

Tema de actualidad

Beneficios del control glucémico en la diabetes tipo 2. Certezas e incertidumbres derivadas de los últimos estudios

Benefits of glycemic control in type 2 diabetes. News certainties and old doubts

R. Gómez Huelgas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario «Carlos Haya». Málaga

Resumen

Existen evidencias sólidas de los beneficios microvasculares del control estricto de la glucemia, pero el impacto del control glucémico y de la terapia antidiabética en la morbimortalidad cardiovascular de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sigue siendo objeto de un intenso debate. Recientemente se han comunicado los resultados de varios estudios (STENO-2, ACCORD, ADVANCE, UKPDS a 10 años, VADT) que pueden contribuir de manera decisiva a modificar nuestra práctica clínica. Los mensajes clave son dos: a) la prevención cardiovascular en la DM2 requiere un abordaje integral de los factores de riesgo, y b) los objetivos glucémicos deben ser individualizados. Alcanzar una HbA_{1c} <7% continúa siendo un objetivo deseable y seguro para la mayoría de los pacientes. No obstante, los pacientes jóvenes con DM2 poco evolucionada pueden beneficiarse de un control glucémico más estricto (HbA_{1c} <6,5%), si éste se puede alcanzar de forma segura, con una menor morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Por el contrario, en los pacientes con una esperanza de vida limitada, antecedentes de hipoglucemia grave, comorbilidad significativa o enfermedad arteriosclerótica manifiesta, es razonable plantearse objetivos más conservadores.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, complicaciones cardiovasculares, control glucémico.

Abstract

There are strong evidences about the microvascular benefits of intensive glycemic control, but the impact of glycemic control and antidiabetic therapy on cardiovascular morbimortality in type 2 diabetes is still a matter of intense debate. Recently, the results of several landmark clinical studies (STENO-2, ACCORD, ADVANCE, UKPDS to 10 years, VADT) have been published, that can contribute decisively to modify our clinical practice. The key messages are two: a) cardiovascular prevention in type 2 diabetes requires an integral approach to all risk factors, and b) glycemic targets should be individualized. Achieving an HbA_{1c} <7% is still a desirable and safe target for most patients. However, young patients with recent-diagnosed type 2 diabetes may benefit for a more strict glycemic control (HbA_{1c} <6.5%), if this can be achieved safely, to reduce long-term cardiovascular morbidity. By contrast, in patients with limited life expectancy, a history of severe hypoglycemia, significant morbidity or advanced atherosclerotic disease, it is reasonable to consider more conservative objectives.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular complications, glycemic control.

Introducción

Desde hace más de una década existen evidencias sólidas de que la mejora del control glucémico reduce las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía

y neuropatía diabéticas), con independencia del tipo de diabetes tratada y del agente hipoglucemiante utilizado (insulina o antidiabéticos orales)¹⁻³. El control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) también reduce a largo plazo la morbimortalidad cardiovascular (CV). En el estudio DCCT-EDIC, el grupo tratado durante la fase de intervención con insulino terapia intensiva presentó menos complicaciones vasculares a los 17 años de seguimiento (reducción del riesgo relativo [RRR] del 42%; p= 0,02), pese a que en la fase observacional del estudio desaparecieron las diferencias de HbA_{1c} entre los grupos con terapia insulínica intensiva y convencional (efecto de «memoria hiperglucémica» o

Fecha de recepción: 1 de febrero 2008
Fecha de aceptación: 5 de febrero 2008

Correspondencia:

R. Gómez Huelgas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario «Carlos Haya». Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.
Correo electrónico: ricardogomezhueltgas@hotmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FR: factores de riesgo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo.

«de herencia»⁴. Sin embargo, el impacto del control glucémico y de la terapia antidiabética en la morbimortalidad CV de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sigue siendo objeto de un intenso debate.

Importancia del control glucémico estricto en la morbimortalidad cardiovascular en la DM2

Hasta ahora, ningún estudio clínico controlado ha demostrado que el control glucémico intensivo reduzca las complicaciones CV en la DM2. El potencial beneficio CV del control glucémico se sustenta en estudios observacionales^{2,5} y en un metaanálisis⁶, que concluyó que en los pacientes con DM2 un incremento del 1% de la HbA_{1c} se relaciona con un riesgo relativo (RR) de enfermedad CV de 1,18 (intervalo de confianza: 1,10-1,26).

En el estudio UKPDS, el desarrollo de microcomplicaciones estuvo muy ligado al control glucémico (correlación lineal con niveles de HbA_{1c}, con una RRR del 25% en 10 años en los grupos de terapia intensiva respecto al grupo control), pero la relación entre la HbA_{1c} y el infarto agudo de miocardio (IAM) fue menor (RRR del 16%). Sólo los pacientes con sobrepeso ($\geq 20\%$ del peso ideal) tratados con metformina mostraron una reducción significativa de IAM (RRR del 39%; $p=0,01$) y de mortalidad total (RRR del 36%; $p=0,01$)². Es destacable que, en pacientes diabéticos bien controlados (HbA_{1c} $<6\%$), la incidencia de IAM fue 2-3 veces mayor que la de lesiones microvasculares, lo que ilustra la importancia de otros factores de riesgo (FR), incluida la disglucemia en rango no diabético, en la patogenia de la aterosclerosis⁷.

El seguimiento observacional de 10 años postintervención del estudio UKPDS, publicado recientemente⁸, concluye que el control glucémico intensivo en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente (como era el caso de los pacientes incluidos en este estudio) aporta, además del establecido beneficio microvascular, un beneficio CV a largo plazo, reduciendo tanto el riesgo coronario como la mortalidad global, a pesar de que a partir del primer año postintervención desaparecieron las diferencias de HbA_{1c} entre los grupos, algo similar a lo observado en la DM1 (estudio DCCT-EDIC). Hasta ahora, las estrategias de prevención CV resaltaban la importancia del control tensional y lipídico. A partir de este estudio, debería añadirse la importancia del control glucémico, al menos en la DM2 de inicio sin enfermedad CV. El UKPDS reclutó

a una población relativamente joven (con una media de edad de 53 años) con DM2 de inicio, y en su mayoría sin comorbilidad asociada importante, por lo que sus resultados no deben ser generalizados a otras poblaciones (ancianos, pacientes diabéticos con enfermedad CV asociada). En los últimos meses se han publicado varios estudios que analizan el impacto de diversas intervenciones sobre el riesgo CV en pacientes con DM2 de alto riesgo.

La extensión observacional del estudio STENO-2⁹ demuestra que, en pacientes con DM2 y microalbuminuria, una intervención multifactorial sobre los distintos FR (control glucémico en asociación con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, ácido acetilsalicílico [AAS], estatinas y modificación del estilo de vida) reduce casi un 60% la mortalidad CV durante un periodo de 13 años, a pesar de que el objetivo de control glucémico (HbA_{1c} $<6,5\%$) se alcanzó en menos del 20% de los pacientes. Estos resultados refuerzan la idea de que, en los pacientes con DM2, el efecto protector vascular del control glucémico intensivo puede ser menor que otras intervenciones sobre la presión arterial o la hipercolesterolemia¹⁰. Recordemos que, en el UKPDS, el control de la presión arterial produjo mayores reducciones de complicaciones metadiabéticas que el control glucémico, tanto microvasculares como, especialmente, macrovasculares, con una reducción significativa del número de accidentes cerebrovasculares y de insuficiencia cardíaca congestiva, así como una mayor reducción de la mortalidad asociada a diabetes^{2,11}.

En febrero de 2008, el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)-National Institutes of Health (NIH) norteamericano comunicó la suspensión prematura a los 3,5 años (17 meses antes de lo previsto) del grupo del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), cuyo objetivo era alcanzar un control glucémico estricto (HbA_{1c} $<6\%$), al encontrar en un análisis interino de seguridad un exceso de mortalidad global (22%) respecto al grupo de control glucémico convencional (HbA_{1c} entre 7 y 7,9%)¹². El ACCORD parece cuestionar la conveniencia de plantear un control glucémico ultraintensivo, con objetivos de HbA_{1c} inferiores a los recomendados en las actuales guías, al menos en población diabética tipo 2 de alto riesgo CV, como la incluida en este ensayo: pacientes con una media de edad de 62 años, con diabetes evolucionada (media de 10 años) y antecedentes de enfermedad CV clínica o subclínica y/o múltiples FR.

Simultáneamente, se comunicaron los resultados del estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)¹³ que, en una población similar a la del ACCORD, concluye que el tratamiento intensivo de la diabetes durante un seguimiento medio de 5 años reduce las complicaciones microvasculares (sobre todo la nefropatía), pero no las macrovasculares. A diferencia del ACCORD, en el ADVANCE no se registró un incremento de la mortalidad en el grupo de terapia intensiva, pese a que los niveles de HbA_{1c} alcanzados fueron similares en ambos estudios (del 6,4 frente al 7,5% en el ACCORD, y del 6,5 frente al 7,3% en el ADVANCE, con terapia intensiva y convencional, respectivamente).

En espera de los análisis secundarios, se han postulado diversas explicaciones sobre la mayor mortalidad relacionada con el control glucémico estricto observada en el ACCORD. Entre ellas, la mayor incidencia de hipoglucemias (sintomáticas o asintomáticas), el marcado incremento del peso corporal de algunos pacientes, el rápido descenso alcanzado de la HbA_{1c} (al inicio del estudio era mayor en el ACCORD que en el ADVANCE, del 8,1 frente al 7,2%), o las posibles interacciones medicamentosas en relación con la polimedicación o la insulino-terapia intensiva. Debe señalarse que esta mayor mortalidad no parece asociada a ningún medicamento específico ni a ninguna combinación de fármacos en particular, y concretamente no se relaciona con el uso de rosiglitazona, un asunto relevante, dada la reciente polémica sobre la seguridad CV de rosiglitazona¹⁴.

Finalmente, se han comunicado algunos de los resultados del estudio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), realizado en una población (casi exclusivamente masculina) de pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados (HbA_{1c} basal del 9,4%). Tras 5 años de seguimiento, y tras realizar un tratamiento intensivo de los demás FR en toda la población del estudio, el tratamiento antidiabético intensivo para alcanzar una HbA_{1c} del 6,9% no aportó beneficios cardiovasculares sobre la mortalidad ni en las complicaciones microvasculares respecto al tratamiento antidiabético convencional (HbA_{1c} final del 8,4%). En este estudio, los episodios de hipoglucemia, la presencia de enfermedad CV previa, la edad, la cifra de HbA_{1c} y unos niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad fueron factores pronóstico de un mayor riesgo CV con terapia intensiva¹⁵. Las principales característi-

cas diferenciales de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT aparecen resumidas en la tabla 1.

Debemos remarcar que los resultados de estos tres estudios no son aplicables a pacientes diabéticos tipo 2 de bajo riesgo (jóvenes, sin FRCV asociados ni enfermedad CV, y con DM2 de corta evolución). De hecho, el análisis de subgrupos del ACCORD sugiere que el control glucémico estricto podría ser beneficioso desde el punto de vista CV en sujetos sin enfermedad CV previa o con HbA_{1c} <8%. Asimismo, el análisis *post hoc* del VADT encontró un beneficio CV con el tratamiento antidiabético intensivo en los pacientes con diabetes de menos de 12 años de evolución, así como en los que presentaban bajas concentraciones de calcio coronario y aórtico.

Implicación del tratamiento antidiabético en el riesgo cardiovascular

Las enfermedades CV son responsables de más del 70% de las muertes en la población con DM2¹⁶. Por tanto, el impacto del tratamiento antidiabético en el riesgo CV es de máxima relevancia. Todos los consensos, en función de los resultados del UKPDS, recomiendan administrar metformina como terapia inicial de elección en la DM2. Sin embargo, en el UKPDS sólo se demostró una reducción del riesgo CV (principalmente de ictus) en un reducido subgrupo (n= 324) de pacientes obesos tratados con metformina en monoterapia. Este efecto protector desapareció cuando la metformina se combinaba con sulfonilureas. De hecho, la asociación de metformina con sulfonilureas se relacionó con un incremento de la mortalidad CV, aunque este efecto deletéreo podría deberse a un sesgo de selección al tratarse de pacientes de mayor edad (edad media superior en 5 años), más obesos, con diabetes más evolucionada y peor controlada¹⁷.

Un reciente metaanálisis concluye que la combinación de metformina y sulfonilureas, en comparación con la dieta o la monoterapia con metformina o con sulfonilureas, incrementa los episodios CV, si bien no aumenta la mortalidad¹⁸. Se ha sugerido que, dado que los beneficios CV de metformina respecto a sulfonilureas en el UKPDS se obtuvieron a igualdad de control glucémico, la metformina puede aportar un beneficio CV añadido a su eficacia antidiabética, quizá relacionado con sus efectos pleiotrópicos y sensibilizadores de insulina. La asociación de sulfonilureas podría contrarrestar estos beneficios mediante diversos mecanismos, como las hipoglucemias,

Tabla 1. Características diferenciales de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Número de sujetos	10.251	11.140	1.791
Edad media (años)	62	66	60
Duración de la diabetes (años)	10	8	11,5
Porcentaje de varones (%)	39	42	97
Pacientes insulinizados al inicio del estudio (%)	35	1,5	52
ECV previa (%)	35	32	40
Cociente de riesgo CV	0,90	0,94	0,87
Duración del seguimiento (años)	3,5 (cierre prematuro)	5	6
IMC medio al inicio del estudio (kg/m ²)	32	28	31
Ganancia de peso al final del estudio (kg) (I vs C)	3,5 vs 0,4	-0,1 vs -1	7,8 vs 3,4
Ganancia de peso >10 kg al final del estudio (%)	28	14	-
HbA _{1c} basal (%)	8,1	7,2	9,4
HbA _{1c} final (I vs C)	6,4 vs 7,5%	6,5 vs 7,3%	6,9 vs 8,4%
Reducción de la HbA _{1c} en el grupo de terapia intensiva durante el primer año (%)	1,7	0,6	1,5
Presión arterial sistólica/diastólica media al final del estudio (mmHg) (I vs C)	126/67 vs 127/68	134/74 vs 138/74	125/68 vs 126/69
Fumadores al final del estudio (%)	10	8	8
Hipoglucemias graves (I vs C)	16,2 vs 5,1%	2,7 vs 1,5%	21 vs 10%
Polimedicación (3-5 ADO más insulina) (%)	62	17	-
Pacientes tratados con estatinas* (I vs C)	88 vs 88%	46 vs 48%	85 vs 83%
Pacientes tratados con AAS* (I vs C)	76 vs 76%	57 vs 55%	88 vs 86%
Pacientes tratados con secretagogos* (I vs C)	87 vs 74%	93 vs 62%	-
Pacientes tratados con metformina* (I vs C)	95 vs 87%	74 vs 67%	-
Pacientes tratados con glitazonas* (I vs C)	91 vs 58%	17 vs 11%	53 vs 42%
Pacientes tratados con insulina* (I vs C)	77 vs 55%	40 vs 24%	89 vs 74%
Variable principal	Muerte CV IAM no mortal ACVA no mortal	Eventos microvasculares (retinopatía, nefropatía) y macrovasculares (muerte, IAM, ACVA)	Muerte CV IAM no mortal ACVA no mortal Hospitalización por ICC Revascularización
HR para la variable principal (IC del 95%)	0,90% (0,78-1,04)	0,90% (0,82-0,98) Macrovascular: 0,94% (0,84-1,06)	0,88% (0,74-1,05)
HR de mortalidad (IC del 95%)	1,22% (1,01-1,46)	0,93% (0,83-1,06)	1,07% (0,81-1,42)

*Pacientes tratados al final del estudio. AAS: ácido acetilsalicílico; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ADO: antidiabéticos orales; C: grupo de terapia convencional; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; I: grupo de terapia intensiva; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

la ganancia ponderal o la pérdida del preacondicionamiento isquémico miocárdico. La extensión observacional del UKPDS⁸ muestra que los beneficios macrovasculares de la metformina perduran a largo plazo en pacientes con DM2.

En estudios experimentales y preclínicos se han demostrado múltiples efectos vasoprotectores de las glitazonas: mejora de la función endotelial, inhibición de procesos inflamatorios y procoagulantes, y efectos antiproliferativos y antioxidantes^{19,20}. En estudios animales, las glitazonas retrasan la progresión de la aterosclerosis. En humanos, mejoran el perfil lipídico, son discretamente hipotensoras, reducen la microalbuminuria y la proteína C reactiva, reducen la rigidez arterial y retrasan la progresión de la ateromatosis carotídea²¹⁻²⁷. Estos efectos son independientes de su efecto hipoglucemiante, y se producen también en sujetos no diabéticos²⁸. Las glitazonas reducen más del 60% la reestenosis coronaria en pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a revascularización²⁹. En el estudio PROactive se halló que el tratamiento con pioglitazona en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad CV reducía la incidencia de muerte vascular, IAM o ictus no mortales un 2,1% en 3 años (RRR del 16%)³⁰. La polémica sobre la seguridad CV de la rosiglitazona^{31,32} quedará despejada tras la publicación de los resultados definitivos de los estudios RECORD y BARI-2. Hasta ahora, el análisis interino del RECORD³³, así como los análisis de seguridad de los estudios DREAM y ADOPT, no han encontrado ningún incremento de morbimortalidad CV, a excepción de una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, un efecto de clase de las glitazonas³⁴. Por tanto, las glitazonas son fármacos seguros utilizados de manera adecuada, con una relación beneficio-riesgo favorable. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el caso de rosiglitazona, la Agencia Europea del Medicamento recomienda no utilizarla en pacientes con cardiopatía isquémica sintomática o con enfermedad arterial periférica.

Hasta la fecha, carecemos de estudios que analicen el impacto de los nuevos agentes (incretinmiméticos, inhibidores de la DPP-IV) en la morbimortalidad CV.

Conclusiones

La mejoría del control glucémico en el paciente diabético es un objetivo prioritario. El control glucémico estricto reduce y retrasa las complicaciones microvasculares,

con independencia del tipo de diabetes y del tratamiento antidiabético empleado. La insulino terapia intensiva reduce también a largo plazo la morbimortalidad CV en la DM1. Hasta el momento, ninguna terapia antidiabética ha demostrado de manera concluyente un beneficio CV en la DM2. Sin embargo, una intervención multifactorial sobre la glucemia y otros FR disminuye de manera significativa la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos tipo 2.

Los actuales consensos recomiendan un abordaje intensivo y proactivo de la diabetes, con objetivos de HbA_{1c} inferiores al 7 o el 6,5% en la mayoría de los casos. El paradigma «cuanto más baja la glucemia más beneficio» puede ser cuestionado tras los resultados del ACCORD, ya que reducir la glucemia por debajo de las recomendaciones vigentes (hasta niveles normoglucémicos, con HbA_{1c} <6%) parece aumentar la mortalidad en los pacientes con DM2 de edad media-avanzada con alto riesgo vascular. En individuos seleccionados (con larga expectativa de vida, escasa comorbilidad y bajo riesgo de hipoglucemias) podría ser deseable un objetivo de HbA_{1c} ≤6%³⁵⁻⁴².

En definitiva, la DM2 es un síndrome heterogéneo. La evidencia apunta cada vez más hacia un tratamiento individualizado de los pacientes con DM2. Por tanto, el futuro de la terapia antidiabética deberá tender a la individualización de los objetivos y de los tratamientos en función de las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes⁴³. Aunque ciertos estudios, como el ACCORD, el ADVANCE y el VADT, de resultados aparentemente contradictorios y paradójicos, no dan una respuesta definitiva a la cuestión del control glucémico y el riesgo CV, sí han ayudado de manera decisiva a mejorar nuestro conocimiento sobre ella. En síntesis, estos trabajos sugieren que, en comparación con el control de otros factores de riesgo, el beneficio CV del control glucémico intensivo es discreto y a largo plazo. Como ocurre con las complicaciones microvasculares, parece que el control glucémico es más importante para prevenir las complicaciones macrovasculares antes de que éstas aparezcan, mientras que su impacto es menor o nulo en pacientes con arteriosclerosis más avanzada.

En espera de nuevas comunicaciones que arrojen más luz sobre el tema, con las actuales evidencias podríamos extraer las siguientes conclusiones:

- La contribución del control glucémico a corto plazo en la morbimortalidad CV parece ser mínima. El impacto

aditivo de otros FR asociados (hipertensión arterial, dislipemia, hipercoagulabilidad) en la enfermedad macrovascular es mayor a corto plazo que la glucemia.

- La reducción del riesgo CV en la DM2 requiere, por tanto, un abordaje multifactorial. La cuestión prioritaria no es tanto reducir los objetivos de control glucémico, sino alcanzar un control integral de los FR, como recomiendan los actuales consensos (algo que se consigue en nuestro medio en menos del 10% de los pacientes diabéticos tipo 2)⁴⁴.
- Debemos tender a una individualización de los objetivos y estrategias antidiabéticas. En la mayoría de los pacientes, para un objetivo de prevención CV, será razonable y segura una HbA_{1c} <7%. Mientras que en ciertos subgrupos de pacientes diabéticos tipo 2 (jóvenes, con diabetes de inicio, sin enfermedad CV previa) sería adecuado plantear objetivos más estrictos, este planteamiento podría asociarse a mayor mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo CV o con diabetes de larga evolución⁴⁵. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

R. Gómez Huelgas ha realizado ensayos clínicos y otros estudios de investigación con Bayer, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis. También ha impartido conferencias retribuidas por Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis.

Bibliografía

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. 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 (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28:103-17.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
5. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes.* 1994;43:960-7.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-31.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
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.
10. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2001;111:633-42.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
14. Estudio ACCORD. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/2008
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:1-11.
16. Geiss LS, Herman H, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America, 2nd ed.* Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995; 233-257.
17. 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.
18. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008;31:1672-8.
19. Vijay SK, Mishra M, Kumar H, Tripathi K. Effect of pioglitazone and rosiglitazone on mediators of endothelial dysfunction, markers of angiogenesis and inflammatory cytokines in type-2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2008. Published on line 29 August 2008. ISSN 1432-5233.
20. Asnani S, Theuma P, Fonseca VA. PPARgamma agonists and vascular risk factors: potential effects on cardiovascular disease. *Metab Syndr Relat Dis.* 2003;1:23-32.
21. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. Effects of rosiglitazone on endothelial function in men with coronary artery disease without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;94:151-6.
22. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:930-4.
23. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1757-63.
24. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1096-105.
25. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes.* 2005;54:2206-11.
26. Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U, Richter S, Passauer J, Fischer S, et al. PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory

- activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis*. 2005;183:163-7.
27. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care*. 2004;27:484-90.
 28. Goldberg RB. Thiazolidinediones and vascular damage. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:108-15.
 29. Riche DM, Valderrama R, Henyan NN. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2007;30:384-8.
 30. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
 31. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
 32. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:1189-95.
 33. Home PD, 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.
 34. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-36.
 35. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
 36. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med*. 1999;16:716-30.
 37. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Bruselas: International Diabetes Federation, 2005.
 38. AACE ad hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guideline. *Endocrine Pract*. 2002;8 Suppl 1:40-82.
 39. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:13-6.
 40. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force, 2005. Disponible en: www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf
 41. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes*. 2008; 32 Suppl 1:29-31.
 42. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2009.
 43. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362:1275-81.
 44. De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort M, et al.; Grupo estudio CIFARC; Grupo Riesgo Vacuslar SEMI. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:44-9.
 45. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.