

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

UKPDS 33: Control intensivo de la glucemia con sulfonilureas o insulina frente a control convencional y su efecto en resultados en salud de pacientes con diabetes tipo 2.

UK Prospective Diabetes Study 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;352:837-853.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RCV:** riesgo cardiovascular; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo; **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study.

NOTA: Calculamos la RAR y el NNT con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a partir del HR que aportan los investigadores, utilizando la calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Los estudios de cohortes entre 1977 y 1997 sugerían que un aumento de la Hb1Ac aumentaba el riesgo cardiovascular (RCV), lo cual no había sido confirmado por ningún ensayo controlado aleatorizado. El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) es el primer gran ensayo que estudia durante 10 años a los diabéticos tipo 2 desde el día de su diagnóstico, pues el único ensayo clínico a gran escala, el *University Group Diabetes Program* (UGDP¹), que acogía al 1000 pacientes con su DM2 avanzada, y seguimiento de 5,5 años, mostró que la mejora en el control glucémico no disminuía el riesgo de resultados cardiovasculares, e incluso mostró aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular en el grupo de tolbutamida y un inesperado aumento de arteriosclerosis en el grupo de insulina.

Hasta la concepción del UKPDS la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se había estudiado después de que los pacientes ya hubieran sido diagnosticados con poco, moderado o mucho tiempo de anterioridad, razón por la cual entraban en los estudios con leves, moderados y severos grados de deterioro por la morbilidad (macro y microvascular) asociada a la diabetes. En estas circunstancias no podía saberse si los fármacos y/o cuidados higiénicos hubieran podido evitar o retrasar la morbilidad y mortalidad asociada a la diabetes, así como mejorar su calidad de vida.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Averiguar si, en pacientes con DM2 recién diagnosticados, una terapia intensiva con fármacos hipoglucemiantes del momento mejoraban los riesgos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida, en relación con una terapia convencional (dieta que se suplementa con hipoglucemiantes si la Glucemia en ayunas ≥ 270 mg/dl). Se proponía despejar, asimismo, si: a) las sulfonilureas podrían aumentar el riesgo de muerte por causa CV (isquemia del miocardio) por inhibición del canal ATP-K⁺, si es que es ésta la causa²; y b) si altas concentraciones de insulina (suprafisiológicas) podrían aumentar la formación de ateroma.

¹ University Group Diabetes Program (UGDP). A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1976;25(12):1129–53.

² El UGDP con tolbutamida mostró un inesperado aumento del riesgo CV, lo que abrió una nueva hipótesis causa-efecto que habría que confirmar, en cuyo caso también habría que confirmar la hipótesis del mecanismo de acción, que podría deberse a que la tolbutamida inhibe el canal ATP-K⁺, y es que este canal permanece cerrado en el IAM.

Duración planificada: 10 años

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio controlado y aleatorizado, cegado para la asignación, abierto tras ella.

Tras una enmienda, los autores dicen necesitar 3867 pacientes para una RRR del 15% en la variable principal durante 11 años, con un nivel de significación estadística del 1% y una potencia del 81%, aunque no citan el obligado riesgo basal para que podamos verificarlo.

Para las diferencias de supervivencia los autores utilizaron el análisis de Kaplan Meier, calculando la significación estadística mediante el test de log-rank. El HR y sus intervalos de confianza (IC) los obtuvieron mediante el modelo de Cox, estableciendo un IC al 95% para las variables combinadas y un IC al 99% para las simples y subrogadas.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: 7.616 con DM2 recién diagnosticados entre 25 a 65 años.

2º Excluidos: Se excluyeron 2.514 (por cetonuria >3 mmol/L, creatinina >2 mg/dl, IAM antes de 1 año, actual angina de pecho, actual insuficiencia cardíaca, más de 1 evento vascular mayor, retinopatía que hubiera requerido tratamiento con láser, HTA severa, enfermedad endocrínica, ocupaciones que imposibilitaran el tratamiento con insulina, enfermedad grave que limite las expectativas de vida, inadecuado sometimiento al protocolo o no desear entrar en el estudio.

3º Incluidos: Quedaron, por tanto, sin excluir 5.102 pacientes diagnosticados de DM2. Pues bien, para entrar en el estudio UKPDS, los pacientes no excluidos debían someterse a 3 meses de dieta, después de los cuales debían tener una Glucemia en ayunas entre 108 y 270 mg/dl en 3 tomas de muestras hechas en 2 semanas. No cumplieron esos criterios 893, y sí los cumplieron 4.209, que son los que se fueron incluyendo en el estudio UKPDS entre 1977 y 1991.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: Tiempo hasta el primer evento de las variables: **1) “Cualquier evento relacionado con diabetes”**, compuesta por las siguientes 12 variables individuales: [Muerte repentina, IAM fatal, IAM no fatal, Angina, Insuficiencia cardíaca, ACV fatal, ACV no fatal, Insuficiencia renal, Amputación, Hemorragia del vítreo, Fotocoagulación retiniana o Ceguera de un ojo]. **2) “Muertes relacionadas con diabetes”**, compuesta por: [Repentina, por IAM, por ACV, por Enfermedad vascular periférica, por Enfermedad renal, por Hiper o por Hipoglucemia]. **3) “Enfermedad microvascular”**, compuesta por: [Hemorragia vítreo, Fotocoagulación retina o Insuficiencia renal].

2º Variables secundarias: Las mostramos en la tabla de resultados (al final).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, por medio de una central lejana de aleatorización, con sobres opacos y sellados.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Terapia intensiva. 2729 pacientes.

b) Grupo de control: Terapia convencional, 1.138 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, como se resume a continuación. DATOS DEMOGRÁFICOS:

Edad 53,3 años (DE 8,6); Varones 61%; Etnias Caucásica/ Indio-asiática/ Afro-caribeña/ Otras 81%/ 10%/ 8%/ 1%. **DATOS CLÍNICOS:** Peso 77,5 Kg (DE 15,5); IMC 27,5 kg/m² (DE 5,2); Con Normopeso (IMC 20-25)/ Sobrepeso (IMC>25) 64,8%/ 35,2%; Presión sanguínea 135 / 82 mm Hg; Fumadores Nunca/ Ex/ Actual 34%/ 35%/ 31%; Alcohol Nunca/ Social/ Regular/ Dependiente 22%/ 56%/ 18%/ 1%; Ejercicio Sedentario/ Moderadamente activo/ Activo/ En forma 20%/ 35%/ 40%/ 5%; **BIOQUÍMICA:** Mediana Glucemia en ayunas 145 mg/dl (IQR 139-176); Hb1Ac 7,08% (DE 1,51); Colesterol Total/ LDL/ HDL 209/ 135/ 41 mg/dl; Triglicéridos 208 mg/dl; Insulina plasmática 92 micromol/L. **MEDICACIONES:** Más de una aspirina diaria 1,6%; Diuréticos 13%; Otros Digoxina/ Antihipertensivos/ Hipolipemiantes/ Terapia hormonal sustitutiva o contraceptivos 1,1%/ 12%/ 0,3%/ 0,8%. **VARIABLES INTERMEDIAS:** Retinopatía 36%; Proteinuria 1,9%; Creatinina 0,92 mg/dl; Sensibilidad a la vibración con un biotesiómetro a más de 25 voltios en tobillo y rodilla 11,5%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No, no (era abierto). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí para el para el Comité de asignación de eventos, así como para el personal del laboratorio de análisis clínicos y para el de medidas e intervenciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y neuropatía).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Visitas a las clínicas por la mañana en ayunas (desde las 22 horas de la noche anterior) cada 3 meses para medir tanto la glucemia de modo que permita ajustar la medicación, como otros parámetros bioquímicos, peso y presión sanguínea. Se define "marcada hiperglucemia" como glucosa plasmática en ayunas superior a 270 mg/dl, síntomas de hiperglucemia (sed y poliuria), o ambas, en la ausencia de una enfermedad intercurrente.

a) **Grupo de terapia intensiva con insulina o sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida o glipizida):** El objetivo es Glucemia en ayunas <108 mg/dl, y en pacientes con insulina la Glucemia preprandial entre 72 y 126 mg/dl, más consejo dietario el día de control. Las dosis de sulfonilurea fueron: 100-500 mg de clorpropamida, 2,5-20 mg de glibenclamida y 2,5-40 mg de glipizida.

Los de insulina partieron con una dosis diaria de ultralenta o la isófana. Si la dosis diaria era mayor de 14 UI o la Glucemia preprandial o la nocturna era >126 mg/dl, se añadía insulina de acción corta. Los pacientes con insulina >14 UI debían automonitorizarse la Glucemia.

Los de Sulfonilureas: Si los asignados a sulfonilureas tenían marcada hiperglucemia o sus síntomas, se añadía metformina intensiva (desde 850 mg/día hasta máx 2.250 mg/día). Si aún así los pacientes presentaban marcada hipoglucemia o sus síntomas, se cambiaban a insulina.

b) **Grupo de terapia convencional:** Principalmente con dieta, con un objetivo de Glucemia en ayunas <270 mg/dl sin síntomas de hiperglucemia (sed y poliuria), y con visitas cada 3 meses para control diabetológico y consejo dietario a fin de mantener el peso corporal. Si con la dieta la Glucemia en ayunas >270 mg/dl o síntomas hiperglucemia, entonces se sometían a una re-aleatorización estratificada con la misma proporción de asignación a sulfonilureas o a insulina, y a metformina si tenían sobrepeso. Caso de surgir marcada hiperglucemia o sus síntomas, se añadía metformina a la sulfonilurea, y glibenclamida a la metformina. Y si aún así los pacientes presentaban marcada hipoglucemia o sus síntomas, se cambiaban a insulina, manteniendo el objetivo de Glucemia en ayunas <270 mg/dl sin síntomas de hiperglucemia.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana seguimiento 10,0 años (IQR: 7-12,4) para los 3867 en terapia intensiva sulfonilureas o insulina vs convencional.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1. Abandonos: No se informan en el artículo.

2. Pérdidas: No hubo diferencias entre las 122/2729 (4,47%) pérdidas de terapia intensiva y las 45/1138 (3,95%) de terapia convencional; $p=0,472$.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Se analizaron los datos por intención de tratar. También se analizaron los efectos adversos de hipoglucemia por tratamiento real, además de por intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Mostramos la **tabla nnt-1** al final para verlos con más nitidez.

2º Efectos adversos:

1. Tasas por año de hipoglucemia mayor y menor: En la siguiente tabla mostramos las tasas de hipoglucemia por año, refiriéndonos a “menores” cuando el paciente no necesitó ayuda de terceras personas para tratar los síntomas, y “mayores” cuando sí la necesitó.

Paciente de 53,3 años (DE 8,6), con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada.		
ECA UKPDS 33; Mediana de seguimiento 10,0 años (IQR: 7-12,4)	Tasas de hipoglucemia por año	
	1 ó más eventos mayores	Algún evento mayor o menor
Por tratamiento real		
Clorpropamida	0,40%	11,00%
Glibenclamida	0,60%	17,70%
Insulina	2,30%	36,50%
Dieta	0,10%	1,20%
Por intención de tratar		
Clorpropamida	1,00%	16,00%
Glibenclamida	1,40%	21,00%
Insulina	1,80%	28,00%
Dieta	0,70%	10,00%

2. Muertes por hipo o hiperglucemia: Una muerte por hipoglucemia en el grupo de terapia intensiva y una por hiperglucemia en el convencional, tal como puede verse en la tabla de resultados.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

1. Hb1Ac: Desde una media de Hb1Ac de 7,05%, el grupo de terapia intensiva cambió en 10 años hasta una mediana del 7,0%. Desde una media de Hb1Ac de 7,09%, el grupo de terapia convencional cambió en 10 años hasta una mediana del 7,9%. Por tanto, a los 10 años hubo una reducción absoluta de Hb1Ac en 0,9% de la terapia intensiva respecto a la convencional. Detallando los subgrupos de tratamiento intensivo, los valores de Hb1Ac a los 10 años fueron: Clorpromamida 6,7%, Glibenclamida 7,2% e Insulina 7,1%.

Paciente de 53,3 años (DE 8,6), con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada.			
ECA UKPDS 33; Mediana seguimiento 10,0 años (IQR: 7-12,4)	Terapia intensiva	Terapia convencional	Diferencia
Hemoglobina glicosilada			
En el inicio (Media)	7,05%	7,09%	
A los 10 años (Medianas)	7,00%	7,90%	0,9%

2. Peso corporal: Hubo un aumento de peso 3,1 Kg con terapia intensiva frente a convencional, y por tratamientos: Clorpropamida 2,5 Kg, Glibenclamida 1,7 Kg e Insulina 4 Kg.

3. Retinopatía: 1) No hubo diferencias entre intensivo y convencional en el deterioro de la agudeza visual, con una media de reducción de 1 letra (ETDRS) por 3 años en ambos. **2)** En 12

años la proporción de pacientes con ceguera en ambos ojos no difirió en ambos grupos (6/734 (0,8%) vs 5/263 (1,9%); $p=0,15$). **3)** El 11% en ambos grupos no tenían adecuada visión para conducir.

4. Neuropatía: La proporción de pacientes con ausencia de reflejos en el tobillo no difirió en ambos grupos (35% vs 37%, $p=0,60$). Tampoco difirió con la ausencia de reflejos en la rodilla (11% vs 12%; $p=0,42$).

5. Corazón y circulación periférica: 1) La frecuencia cardíaca en respiración profunda de pie no difirió entre ambos grupos, pero a los 12 años la frecuencia cardíaca basal fue significativamente menor en intensiva que en convencional (mediana 69,8 puls/min [IQR: 62,5-78,9] vs 74,4 [IQR: 65,2-83,3]; $p<0,001$). **2)** Tomaron betabloqueantes una media de 16% vs 19%. **3)** No hubo diferencias entre ambos grupos, ni entre los tres subgrupos de tratamiento intensivo, en la proporción de infarto de miocardio silente, cardiomegalia, evidencia de enfermedad vascular periférica en cuanto a presión sanguínea por Doppler, o ausencia de pulsos periféricos.

6. Impotencia: No difirió entre ambos grupos en los 12 años (46,8% vs 54,7%; $p=0,09$).

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES.

Los autores no declaran sus conflictos de intereses. El estudio está financiado por organismos públicos, fundaciones e industria farmacéutica.

B) TEST GRADE PARA ESTIMAR LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y No, pues fue abierto. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: No se informan. ¿Y las pérdidas?: Sí.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.</p>
--

Sistema GRADE: Estimamos un grado de validez de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja porque el estudio era abierto para pacientes y médicos, y por no informar de los abandonos y pérdidas.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD) ENTRE AMBOS GRUPOS EN LAS VARIABLES:

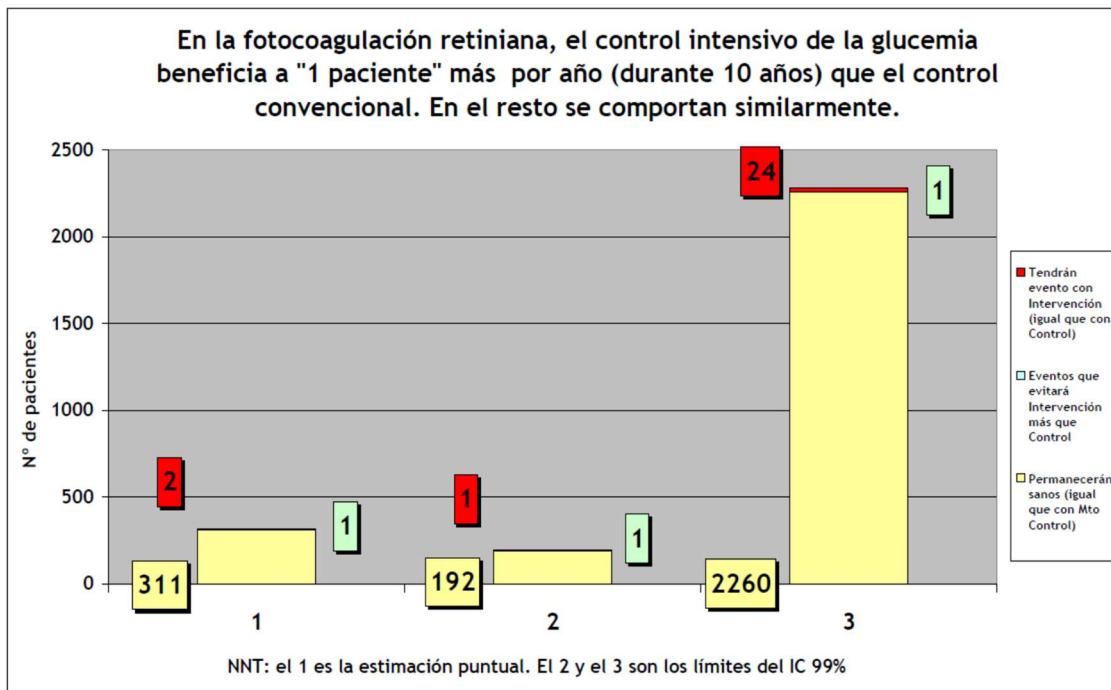
1) IAM fatal; IAM no fatal; 2) Insuficiencia cardíaca; 3) Angina; 4) ACV fatal; 5) ACV no fatal; 6) Amputación de al menos 1 dedo; 7) Insuficiencia renal; 8) Hemorragia en el vítreo; 9) Ceguera de un ojo; 10) Mortalidad por todas las causas; 11) Muerte repentina; 12) Muerte por enfermedad vascular periférica; 13) Muerte por enfermedad renal; 14) Muerte por hiperglucemia; 15) Muerte por hipoglucemia; 16) Extracción de catarata; 17) Muerte por cáncer.

B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD): Se encontraron beneficios en las variables: Cualquier evento relacionado con la diabetes y Enfermedad microvascular, si bien ambas a expensas de la variable Fotocoagulación retiniana.

1) **Cualquier evento relacionado con la diabetes:** La tasa de primeros eventos por año fue de 4,06% en terapia intensiva frente a 4,60% en terapia convencional; HR 0,88 (0,79-0,99); RAR 0,54% (0,04% a 0,95%); **NNT 185 (105 a 2225) por año** en 10 años. Aun teniendo 12 variables individuales, estimamos que la magnitud del efecto es baja a muy baja.

2) **Enfermedad microvascular**, compuesta por [Hemorragia vítreo, Fotocoagulación retiniana o Insuficiencia renal]: La tasa de primeros eventos por año fue de 0,86% frente a 1,14%; HR 0,75 (0,60-0,93); RAR 0,28% (0,08% a 0,45%); **NNT 352 (220 a 1260) por año** en 10 años. Aun teniendo 3 variables individuales, estimamos que la magnitud del efecto es baja a muy baja.

3) **Fotocoagulación retiniana:** La tasa de eventos por año fue de 0,78% en terapia intensiva frente a 1,10% en terapia convencional; HR 0,71 (IC 99%; 0,53-0,96); RAR 0,32% (IC 99%; 0,04% a 0,52%); **NNT 315 (IC 99%; 194 a 2285) por año** en 10 años, que estimamos de magnitud de efecto baja a muy baja.



C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

Los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo tuvieron más episodios de hipoglucemia que los del grupo convencional. Las tasas de episodios de hipoglucemia por año fueron 0,7% con el tratamiento convencional, 1,0% con clorpropamida, 1,4% con glibenclamida y 1,8% con insulina. Hubo una muerte por hipoglucemia atribuida a la terapia intensiva y una por hiperglucemia atribuida a la terapia convencional.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la impotencia.

D) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

A los 10 años, la mediana de Hb1Ac de la terapia intensiva fue del 7,0% y del 7,9% la de terapia convencional. La reducción absoluta en la Hb1Ac fue del 0,9%.

Hubo un aumento de peso 3,1 Kg con terapia intensiva frente a convencional, y por tratamientos: Clorpropamida 2,5 Kg, Glibenclamida 1,7 Kg e Insulina 4 Kg.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el deterioro de la visión, ni en la ausencia de reflejos en el tobillo y rodilla

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 53,3 años (DE 8,6), con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil³ en contra** de utilización del control intensivo de la glucemia frente al control convencional.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Frente al control convencional, el control intensivo de la glucemia no mostró beneficio en 10 años en: Mortalidad por todas las causas, Morbimortalidad cardiovascular, Insuficiencia renal, Hemorragia en el vítreo y Ceguera de un ojo.

Se encontraron beneficios en las variables: Cualquier evento relacionado con la diabetes y Enfermedad microvascular, si bien ambas con una magnitud de efecto que estimamos baja a muy baja, y ello a expensas de la variable Fotocoagulación retiniana, la cual mostró un **NNT 315 (IC 99%; 194 a 2285) por año** en 10 años, que estimamos de magnitud de efecto baja a muy baja.

B) INCONVENIENTES: Respecto a la terapia convencional, la intensiva supone más pastillas e inyecciones y puede penalizar psicológicamente por el aumento del peso.

C) COSTES: No hemos podido cuantificar el aumento de costes de la terapia intensiva respecto a la convencional.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No para la mayoría de los pacientes adecuadamente informados, aunque una minoría puede desearlo en el marco de sus valores y preferencias.

³ Una recomendación débil en contra significa que el panel estima que los beneficios no justifican los riesgos añadidos, inconvenientes y costes. En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

Tabla nnt-1: Paciente de 53,3 años (DE 8,6), con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada.

ECA UKPDS 33; Mediana de seguimiento 10,0 años (IQR: 7-12,4)	% eventos / año, Terapia intensiva;	% eventos / año, Terapia convencional;	Medidas del efecto "por año" (calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores)				
	n= 2729	n= 1138	HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)		
VARIABLES PRINCIPALES AGREGADAS							
Cualquier evento relacionado con la diabetes (*)	4,06%	4,60%	0,88 (0,79-0,99)	0,54% (0,04% a 0,95%)	185 (105 a 2225)		
Muertes relacionadas con diabetes (**)	1,04%	1,15%	0,90 (0,73-1,11)	0,11% (-0,13% a 0,31%)	874 (323 a -796)		
Mortalidad por todas las causas	1,78%	1,89%	0,94 (0,80-1,10)	0,11% (-0,19% a 0,38%)	890 (267 a -535)		
IAM	1,46%	1,74%	0,84 (0,71-1,00)	0,28% (0,00% a 0,50%)	362 (199 a -57979)		
ACV	0,55%	0,50%	1,11 (0,81-1,51)	-0,05% (-0,25% a 0,09%)	-1823 (1055 a -394)		
Amputación 1 dedo o muerte por Enfermedad vascular periférica	0,10%	0,16%	0,65 (0,36-1,18)	0,06% (-0,03% a 0,1%)	1787 (977 a -3476)		
Enfermedad microvascular (***)	0,86%	1,14%	0,75 (0,60-0,93)	0,28% (0,08% a 0,45%)	352 (220 a 1260)		
VARIABLES SIMPLES			HR (IC, 99%)	RAR (IC, 99%)	NNT (IC, 99%)		
Cualquier evento relacionado con diabetes	IAM fatal	0,75%	0,80%	0,94 (0,68-1,30)	0,05% (-0,24% a 0,26%)	2091 (392 a -419)	
	IAM no fatal	0,75%	0,95%	0,79 (0,58-1,09)	0,20% (-0,09% a 0,40%)	503 (251 a -1176)	
	Insuficiencia cardíaca	0,30%	0,33%	0,91 (0,54-1,52)	0,03% (-0,17% a 0,15%)	3372 (659 a -584)	
	Angina	0,68%	0,67%	1,02 (0,71-1,46)	-0,01% (-0,31% a 0,19%)	-7488 (516 a -326)	
	ACV fatal	0,15%	0,13%	1,17 (0,54-2,54)	-0,02% (-0,20% a 0,06%)	-4528 (1673 a -500)	
	ACV no fatal	0,43%	0,40%	1,07 (0,68-1,69)	-0,03% (-0,28% a 0,13%)	-3579 (782 a -364)	
	Amputación al menos 1 dedo	0,10%	0,16%	0,61 (0,28-1,33)	0,06% (-0,05% a 0,12%)	1603 (868 a -1896)	
	Enf. Microvascular	Insuficiencia renal	0,06%	0,08%	0,73 (0,25-2,14)	0,02% (-0,09% a 0,06%)	4631 (1667 a -1097)
		Fotocoagulación retina	0,78%	1,10%	0,71 (0,53-0,96)	0,32% (0,04% a 0,52%)	315 (194 a 2285)
		Hemorragia vítreo	0,07%	0,09%	0,77 (0,28-2,11)	0,02% (-0,10% a 0,06%)	4833 (1543 a -1002)
	Ceguera 1 ojo	0,29%	0,35%	0,84 (0,50-1,40)	0,06% (-0,14% a 0,17%)	1788 (572 a -716)	
	Muerte repentina	0,09%	0,16%	0,54 (0,24-1,21)	0,07% (-0,03% a 0,12%)	1359 (823 a -2979)	
	Muerte por enf vasc periférica	0,01%	0,03%	0,26 (0,03-2,77)	0,02% (-0,05% a 0,03%)	4505 (3436 a -1884)	
Muerte por enfermedad renal	0,03%	0,02%	1,63 (0,21-12,49)	-0,01% (-0,23% a 0,02%)	-7938 (6329 a -436)		
Muerte por hiperglucemia	0,00%	0,01%	No estimable	No estimable	No estimable		
Muerte por hipoglucemia	0,01%	0,00%	No estimable	No estimable	No estimable		
Extracción de catarata	0,56%	0,74%	0,76 (0,53-1,08)	0,18% (-0,06% a 0,35%)	565 (288 a -1696)		
Muerte por cáncer	0,39%	0,40%	0,98 (0,64-1,52)	0,01% (-0,21% a 0,14%)	12525 (695 a -482)		

(*) **Cualquier evento relacionado con la diabetes** = [Muerte repentina, IAM fatal, IAM no fatal, Angina, Insuficiencia cardíaca, ACV fatal, ACV no fatal, Insuficiencia renal, Amputación, Hemorragia del vítreo, Retinopatía que requiere fotocoagulación retiniana o Ceguera de un ojo]

(**) **Muertes relacionadas con diabetes** = [Repentina, por IAM, por ACV, por Enfermedad vascular periférica, por Enfermedad renal, por Hiper o por Hipoglucemia]

(***) **Enfermedad microvascular** = [Hemorragia vítreo, Retinopatía que requiere fotocoagulación retiniana o Insuficiencia renal]