuadas para la mayoría de los pacientes.

Hay datos que sugieren que el control glucémico intensivo con el objetivo de reducir la HbA<sub>1c</sub> a menos de 7% podría no ser beneficioso para:

- Pacientes con antecedentes de ECV<sup>30,37</sup>.
- Pacientes con alta morbilidad<sup>29</sup>.
- Pacientes con diabetes de larga duración<sup>34,35</sup>.

También se propone que los controles sean menos estrictos en pacientes ancianos, con esperanza de vida limitada, con comorbilidad o con historia anterior de hipoglucemias<sup>2</sup>.

Se recomienda un control más estricto en pacientes que presentan microalbuminuria como una intervención multifactorial para la reducción del riesgo CV<sup>2</sup>.

**El control de la glucemia se ha relacionado con la reducción de las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía). El efecto en las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo, y arteriopatía periférica) no está bien establecido. El abordaje de la DM2 debe conllevar una intervención multifactorial sobre todos los factores de riesgo CV y se considera su control tan prioritario como el control glucémico.**

## Bibliografía

- NICE. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (update). Clinical guideline 66. 2008. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Grupo de Trabajo de la GPC sobre Diabetes tipo 2. Edita: Vitoria-Gasteiz; 2008
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002;287:360-72.
- Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, et al. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:128-33.
- Ong CR, Molyneux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2361-4.
- Sáenz A, Fernández-E I, Mataix A, et al. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- Sáenz A, Fernández-E I, Mataix A, et al. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria.* 2005;36:183-91.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002967.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Análogos de metilglucina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Rosiglitazona para la diabetes mellitus tipo 2. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. RECORD Study Team. Rosiglitazona evaluada para cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet.* 2009;373:2125-35.
- Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions *The Lancet.* 2005 366:1241-42.
- Komajda M, McMurray J, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazona in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial *European Heart Journal.* 2010;31:824-31.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD, et al. Thiazolidinediones and Heart Failure: A teleo-analysis. *Diabetes Care.* 2007;30:2148-53.
- Lincoff AM, Woloski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazona and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180-8.
- Nissen SE, Woloski K. Effect of rosiglitazona on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD, et al. Long-term Risk of Cardiovascular Events with Rosiglitazona: A Meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189-95.
- Riesgo cardiaco asociado a Rosiglitazona. Nota informativa 2007/08 de la AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-mayo07.htm>
- Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes?. *N Engl J Med* 2006;355:2477-80.
- Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres 738. Nota informativa 2007/05 de la AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona.htm>
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Dailey GE, Noor MA, Park JS, et al. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazona in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med.* 2004;116:223-9.
- Roberts VL, Stewart J, Issa M, et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2005;27:1535-47.
- Ko GT, Tsang PC, Wai HP, Kan EC, Chan HC. Rosiglitazona versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther.* 2006;23:799-808.
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazona added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care.* 2006;29:554-9.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- 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.
- 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.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359:1577-1589.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:394-403.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* (2009) DOI 10.1007/s00125-009-1470-0 (published on-line 5th August 2009).
- Ray KK, Kondaupall SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-72. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).
- Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2009;151: 854-60.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study *Lancet* 2010; 481-489.
- Qaseem A, Vijan S, Snow V, et al. Glycemic Control and Type 2 Diabetes Mellitus: The Optimal Hemoglobin A<sub>1c</sub> Targets. A Guidance Statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;147:417-22.



**Comité de Redacción:** Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz, Belén Calabozo Freile.

**Revisores:** Luis Cuéllar Olmedo, Especialista en Endocrinología y Nutrición. Marta Ventosa Viña, Especialista en Endocrinología y Nutrición. Marcelino Galindo Jimeno, Representante Autonómico Institucional de la Línea Estratégica del MSPS.

**Comité Editorial:** Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales

Disponible en [http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesional/farmacia/uso\\_racional\\_del\\_medicamento](http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesional/farmacia/uso_racional_del_medicamento)



Depósito Legal: LE - 883 - 2003  
ISSN 1696-103X  
Imprime: Gráficas CELARAYN, s.a.

Sacyl ITE es una publicación gratuita dirigida a los profesionales sanitarios para facilitar información objetiva que contribuya al Uso Racional del Medicamento. Suscripciones: Gerencia Regional de Salud, Dirección Técnica de Farmacia. Paseo de Zorrilla, 1 - 47007. prestación@saludcastillayleon.es. Valladolid. Teléfono: 983 412415