

Evaluación del impacto de un programa de tratamiento y educación en la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos

Assessment of a treatment and education program in reducing the glucosilated hemoglobine levels in diabetic patients

WILLIAM KATTAH, PAOLA CORAL, FABIÁN MÉNDEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Antecedentes: la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se encuentra aumentada en los pacientes diabéticos y su elevación sugiere un incremento del valor promedio de la glucemia del paciente durante los tres meses previos. La reducción en el nivel de HbA1c se ha asociado a una disminución de las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes

Objetivo: determinar en una población de diabéticos colombianos la efectividad que tiene la intervención multidisciplinaria en el descenso de los valores de HbA1c.

Métodos: se incluyeron todos los pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 que ingresaron del 1o. de febrero de 2000 al 31 de enero de 2001 y fueron seguidos durante cuatro años.

Resultados: se observó una reducción estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c de 1.33 % en el primer año y en promedio 0.05 unidades por cada año de seguimiento, esta reducción fue más acentuada en las mujeres, en pacientes de mayor edad y en pacientes con valores de HbA1C > de 10.

Conclusiones: en esta población de diabéticos colombianos se demostró la efectividad que tiene una intervención multidisciplinaria en el descenso de los valores de HbA1c. Este descenso podría originar una disminución de las complicaciones de la enfermedad, responsables del aumento de la morbilidad en estos pacientes, y reducir los costos de atención en esta población. (*Acta med Colomb 2007; 32: 206-211*)

Palabras clave: *hemoglobina glucosilada (HbA1c), diabetes mellitus*

Abstract

Background: glucosilated hemoglobin (HbA1c) is increased in diabetic patients and its raise suggests an increase in the average value of patient's glycemia during the previous three months. The reduction in the HbA1c level has been associated to a decrease in micro vascular and neuropathic complications associated to diabetes.

Objective: to determine the effectiveness of a multidisciplinary intervention in decreasing the HbA1c values in a population of Colombian diabetic patients.

Methods: all type 1 or 2 diabetic patients that entered from February 1, 2000 to January 31, 2001 were included and followed during 4 years.

Results: a statistically significant reduction of HbA1c levels of 1.33% was observed in the first year and an average of 0.05 units per each follow up year, this reductions was even more accentuated in women, elderly patients and patients with HbA1c > de 10 values.

Conclusions: in this population of Colombian diabetic patients it was shown how effective the multidisciplinary intervention is in decreasing the HbA1c values. This could produce a decrease in the

Dr. William Kattah C.: Internista, Endocrinólogo, Jefe Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Jefe Programa Medicina Interna, Universidad del Bosque. Profesor de Endocrinología Universidad de los Andes; Dra. Paola Coral: Especialista en Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad del Bosque; Dr. Fabián Méndez: PhD Director del Grupo de Epidemiología y Salud Poblacional de la Universidad del Valle. Coordinador de la Maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle. Docente Escuela de Salud Pública. Bogotá, D.C.

Correspondencia Dr. William Kattah C., Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Calle 116 No. 9-02, Bogotá, D.C.

E-mail: wkc54@hotmail.com

Recibido: 10/VIII/07 Aceptado: 19/IX/07

rate of complications associated to this disease that increases patient's morbidity and mortality, as well as a reduction of the costs implied in these patients care. (*Acta Med Colomb* 2007; 32: 206-211).

Key words: *glucosilated hemoglobin (HbA1c), diabetes mellitus*

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que en la actualidad se constituye en uno de los problemas de salud pública más importantes tanto en los países desarrollados como en los países en vía de desarrollo, debido a que su incidencia y prevalencia cada día se incrementan junto con la obesidad, perfilándose como la más grande epidemia del nuevo milenio (1).

Como en la mayoría de los países del mundo, en Colombia la DM es considerada como un problema grave de salud pública, figurando entre las primeras 10 causas de consulta externa y de egresos hospitalarios en poblaciones mayores de 45 años así como una de las diez primeras causas de muerte (2, 3).

Se requiere asistencia médica continua y formación educativa del paciente acerca de su propio tratamiento con el objeto de impedir la aparición de complicaciones agudas y de reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La asistencia del paciente diabético es compleja y requiere el abordaje de muchos aspectos, además del control de la glucemia como el control de la tensión arterial, de la hiperlipidemia y la prevención de la microalbuminuria.

La literatura médica reporta intervenciones en DM las cuales son objeto de evaluaciones que utilizan en ocasiones marcadores intermedios entre las que sobresale la medición de la HbA1c (4).

Mediante la determinación del nivel de HbA1c el equipo humano asistencial puede establecer el valor medio de la glucemia del paciente durante los tres meses previos y así evaluar la eficiencia del tratamiento, lo que la convierte en una herramienta fundamental como parte de la asistencia continuada.

Numerosos estudios han confirmado la relación que existe entre la hiperglucemia y elevación de la HbA1c con el desarrollo de complicaciones de la diabetes mellitus (4-7). Por otra parte, en la última década estudios como el Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) han demostrado inequívocamente que la reducción en los niveles de HbA1c se asocia con disminución en el desarrollo de complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes. El UKPDS demostró descenso en el riesgo de infarto de miocardio (IAM) y de fallecimiento por causas cardiovasculares (8-12).

El objetivo del presente estudio fue evaluar si las medidas interdisciplinarias, con especial énfasis en la educación, enfocadas en mantener un control metabólico adecuado en un grupo de pacientes colombianos pertenecientes a la Clínica de Diabetes de la Fundación Santa Fe de Bogotá

(FSFB) se correlacionaron con una disminución de los niveles de HbA1c lo que significaría una reducción en las complicaciones a largo y corto plazo.

Material y métodos

Población en estudio

Se captaron pacientes diabéticos de ambos sexos pertenecientes a la Clínica de Diabetes de la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 captados entre el 1o. de febrero de 2000 y el 31 de enero de 2001, quienes fueron seguidos durante los cuatro primeros años después de su ingreso al programa. Se excluyeron los pacientes con menos de dos determinaciones anuales de HbA1c durante el seguimiento.

Intervención y seguimiento

Los pacientes pertenecientes a la Clínica de Diabetes de la FSFB reciben atención integral multidisciplinaria trimestral por parte de un equipo en que participan educadores en diabetes, enfermería, nutrición, endocrinología, podología, gimnasia terapéutica y psicología con el apoyo de otras especialidades médicas como cardiología, oftalmología y nefrología. La HbA1c fue determinada previa a cada visita.

Se hizo especial énfasis en los programas educativos dirigidos por educadoras entrenadas para ello. La educación impartida se realizó en tres modalidades

Primera: educación individualizada con duración de 15 minutos previa a la entrevista médica con especial énfasis en revisión de la adherencia a las recomendaciones terapéuticas

Segunda: conferencias educativas quincenales con revisión de diversos temas con nivel de complejidad adaptado al paciente, con énfasis en aspectos como la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, su clasificación, el conocimiento de las manifestaciones clínicas, la importancia de la adherencia al tratamiento, la prevención de las complicaciones agudas y crónicas, adquisición de estilos de vida saludable, club de cocina y diversos tipos de actividades lúdicas entre las que sobresalen la conformación de grupos de baile y canto.

Tercera: curso anual de educación de ocho horas de duración en el que participan diferentes profesionales de la salud pertenecientes al equipo multidisciplinario. Se exponen diversos temas con especial énfasis en la divulgación de las metas del tratamiento de la enfermedad y en la motivación para su cumplimiento.

Se adoptaron como metas de tratamiento las publicadas por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) en el año 2000 (12) con niveles basales de HbA1c menores o iguales a siete.

Con base en la revisión de historias clínicas se recolectó información sociodemográfica (i.e.; edad, sexo, ciudad de origen, y procedencia, teléfono, dirección, ocupación y estado civil) y los niveles de HbA1c desde el ingreso al programa y durante los cuatro años de seguimiento.

Las muestras se procesaron en el laboratorio clínico de la Fundación Santa Fe de Bogotá, mediante la técnica del DCA 2000 (13), que permite un análisis cuantitativo de la hemoglobina total y de la hemoglobina glucosilada y establece la relación entre ambas mediciones en un porcentaje de HbA1c.

Análisis de datos

Se describieron las variables categóricas utilizando frecuencias, proporciones y variables continuas utilizando medidas de tendencia central como promedios.

Las trayectorias individuales de los valores de HbA1c se graficaron en función del tiempo de seguimiento, y las tendencias promedio se describieron utilizando técnicas de suavización de trazado cúbico ("splines" de medianas).

El análisis de tendencia de HbA1c se realizó utilizando modelos estadísticos para datos longitudinales, que tiene en cuenta la correlación propia de las mediciones hechas de manera repetida para cada individuo. En particular se utilizaron modelos de efectos aleatorios con métodos de estimación de máxima verosimilitud (14).

Para determinar los factores asociados a la disminución de los niveles de HbA1c se calcularon diferencias de promedios y la pendiente de cambio con el tiempo.

Imputación de datos faltantes

Para la imputación de datos faltantes se conformaron triplas de secuencias de visitas. En cada tripla se reali-

zaron imputaciones del dato intermedio faltante mediante interpolación, utilizando los datos extremos (14).

El estudio fue presentado y aprobado por el comité de investigaciones de la FSFB.

Resultados

Se incluyeron 332 pacientes quienes a su ingreso al programa mostraron un promedio en la HbA1c de 8.89 (DS 2.33).

Se realizaron 130 imputaciones, con las que se logró tener secuencias sin interrupciones durante periodos extensos en la mayoría de los individuos bajo seguimiento. Específicamente, la mediana del seguimiento fue 4,2 años con un rango intercuartil de 2,9 a 4,5 años.

Los valores de HbA1c durante el seguimiento se observan en la Figura 1. Los puntos de la figura representan los valores de HbA1c por paciente en un momento determinado de seguimiento (años desde su captación en el programa) y las tres líneas presentan las trayectorias de los tres pacientes seleccionados al azar. La Figura 2 resume las trayectorias de la HbA1c del total de los pacientes mostrando la tendencia de las medianas durante el seguimiento.

En la Figura 2 resumen las trayectorias de la hemoglobina glucosilada del total de los pacientes en una línea de suavización de la tendencia con el uso de "splines" de medianas.

La HbA1c de los pacientes del estudio presentó en promedio reducción estadísticamente significativa de 0,05 unidades por cada año de seguimiento desde su ingreso en la cohorte (IC 95% -0,08; -0,03 . $P < 0,001$). La reducción de los niveles de HbA1c fue sustancial y significativa durante el primer año de seguimiento (1.33 unidades de HbA1c) más acentuada durante el primer semestre con estabilización después del primer año (Tabla 1). Hubo una leve tendencia al aumento en el cuarto año de seguimiento que no alcanzó significancia estadística ($P = 0.054$) y no se mantuvo en el quinto año.

Para evaluar si el sexo, la edad y el valor de HbA1c al ingreso se relacionaban con cambios en la HbA1c durante

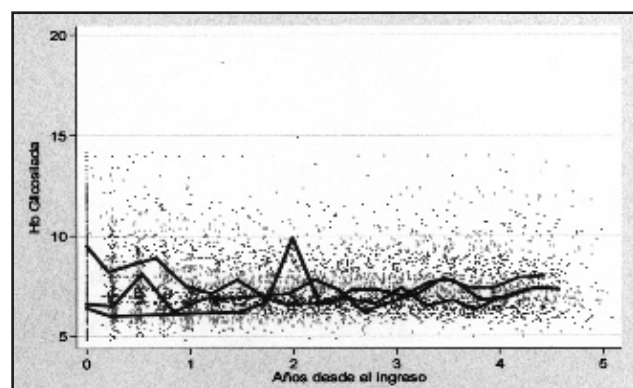


Figura 1. Valores de HbA1c durante el seguimiento de una cohorte de 332 pacientes de la Clínica de Diabetes de la Fundación Santa Fe de Bogotá; y trayectoria de tres pacientes seleccionados al azar.

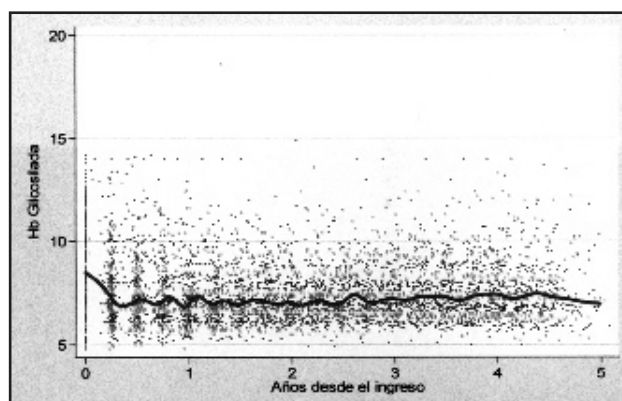


Figura 2. Tendencia de la HbA1c en el total de pacientes, utilizando la técnica de splines de medianas

el seguimiento se estimó la tendencia por estratos de estas variables durante todo el período y en el primer año después del ingreso en la cohorte (Tabla 2).

Los datos sugieren disminución de la HbA1c durante todo el periodo de seguimiento, mayor en las mujeres que en los hombres (0,07 vs 0.03 por cada año), en los pacientes de mayor edad (reducciones estadísticamente significantes en mayores de 60 años) y en aquellos que al ingreso tenían valores de HbA1c mayores de 10.

Durante el primer año de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en las tendencias de HbA1c por edad y sexo y en todas las categorías se observaron reducciones similares.

De otra parte, en los individuos que ingresaron con cifras > 10 el promedio fue mayor a 3.5 unidades de HbA1c

Tabla 1. Cambios promedio en la Hb glucosilada durante los cinco años y en el primer año de seguimiento según sexo, edad y valores de HbA1c al ingreso.

Tiempo desde el ingreso a la cohorte	Coefficiente de regresión	IC 95%	Valor de p
<= 1 año	-1.33	-1.53, -1.13	<0.001
1º - 2º años	-0.04	-0.23, 0.15	0.658
2º - 3º años	0.16	-0.02, 0.34	0.085
3º - 4º años	0.18	-0.01, 0.36	0.054
4º - 5º años	0.04	-0.30, 0.37	0.831
Total (0-5 años)	-0.05	-0.08, 0.03	<0.001

La Figura 3 muestra las tendencias en la HbA1c según el valor de HbA1c al ingreso. Una leve tendencia al aumento se observa en individuos que ingresaron con valores de HbA1c < 7%.

Comentario

En esta cohorte de pacientes con diabetes mellitus se realizó seguimiento con HbA1c un promedio cuatro años seguidos y de manera no interrumpida en más de 60%

Tabla 2. Cambio promedio anual en Hb glucosilada durante los cinco años y en el primer año de seguimiento según sexo, edad y valores de Hb al ingreso.

Variable	Cambio en Hb glucosilada por año desde el ingreso (IC 95%)	Cambio en Hb glucosilada durante el primer año (IC 95%)
Sexo:		
Femenino	-0.07 (-0.10, -0.03)	-1.32 (-1.59, -1.06)
Masculino	-0.03 (-0.07, -0.01)	-1.34 (-1.66, -1.02)
Edad:		
<50	-0.01 (-0.08, 0.07)	-1.25 (-1.83, -0.68)
50-59	0.03 (-0.03, 0.09)	-1.64 (-2.06, -1.24)
60-69	-0.08 (-0.12, -0.04)	-1.00 (-1.29, -0.72)
>=70	-0.12 (-0.17, -0.07)	-1.57 (-2.07, -1.06)
Hb glucosilada al ingreso:		
<= 7.0		0.16 (-0.00, 0.33)
7.1-8.5	0.22 (0.18, 0.26)	-0.50 (-0.77, -0.23)
8.6-10.0	0.03 (-0.01, 0.06)	-1.16 (-1.54, -0.78)
>=10.1	-0.11 (-0.16, -0.05)	-3.56 (-4.09, -3.08)

* El signo negativo en el coeficiente de regresión indica una reducción, y el positivo un aumento en los valores de HbA1c, los intervalos de confianza significantes ($p < 0.05$), debe poseer igual signo en los límites.

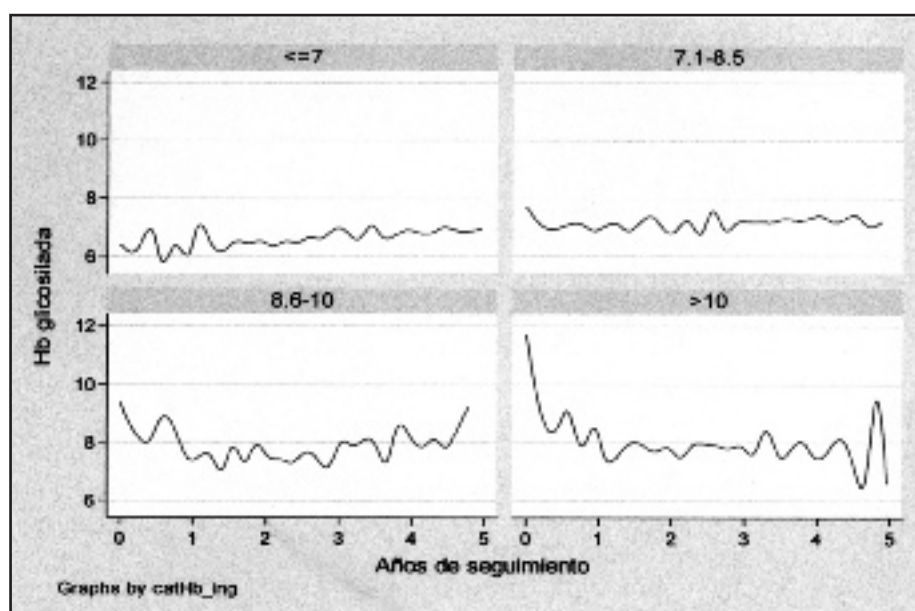


Figura 3. Tendencias de la Hb glucosilada según el valor de la Hb glucosilada al ingreso (tendencias obtenidas por splines).

de los pacientes. A través de estrategias de imputación simple, se logró interpolar algunos de los datos faltantes, sin comprometer la validez de las conclusiones de este análisis.

Los datos sugieren que la intervención multidisciplinaria con énfasis educativo induce disminución de los valores de HbA1c más acentuada en el primer semestre del seguimiento, justo después del ingreso a la cohorte, y una estabilización de las cifras de este marcador después del primer año.

Específicamente, durante el primer año después del ingreso a la cohorte, la reducción promedio fue de 1.3 (IC 95%: 1.1, 1.5 $p < 0.001$) en los valores de la HbA1c. En los años subsiguientes no evidenciaron cambios significativos en estos valores, que permanecieron estables en promedio en todos los pacientes hasta el quinto año de seguimiento. Una leve tendencia al aumento en el cuarto año no alcanzó significancia estadística y no se mantuvo en el quinto año.

Esta tendencia a la estabilización y posterior deterioro con el tiempo del control de la hiperglucemia en especial en pacientes que ingresaron con HbA1c menor de 7% ya había sido evidenciada en algunos estudios como el UKPDS donde 50% de los pacientes lograron HbA1c menor de 7% durante el primer año disminuyendo a 25% después del noveno año, deterioro explicado por el decremento de la reserva de células beta atribuida a agotamiento de su función con su consecuente efecto en la secreción de insulina fenómeno que se sucede durante la historia natural de la diabetes tipo 2 (15).

El promedio de HbA1c en clínicas de diabetes británicas a los de cinco años de seguimiento es de 7.4% (16) aumentando a 8% posteriormente mientras el grupo se mantenga sin administración de insulina; se evidenció que para poder retornar el promedio de hemoglobina glucosilada 7% es necesario la administración de insulina en más de la mitad de los pacientes.

La disminución descrita durante el primer año fue mayor en los pacientes que ingresaron con HbA1c mayor que 10, en quienes en promedio la reducción fue de casi 3.6 unidades en este lapso, resultado que podría ser explicado por la corrección de la marcada hiperglucemia con que ingresaron obtenida con el tratamiento además del control de otros parámetros como la hipertrigliceridemia asociada en este tipo de pacientes, circunstancias que pueden disminuir la glucotoxicidad y lipotoxicidad (17-18) ejercida en la función de la célula beta, preservarla y mejorar su secreción de insulina.

Hallazgos similares a este fueron reportados recientemente por Aschner y cols con el uso de 100 mg de sitagliptina como monoterapia en pacientes con DM tipo 2 con disminución de 1.52 unidades cuando la HbA1c se encontraba por encima de 9 vs 0.57% cuando la HbA1c estaba por debajo de 8% (19).

El género femenino mostró mayor disminución de la HbA1c durante el seguimiento, más evidente en el grupo de mayor edad; aunque no se analizaron las razones, quizá

la adherencia al tratamiento en este grupo pueda explicar esta diferencia además del uso de terapia combinada con antidiabéticos orales e insulina utilizada con mayor frecuencia en pacientes mayores con larga evolución de la enfermedad

La presente investigación se realizó en una cohorte de pacientes diabéticos no discriminada a diferencia de estudios controlados como el UKPDS realizado de manera exclusiva en pacientes con diabetes tipo 2 (8) y el DCCT en pacientes con diabetes tipo 1 (9), estudios donde se demostró inequívocamente la eficacia de la intervención; en estos trabajos se siguieron protocolos estrictos de investigación donde el manejo realizado puede catalogarse como el mejor escenario, estudios difíciles de superar por su costo, por el número de pacientes incluidos y por el tiempo de seguimiento, razones que los sitúan como paradigmas en el control intensivo de pacientes tanto con diabetes tipo 1 como diabetes tipo 2.

Este estudio observacional no pretende replicar un ensayo clínico controlado sino aportar información sobre la intervención multidisciplinaria dada a los pacientes de la Clínica de Diabetes de la Fundación Santa Fe en una cohorte de pacientes donde se analiza la efectividad de la intervención terapéutica, por fuera de un protocolo de investigación controlado, en una clínica de diabetes, realizada por un equipo multidisciplinario, motivado, altamente especializado en el tratamiento de pacientes diabéticos, con programas de educación con objetivos claros, aplicación de guías de manejo basadas en la evidencia, metas de tratamiento definidas y alto nivel de adherencia en el cumplimiento de las citas, razones que sin duda alguna influyeron en los resultados.

Aunque dentro de los objetivos del estudio no se encuentran incluidos los desenlaces de eventos microvasculares, macrovasculares y mortalidad, los beneficios de la disminución de la glucemia y de la HbA1c a largo plazo han sido claramente demostrados en las investigaciones citadas anteriormente.

El DCCT después de 6.5 años de seguimiento, demostró reducción del riesgo de nefropatía y retinopatía en 54% y 76% respectivamente cuando se comparó el grupo de manejo intensivo con el grupo de manejo convencional.

El UKPDS después de 10 años evidenció una diferencia de 11% en los niveles de HbA1c al comparar el grupo de manejo intensivo con el grupo de manejo convencional, a pesar de un deterioro global del control en ambos grupos, diferencia que permitió una reducción del 25% en el riesgo de enfermedad microvascular, 21% y 34% en el riesgo de retinopatía y albuminuria respectivamente y 16% en el riesgo de enfermedad macrovascular ($p = 0.052$). La presente investigación, a diferencia de las anteriores, no comparó dos grupos de pacientes como lo realizado en el DCCT y el UKPDS, su objetivo era obtener las metas HbA1c por debajo de 7%, divulgadas por la ALAD en el año 2000.

La disminución del 1.33% en los niveles de HbA1c y su estabilización a lo largo de cuatro años permiten inferir un

beneficio en reducción de las complicaciones crónicas de la enfermedad a largo plazo como lo encontrado en el estudio EDIC (20), continuación del DCCT donde a pesar del deterioro del control en el grupo de cuidado intensivo una vez terminado el estudio, comprobó que la reducción en la incidencia acumulativa de retinopatía y nefropatía se mantenía con el tiempo; así como la reducción del engrosamiento de la capa íntima y media de la arteria carótida interna.

Hallazgos similares fueron reportados en el estudio de monitoreo posfinalización de UKPDS donde los beneficios de la intervención intensiva se mantienen después de cinco años de finalizado a pesar de que al tercer año los niveles de HbA1c fueron similares en el grupo de intervención y en el grupo control (21).

La persistencia de los beneficios a largo plazo han llevado a algunos autores a plantear la hipótesis de la “memoria metabólica” para explicarlos (22-24).

Nuestro estudio tuvo como limitación importante el no haberse considerado la incidencia y prevalencia de las complicaciones crónicas de la enfermedad, así como los desenlaces cardiovasculares y mortalidad, lo cual nos motivó para la realización de otro estudio que se encuentra en curso en el momento.

La principal conclusión de nuestra investigación está dada por la importancia que tiene el abordaje multidisciplinario y la educación sobre una cohorte de pacientes diabéticos en la disminución de los niveles de HbA1c y mantenimiento de la reducción después de cuatro años de seguimiento luego de su ingreso con los beneficios que esto puede brindar para prevenir o posponer el desarrollo de complicaciones crónicas de la enfermedad, en la reducción de la morbilidad además del posible impacto fármaco económico favorable en reducción de costos.

Pensamos que el abordaje individual del paciente diabético no es el ideal y que cada entidad de salud que dedique un espacio a la atención de pacientes diabéticos debe tener programas similares adaptados a la estructura local de cada una de ellas.

Agradecimientos

Al grupo multidisciplinario de la Clínica de Diabetes de la Fundación Santa Fe de Bogotá por su dedicación y profesionalismo.

Referencias

1. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18** (Suppl.3): S27-31.
2. Aschner P. Glucose intolerance in Colombia: a population-based survey in an urban community. *Diabetes Care* 1993; **16**: 90-3.
3. Aschner P, Chavez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzon JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and an urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract* 2002; **57** (Suppl.1): S32.
4. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2001; **47**:1157-65.
5. Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications. a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977; **3**: 173-82.
6. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; **18**: 258-68.
7. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition. *BMJ* 2001; **322**: 15-8.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-53.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-86.
10. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 304-9.
11. 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.
12. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2000 Junio. Disponible en : <http://www.revistaalad.com.ar>
13. Craine J.E. Latex agglutination immunoassays. *American Laboratory* 1987; **34**
14. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; **42**: 121-30.
15. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; **15**: 318-68.
16. Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ* 2002; **324**: 1577-80.
17. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002; **143**: 339-42.
18. Sivitz WI. Lipotoxicity and glucotoxicity in type 2 diabetes. Effects on development and progression. *Postgrad Med* 2001; **109**: 55-9.
19. Aschner P, Kipnes MS, Luncsford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, Sitagliptin Study 021 Group. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2632-7.
20. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; **342**: 381-389.