

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo asociados al mal control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tratados con insulina

Risk factors associated with poor metabolic control in patients with diabetes mellitus treated with insulin

Jazmín Dahiana Ovelar Vaida¹

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud pública prioritario, tanto por su incidencia, prevalencia y la morbilidad y mortalidad que de ella derivan. **Objetivo:** determinar los factores de riesgo asociados al mal control metabólico en pacientes con DM tratados con insulina e internados en la sala de Clínica Médica del Hospital Nacional. **Metodología:** diseño de casos (diabéticos con mal control metabólico al alta) y controles (diabéticos con buen control metabólico al alta). Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. **Resultados:** ingresaron al trabajo 119 pacientes, con una edad media de 60 años, el 57% de ellos de sexo femenino y el 43% masculino. El tipo de DM predominante fue el tipo 2 (96,5 %). Todos se encontraban en tratamiento con insulina tanto rápida, intermedia y prolongada. El tipo de insulina no influyó sobre el control metabólico. La insulina NPH fue la de uso predominante. El grupo control utilizó menor dosis promedio de insulina. Se analizó los efectos de la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica e infecciones en el control glicémico y ninguna de ellas influyó sobre el control de la misma al alta. **Conclusión:** el único factor estadísticamente significativo para el buen control metabólico al alta fue el mayor tiempo de internación.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Infección. Riesgo. Estudio de cohorte. Prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is a priority public health problem, both for its incidence, prevalence, morbidity and mortality that derive from it. **Objective:** to determine the risk factors associated with poor metabolic control in patients with DM treated with insulin and admitted to the Internal Medicine Department of the Hospital Nacional. **Methodology:** cases design (diabetics with poor metabolic control at discharge) and control group (Diabetics with metabolic control at discharge). Non-probabilistic sampling of consecutive cases. **Results:** 119 patients were recruited, with an average age of 60 years, 57% of them female and 43% male. The predominant type 2 DM was (96.5%). All were treated with both fast, intermediate and prolonged insulin. The type of insulin had no influence on metabolic control. NPH insulin was the predominant use. The control group used insulin doses lower than average. The effect of hypertension was analyzed, chronic kidney disease and infections in glycemic control and none of them influenced the control at discharge. **Conclusion:** the only statistically significant factor for good metabolic control at discharge was a longer hospital stay.

Keywords: Diabetes mellitus, risk factors, Cohort-study, Prevalence.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema sanitario prioritario, tanto por su prevalencia, incidencia y las consecuencias socioeconómicas para la salud pública que derivan de sus complicaciones y del incremento de la morbilidad y mortalidad¹.

1. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Itapúa (Encarnación, Paraguay)

Correo electrónico: jazminovelar.jo@gmail.com

Artículo recibido: 16 de enero de 2016. Artículo aprobado: 14 de marzo de 2016

La DM tipo 2 es la forma más frecuente de la enfermedad (90-95% de los casos) y su prevalencia a nivel mundial muestra un crecimiento continuo². La mayor velocidad de crecimiento se observa en regiones con ingresos bajos y medianos (África, América Latina, Sudeste asiático y Pacífico Oeste), donde además su tasa de morbimortalidad es más elevada y los recursos sanitarios disponibles más limitados. Este fenómeno se ha atribuido al aumento de la expectativa de vida, el sedentarismo y el plan de alimentación inadecuado. En América Latina se estimaba que en el año 2010 existían 15 millones de personas con DM, cifra que aumentaría aproximadamente un 14% en los siguientes 10 años³.

La DM es una enfermedad metabólica crónica y progresiva caracterizada por la presencia de hiperglucemia secundaria a una reducción en los niveles de insulina o resistencia a sus efectos⁴. El diagnóstico se basa sobre todo en la medición de la glucosa en sangre, con valores que arbitrariamente se dispusieron como límite, teniendo en cuenta de que son valores asociados a complicaciones sobre todo a nivel microvascular como nefropatía, neuropatía y retinopatía⁵. Las complicaciones macrovasculares son debida a la arteriosclerosis que se manifiesta a distintos niveles de la economía como el coronario, vascular periférico y cerebral. Ambas complicaciones, tanto las microvasculares como las macrovasculares, conllevan serios cambios en la calidad de vida de los pacientes. Actuando sobre el control de los niveles de glicemia estas complicaciones pueden evitarse o retardarse⁶.

Los sujetos con DM tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2-4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con DM y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Las lesiones arteriosclerosas en los sujetos diabéticos tienen desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables, incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia y necrosis silente o con menor expresividad clínica^{7,8}.

Hiperglicemia en pacientes hospitalizados

La hiperglicemia es una manifestación frecuente en los pacientes hospitalizados dentro y fuera de la unidad de cuidados intensivos. La hiperglicemia se asocia, a su vez, con un aumento en la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria^{9,10}.

El estrés aumenta la producción de citoquinas y hormonas contrarreguladoras que resultan en una alteración del metabolismo de carbohidratos, incluyendo resistencia a la insulina, aumento de la producción hepática de glucosa e insuficiencia relativa en la producción de insulina. Los mecanismos por los cuales la hiperglicemia causa complicaciones parecerían estar relacionados con alteraciones en el sistema inmune e inflamación. La hiperglicemia se ha asociado a un aumento de la respuesta proinflamatoria, a una función alterada del sistema inmune, disfunción endotelial, estado protrombótico, daño neuronal asociado a isquemia cerebral y a un aumento del estrés oxidativo^{11,12}.

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados a la hiperglicemia. La insulina se ha demostrado que posee efectos antiinflamatorios, disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno, favorece la vasodilatación, inhibe la lipólisis, reduce la cantidad de ácidos grasos libres, inhibe la agregación plaquetaria, por lo tanto el uso de insulina juega un papel fundamental en el tratamiento de la hiperglicemia en pacientes internados^{13,14}.

Numerosos estudios observacionales en pacientes críticos, con y sin DM, han demostrado consistentemente una relación casi lineal entre los niveles de glucosa y peor pronóstico, mayor riesgo de complicaciones, una estancia hospitalaria más larga y a mayores tasas de utilización de recursos y mortalidad¹⁵. El aumento en la morbimortalidad se relaciona en parte con la alta incidencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial e insuficiencia renal¹⁶.

La terapia con insulina es el método preferido para controlar la glucosa en los pacientes hospitalizados. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) la infusión intravenosa es la ruta preferida para la administración de la insulina. En pacientes internados en sala, la administración subcutánea de insulina es utilizada con mucho más frecuencia. Los agentes por vía oral tienen un papel limitado y se deben evitar en el paciente hospitalizado¹⁷⁻²¹.

Algunas recomendaciones para el tratamiento de la hiperglicemia en UCI son los siguientes¹⁶

- Iniciar tratamiento con insulina IV en pacientes con glicemia ≥ 180 mg/dL
- Mantener niveles de glicemia entre 140 y 180 mg/dL
- Niveles de glicemia entre 110 y 140 mg/dL pueden ser apropiados para pacientes internados.
- Evitar glicemias ≤ 110 mg/dL

Las recomendaciones para pacientes no críticos son las siguientes^{22,23}:

- Mantener glicemia ≤ 140 mg/dL preprandiales
- Evitar glicemias al azar ≥ 180 mg/dL
- Evitar hipoglicemias ≤ 70 mg/dL
- Para evitar hipoglicemias se debe reevaluar la terapia con insulina en pacientes con niveles de glicemia ≤ 100 mg/dL

Estudios realizados en diabéticos internados han identificado los factores relacionados a la mortalidad en el siguiente orden de importancia, por la edad (p 0,004), índice de Charlson (OR 1,48; IC del 95%: 1,11-1,99; p 0,007), glucemia inicial elevada (OR 1,007; IC del 95%: 1,001-1,014; p 0,01), HbA1c elevada (OR 0,59; IC del 95%: 0,33-1; p 0,016), variabilidad glucémica (OR 1,031; IC del 95%: 1-1,062; p 0,03), necesidad de tratamiento con corticoides (OR 3,1; IC del 95%: 1-9,64; p 0,04), administración de insulina programada (OR 0,26; IC del 95%: 0,066-1; p 0,04) y presión arterial sistólica elevada (OR 0,985; IC del 95%: 0,97-1,003; p 0,08)¹⁸.

Se debe instruir a todos los pacientes con diagnóstico de DM, el régimen de tratamiento ambulatorio debe explicarse antes del alta. El paciente o el cuidador deben recibir la instrucción en terapia nutricional, así como en las técnicas de control de la glucosa en la casa. Además, los pacientes deben ser educados sobre los signos y síntomas de hipoglicemia e hiperglicemia, y en el manejo de la insulina durante los días de enfermedad, los niveles de glucosa y el uso de insulina de corrección²⁴⁻²⁶.

OBJETIVOS

Determinar los factores de riesgo asociados al mal control metabólico en pacientes con DM internados en las salas de Clínica Médica del Hospital Nacional
Describir las características demográficas de los pacientes incluidos

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: casos y controles

Población de estudio

Casos: varones y mujeres, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de DM con mal control metabólico internados en las salas de Clínica Médica del HN en el periodo comprendido entre marzo y noviembre del año 2015

Controles: varones y mujeres, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de DM y buen control metabólico internados en las salas de Clínica Médica del HN en el periodo comprendido entre marzo y noviembre del año 2015

Criterios de inclusión

- Pacientes portadores de DM tipo 1 y 2 en tratamiento con insulina de acción intermedia y/o prolongada
- Pacientes con comorbilidades.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de DM gestacional.
- Óbitos.

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos

Variables:

- Variable dependiente: control metabólico aceptable se define como una glicemia basal en ayunas de 140 mg/dL en pacientes internados y medida por laboratorio.
- Variables independientes: tipo de insulina, dosis diaria de insulina, comorbilidades (hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica), infecciones, días de internación
- Otras variables: edad, sexo, nivel educativo, hábitos tóxicos, sedentarismo, tipo de DM

Reclutamiento

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de todos los pacientes dados de alta. Las variables serán extraídas de los expedientes médicos por la autora.

Gestión de datos

Las variables fueron registradas en unas fichas técnicas y transcritas a planilla electrónica. Con *Epi Info 7*[®] se realizaron análisis bivariados utilizando pruebas estadísticas (chi cuadrado, ANOVA). Se calculó OR con IC 95%. Se consideró significativa toda $p < 0,05$.

Cálculo de tamaño de muestra

Se utilizó el programa *EpiInfo7*[®]. Se consideró a la presencia de comorbilidades como el principal factor de riesgo para el mal control metabólico pero como no se tienen valores de esa frecuencia se utilizó 50% de probabilidades de estar presente o ausente en los casos. Se aplicó 25% de precisión para los controles. Para un error alfa 5% y beta 20% el tamaño mínimo fue de 58 casos y de 58 controles.

Aspectos éticos

Se mantuvo la confidencialidad de los datos. Se respetaron los principios de la Bioética. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No existen conflictos de interés comercial.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 119 pacientes diabéticos, con edad media 60 ± 14 años (rango 18 – 89 años). Hubo 68 mujeres (57%) y 51 varones (43%). El nivel educativo predominante fue el primario incompleto (tabla 1).

Tabla 1. Nivel educativo de pacientes incluidos (n 119)

| Nivel educativo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| Ninguno | 21 | 17,65% |
| Primaria incompleta | 35 | 29,41% |
| Primaria completa | 33 | 27,73% |
| Secundaria incompleta | 10 | 8,40% |
| Secundaria completa | 14 | 11,76% |
| Universitario | 6 | 5,04% |

La mayoría de los diabéticos incluidos eran del tipo 2 (96,5%). Los hábitos tóxicos detectados fueron tabaquismo en 17 sujetos (14,2%) y etilismo en 6 sujetos (5%). El estilo de vida era sedentario en 112 diabéticos (94%).

Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico con insulina, predominando NPH (tabla 2).

Tabla 2. Tipos de insulina en diabéticos internados(n 119)

| Tipos de insulina | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|------------|------------|
| NPH | 63 | 52,94% |
| Cristalina | 33 | 27,73% |
| Glargina | 13 | 10,92% |
| NPH/cristalina | 9 | 7,56% |
| Glargina/cristalina | 1 | 0,84% |

De los 119 pacientes reclutados, 58 tenían glicemia al alta ≤ 140 mg/dL que constituyeron el grupo control. El resto (61 pacientes) tenían glicemia al alta >141 mg/dL, el cual constituyó el grupo casos. Agrupando a los tipos de insulina en los de acción rápida (insulina cristalina), intermedia (NPH) y prolongada (glargina) se comparó con el control metabólico al alta. No se obtuvo un resultado significativo: OR 0,9 (IC 95% 0,4 – 2,2) valor p 0,9 (prueba χ^2) (tabla 3).

Tabla 3. Tipos de insulina y control metabólico en diabéticos internados

| Tipo de insulina | Casos | Controles |
|------------------|----------|-----------|
| Lenta | 44 (51%) | 42 (49%) |
| Rápida | 17 (52%) | 16 (48%) |

Comparando las dosis de insulina utilizadas por día entre casos y controles se halló una media de 17 ± 7 UI/ día entre los casos vs. 12 ± 7 UI/día entre los controles (p 0,01) (prueba ANOVA). Se analizó el efecto de la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la infección sobre el control de glicemia al alta, no hallándose valores significativos(tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo asociados al control metabólico en diabéticos internados

| Factor de riesgo | Casos (n61) | Controles (n 58) | OR (IC 95%) | Valor de p |
|------------------|-------------|------------------|---------------|------------|
| HTA | 49 (53%) | 45 (47%) | 1,1 (0,4-2,8) | 0,7 |
| ERC | 17 (44%) | 22 (56%) | 0,6 (0,2-1,1) | 0,2 |
| Infecciones | 39 (51%) | 38 (49%) | 0,9 (0,4-1,9) | 0,8 |

HTA: hipertensión arterial ERC: enfermedad renal crónica

Teniendo en cuenta en cuenta los días de internación en comparación al control metabólico al alta, se encontró una mediana de 10 días (rango 2- 37 días) en los casos vs. una mediana de 13 días (rango 2- 64) en los controles (p 0,01 prueba Kruskal Wallis).

DISCUSIÓN

Llama la atención que la mayoría de nuestros pacientes incluidos tenían un nivel educativo bajo, pero se debe tener en cuenta que el Hospital Nacional es un centro de referencia para personas de áreas rurales. No fue nuestro objetivo determinar el efecto del nivel educativo en el control metabólico pues se trabajó con pacientes internados, donde queda a cargo de los facultativos lograr el mejor nivel de glicemia, lo cual es independiente al nivel educativo de los diabéticos. Lo mismo podría decirse de los hábitos viciosos y del sedentarismo pues muy poco podrían influir sobre el control glucémico en pacientes internados, pero sirven para tipificar a la muestra incluida.

Las diversas combinaciones de insulina utilizadas en nuestros pacientes señalan la posibilidad de mezclas que pueden aplicarse¹⁰. La NPH fue la más utilizada pues es la que se dispone regularmente en nuestro hospital y la que los pacientes llevan a sus hogares al alta pues son proveídas regularmente por el Ministerio de Salud en todo el país. Es de esperar que en un futuro próximo se disponga de las insulinas de acción lenta y ultrarrápida para comodidad de los pacientes^{11,12}. Aún así, al analizar el tipo de insulina utilizada entre casos y controles, no pudo detectarse una diferencia estadísticamente significativa lo que señala que existen otros factores que determinaron el mal control glucémico durante la internación, como lo fue la dosis media de insulina. Si bien la dosis media de insulina fue mayor en los casos, está visto que el mal control glucémico no se debió a las dosis diarias de insulina recibidas.

La presencia de comorbilidades ni de infecciones tampoco se relacionó significativamente al control glucémico. Un factor que sí resultó significativo fue el tiempo de internación ya que la mediana de días fue mayor en los controles lo que indica que a mayor tiempo de internación, mejor control glucémico. Esto parece razonable pues la estancia más prolongada permite a los médicos ajustar las dosis de insulina o tener bajo control las afecciones que motivaron el ingreso de estos diabéticos. Lastimosamente en esta investigación no se determinó la causa de la internación con el grado de control glucémico, que quedará para futuros estudios. Lo mismo puede decirse del uso de la hemoglobina glicada en el manejo intrahospitalario de la DM^{18,20}.

CONCLUSIONES

La mayoría de las personas incluidas en este estudio tenían edad media de 60 años, el sexo predominante fue el femenino 57%. El 29,41% de los sujetos contaba con educación primaria incompleta, que constituyó el nivel educativo predominante.

La mayoría el 96,5% tenían el diagnóstico de DM tipo 2.

Los hábitos tóxicos detectados fueron: tabaquismo en 17 sujetos (14,2%) y etilismo en 6 sujetos (5%). El 94% (112 diabéticos) eran sedentarios.

Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico con insulina, predominando NPH (52, 94%). Agrupando a los tipos de insulina en los de acción rápida (insulina cristalina), intermedia (NPH) y prolongada (glargina) se concluyó que las diferencias en el control metabólico no fueron significativas (p 0,9). Comparando las dosis utilizadas de insulina por día entre casos y controles se halló una media de 17 ± 7 UI/ día entre los casos vs. 12 ± 7 UI/día entre los controles (p 0,01)

Se analizó el efecto de la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la infección sobre el control de glicemia al alta, no hallándose diferencias significativas que influyeran en el control glucémico al alta.

Teniendo en cuenta los días de internación en comparación al control metabólico al alta, se encontró que los pacientes que contaban con más días de internación tenían un mejor control metabólico (p 0,01).

REFERENCIAS

1. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1243-52.
2. Mann J, Swinburn B, Beaglehole R, Ni Mhurchu C, Jackson R. Diverging global trends in heart disease and diabetes: implications for dietary guidelines. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(8):584-5.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37Suppl 1:S81-90.
4. Simó R, Hernández C. Treatment of diabetes mellitus: general goals, and clinical practice management. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(8):845-60.
5. Alfonso JE, Ariza ID. New therapies for diabetes: beyond injectable insulin and oral antidiabetics. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(5):447-54.

6. Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the Working Group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society 2009. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(5):220-6.
7. Sánchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(6):751-63.
8. Ruiz-Aragón J, Villegas Portero R, Flores Moreno S. Determinación ambulatoria de glucohemoglobina en el seguimiento y el control de la diabetes mellitus: revisión sistemática de la literatura. *Aten Primaria* 2008;40(2):69-74.
9. Gagliardino J, Costa Gil J, Faingold M, Litwak L, Fuente G. Insulina y control de la diabetes en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2013;73(6):520-28.
10. Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz J, Fernández Ballesteros A, Bustamante Fermose A, García Polo I, Guillén Camargo V, et al. Management of diabetes in hospitalized patients. *An Med Interna.* 2005;22(7):339-48.
11. Sáez de la Fuente J, Granja Berná V, Valero Zanuy MA, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada y López Coterilla A. Insulintherapy at the hospital setting. *Nutr Hosp.* 2008;23(2):126-33.
12. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina (B Aires).* 2010;70(3):275-283.
13. Kar P, Jones KL, Horowitz M, Deane AM. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. *World J Diabetes.* 2015;6(5):693-706.
14. Mesotten D, Preiser JC, Kosiborod M. Glucose management in critically ill adults and children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):723-33.
15. Godinjak A, Iglica A, Burekovic A, Jusufovic S, Ajanovic A, Tancica I, et al. Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis. *Med Arch.* 2015;69(3):157-60.
16. Kaur G, Markley B, Schlauch K, Izuora KE. Outcomes of less intensive glycemic target for a subcutaneous insulin protocol in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 2015;350(6):442-6.
17. Sáenz-Abada D, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvoa JI. Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):479-485.
18. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, Alhawassi T, O'Dea H, Stranks SN, et al. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4490-7.
19. Santos Moreno A, Ruiz Blasco E, López Alonso B, Girón-González JA. La determinación de hemoglobina glucosilada durante la hospitalización como una oportunidad para valorar y optimizar el control glucémico en nuestros pacientes: una asignatura pendiente. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(2):101-102.
20. Rodríguez Delgado Y, Bustillo Solano E, García Rojas M, Navia Reyes I. Diagnóstico y seguimiento de la disglucemia del diabético. *Gac Méd Espirit.* 2012;14(2):1-7
21. Rigla Cros M. Pautas de tratamiento insulínico en el paciente diabético hospitalizado. *Av Diabetol.* 2006;22(3):200-206.
22. Botella Serrano M. Riesgos y beneficios del tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico. *Av Diabetol.* 2012;28(5):105-109.
23. Sánchez M, Luna M, Villarreal Y, Zerpa Y, Bermúdez A, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER). Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2014;12(1):34-40.
24. Jansen S, Buonaiuto V, Márquez-Gómez I, Gómez-Huelgas R. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico con alimentación oral. *Rev Clin Esp.* 2012;212(2):84-89.
25. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.