

# CARACTERIZAÇÃO DE DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

## Medicados com Vildagliptina

Paula CHAMBEL, Mafalda MARCELINO, Andreia DOMINGUES, Helena VILAR, Luís LOPES, Manuel PARADINHA, Maria Santana LOPES, Raquel CARVALHO, Valentim SANTOS, João Jácome DE CASTRO

### RESUMO

**Introdução:** A Diabetes Mellitus é uma doença progressiva e o rápido aumento da sua prevalência tem constituído uma preocupação mundial. Cerca de um terço da população portuguesa tem diabetes tipo 2 ou é pré-diabética. A DM 2 está associada a uma significativa morbilidade e mortalidade e apesar das terapêuticas até agora disponíveis é grande a percentagem dos doentes que não atingem os objectivos propostos. A vildagliptina é um inibidor da DPP-4 oral, sendo o mais estudado desta nova classe. Ao inibir a rápida degradação das incretinas, a vildagliptina aumenta os níveis de GLP-1, ficando esta hormona disponível para modular a função das células  $\alpha$  e  $\beta$ .

**Objectivo:** Com este estudo pretende-se caracterizar o perfil dos primeiros doentes com DM2 medicados com vildagliptina no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Militar Principal.

**Métodos:** Estudo retrospectivo com os primeiros 70 doentes medicados com vildagliptina, entre Outubro e Dezembro de 2008. Recolheu-se informação relativa a dados demográficos, duração da doença, patologias associadas e sua medicação, controlo metabólico no início da terapêutica (valores de HbA1c) e critérios de utilização da vildagliptina.

**Resultados:** Dos doentes incluídos no estudo, 55,7% eram do sexo masculino e a idade média de 63,3 anos. Estes doentes apresentaram uma duração média da diabetes de 11,7 anos. A hipertensão arterial foi a patologia associada mais frequente (85,7% dos doentes), apesar da dislipidemia e obesidade terem uma percentagem elevada, 80% e 51%, respectivamente. Todos os doentes tinham excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ ). Mais de metade dos doentes (55,7%) encontrava-se em regime de monoterapia até à introdução de vildagliptina, tendo esta sido associada com outros antidiabéticos orais em todos os doentes. A substituição de classes verificou-se em aproximadamente 41% dos doentes, sendo as glitazonas (41,4%) e sulfonilureias (41,4%) as mais frequentemente suspensas.

**Conclusões:** A maioria dos doentes apresentava factores de risco, para os quais estavam medicados. A vildagliptina foi adicionada maioritariamente a doentes medicados com metformina. Sugere-se que a estratégia terapêutica na diabetes mellitus tipo 2 seja cada vez mais precoce, eficaz e segura.

P.C., M.M., A.D., H.V., L.L.,  
M.P., M.S.L., R.C., V.S., J.J.D.C.:  
Serviço de Endocrinologia, Dia-  
betes e Metabolismo. Hospital  
Militar Principal. Lisboa

© 2011 CELOM

## SUMMARY

### CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES Treated With Vildagliptin

**Introduction:** Diabetes mellitus is a progressive disease and the rapid growth of this global prevalence has been a worldwide concern. About a third of Portuguese population has type 2 diabetes or pre-diabetes. 2 DM is associated with significant morbidity and mortality, although the treatment so far available it is a high percentage of patients who do not achieve the proposed objectives. Vildagliptin is an inhibitor of oral DPP-4, the most studied of this new class. Inhibiting the rapid degradation of incretins, the vildagliptin increases levels of GLP-1, getting this hormone available to modulate the function of  $\alpha$  and  $\beta$  cells.

**Aims:** This study aims to characterize the first patients with DM2 treated with vildagliptin in the Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism at the Military Hospital.

**Methods:** Retrospective study with the first 70 patients treated with vildagliptin, between October and December 2008. The information collected was demographic data, disease duration, associated diseases and their medication, metabolic control in the beginning of the disease (values HbA1c) and criteria for use of vildagliptin.

**Results:** Among the patients included in the study, 55, 7% were male, with the average age of 63, 3 years. These patients had a average duration of diabetes of 11, 7 years. Hypertension was the most frequent associated pathology (85.7% of patients), although dyslipidemia and obesity have a high percentage, 80% and 51% respectively. All patients were overweight (BMI  $\geq$ 25 Kg/m<sup>2</sup>). More than half of the patients (55,7%) were on monotherapy until the introduction of vildagliptin, having been associated with other oral antidiabetic agents in all patients.

**Conclusions:** Most of patients showed risk factors, for witch they were medicated. Vildagliptin has been added mostly in patients medicated with metformin. It is suggested that the therapeutic approach in type 2 diabetes is more and more early, effective and secure.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* (DM2) é uma doença progressiva e o rápido aumento da sua prevalência tem constituído uma preocupação mundial. Em 2007, estimou-se que 246 milhões de adultos (6% dos adultos) tivessem diabetes e projectou-se que em 2025 esse número excedesse os 380 milhões<sup>1</sup>. De acordo com os resultados do estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009), cerca de um terço da população portuguesa tem diabetes tipo 2 ou é pré-diabética. A prevalência de diabetes tipo 2 é de 11,7% (cerca de 900 mil portugueses) e a de pré-diabetes 23,2% (cerca de 1,7 milhões de portugueses)<sup>2</sup>. A DM2 está associada a uma significativa morbilidade e mortalidade devido às complicações dela resultantes. Vários estudos têm demonstrado que um tratamento intensivo reduz as complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia)<sup>3-5</sup>. Contudo, a redução

do risco de doença cardiovascular com um controlo glicémico intensivo ainda não está claramente definida na DM2<sup>6-8</sup>, apesar de existir uma clara relação directa entre os níveis de HbA1c e doença cardiovascular<sup>9,10</sup>.

As complicações da diabetes constituem um enorme custo para os serviços nacionais de saúde. No estudo CODE-2 foi estimado que os custos de tratar as complicações da DM2 são três vezes superiores, aos custos do controlo da doença, antes do aparecimento das complicações. A hospitalização conta com mais de 50 % dos custos totais, contrastando com o uso de antidiabéticos orais e insulina, que correspondem apenas a 7% dos custos dos cuidados de saúde. Assim, torna-se evidente que prevenir o aparecimento das complicações da diabetes tipo 2 poderá ter um efeito benéfico não só para os doentes como também na redução dos elevados custos dos cuidados de saúde da DM2<sup>11</sup>.

Antes do aparecimento dos novos tratamentos para a

diabetes tipo 2, vários estudos mostraram que os fármacos frequentemente usados não preveniam a deterioração progressiva do controlo da glicemia ao longo do tempo<sup>4,12</sup>. Além disso, mostraram que mais do que 60% dos doentes não estavam controlados<sup>13</sup>, sublinhando a necessidade de procurar novas estratégias no tratamento da DM2. Esta perda de controlo glicémico deve-se em parte a uma diminuição progressiva da função das células  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo rapidamente degradadas pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). A infusão de GLP-1 em doentes diabéticos mostrou uma redução da glicemia, com uma melhoria das respostas da insulina e glucagon<sup>16</sup>. Desta forma, foram desenvolvidas terapêuticas com base nas incretinas: os análogos das incretinas e os inibidores da DPP-4.

As hormonas incretinas são produzidas no intestino e estão envolvidas na regulação da função das células  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo rapidamente degradadas pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). A infusão de GLP-1 em doentes diabéticos mostrou uma redução da glicemia, com uma melhoria das respostas da insulina e glucagon<sup>16</sup>. Desta forma, foram desenvolvidas terapêuticas com base nas incretinas: os análogos das incretinas e os inibidores da DPP-4.

A vildagliptina é um inibidor da DPP-4 oral, sendo o mais estudado desta nova classe. Ao inibir a rápida degradação das incretinas, a vildagliptina aumenta os níveis de GLP-1, ficando esta hormona disponível para modular a função das células  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>17</sup>.

A vildagliptina mostrou melhorar a função da célula  $\beta$ , medida através da taxa de secreção de insulina dependente da glicose (ISR/G), sendo ainda necessário demonstrar, em estudos adicionais, a melhoria ou atraso da perda da função das células  $\beta$ <sup>18,19</sup>.

Com o tratamento com vildagliptina, verifica-se uma supressão dos níveis de glucagon pós-prandial, mantendo-se essa supressão durante o período da noite, sugerindo, também, um benefício da redução da glicemia em jejum. Esta resposta sensível do glucagon à glicose não só melhora os níveis de glicemia como também parece reduzir o risco de hipoglicemias quando a vildagliptina é usada em associação com outros fármacos associados a incidência aumentada de hipoglicemias<sup>18,20</sup>.

A eficácia, tolerabilidade e segurança da vildagliptina, quer em monoterapia, quer em associação aos antidiabéticos orais disponíveis, tem sido amplamente estudada em diversos ensaios clínicos. A vildagliptina mostrou ser eficaz quer em monoterapia, quer em associação com metformina, sulfonilureias, glitazonas e insulina, com uma segurança semelhante ao placebo (reduzida incidência de edemas, hipoglicemias e sem aumento de peso)<sup>21</sup>.

Apesar dos efeitos benéficos da metformina na melhoria do controlo glicémico, a monoterapia, é muitas vezes insuficiente para atingir um bom controlo metabólico. Assim, é necessário adicionar um segundo antidiabético oral. Contudo, a adição de sulfonilureias e glitazonas

tem apresentado alguns problemas de segurança. No caso das sulfonilureias existe um aumento do risco de hipoglicemias e aumento de peso e com as glitazonas existe um aumento de peso, potencial ocorrência de problemas cardiovasculares e um aumento do risco de fracturas ósseas<sup>22</sup>.

O mecanismo de acção mais fisiológico da vildagliptina, a sua eficácia, e o seu perfil de segurança e tolerabilidade tornam este fármaco uma opção interessante para associar à metformina.

Com este estudo pretende-se caracterizar o perfil dos primeiros doentes com DM2 medicados com vildagliptina no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Militar Principal.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi conduzido com o objectivo de caracterizar os doentes medicados com vildagliptina.

A amostra do estudo incluiu os primeiros 70 doentes medicados com vildagliptina, entre Outubro e Dezembro de 2008. Recolheu-se informação relativa a dados demográficos, duração da doença, patologias associadas e sua medicação, critérios de utilização, regime que o doente fazia até à introdução de vildagliptina (monoterapia ou associação de ADO's), substituição de terapêutica de classes e controlo metabólico no início da terapêutica (valores de HbA1c).

A idade e a duração da doença foram analisadas em anos. Relativamente às patologias associadas, foi ainda recolhida informação sobre o índice de massa corporal em kg/m<sup>2</sup>, LDL em mg/dl, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, ambas em mmHg. Os critérios utilizados para definir a hipertensão foram valores superiores a 130/80 mmHg e considerou-se existir dislipidemia quando LDL superior a 100 mg/dl.

Efectuou-se uma análise descritiva de todas as variáveis mencionadas anteriormente. As variáveis quantitativas foram sumariadas através da média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo e as variáveis qualitativas através do cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%).

O questionário aplicado foi desenhado especificamente para este estudo.

A análise estatística foi efectuada utilizando o software estatístico SPSS®, versão 13.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo um total de 70 doentes, 55,7% (n=39) do sexo masculino e 44,3% (n=31) do sexo

feminino. A média de idades foi de 63,3 anos, variando entre os 45 e os 85 anos (Quadro 1).

Quadro 1 – Caracterização dos doentes

	Total (n=70)	
	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	39	55,7%
Feminino	31	44,3%
<b>Idade (anos)</b>		
Média ± DP	63,3 ± 10,1	
Mediana (Mín - Máx)	64,0 (45 -85)	
40-50 anos	10	14,3%
51-60 anos	22	31,4%
61-70 anos	19	27,1%
≥ 71 anos	19	27,1%
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Média ± DP	30,2 ± 3,5	
Mediana (Mín - Máx)	30,0 (26,0-45,0)	

DP - desvio padrão; Mín – mínimo;

Max – máximo; IMC - Índice de massa corporal.

A duração média da doença foi de 11,7 anos (variação: 1 a 40 anos). Aproximadamente metade dos doentes (49,2%) apresentavam a patologia há mais de 11 anos.

Da análise do controlo metabólico no início da terapêutica, verificou-se uma variação dos valores de HbA1c entre

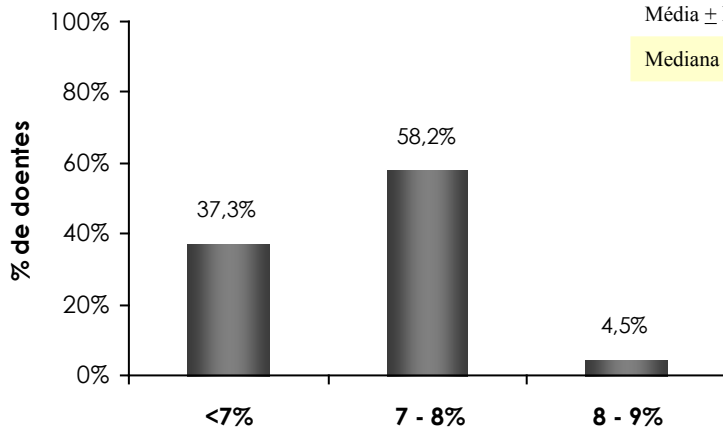


Fig. 1 – Controlo Metabólico (HbA1c) basal

5,7% e 9,0% (média 7,0%), apresentando a maioria dos doentes (58,2%; n=39) valores de HbA1c entre 7% e 8% (Figura 1).

O Quadro 2 mostra que a hipertensão arterial (HTA) foi a patologia associada à diabetes com maior incidência nos doentes (85,7%; n=60) e destes 90% (n=52) encontravam-se medicados para esta patologia. Em média, a pressão arterial sistólica e diastólica foi 135,7 mmHg (variação: 114 a 170 mmHg) e 77,2 mmHg (variação: 62 a 98 mmHg), respectivamente.

Quadro 2 – Patologias associadas

	Total (n=70)	
	n	%
<b>Patologias associadas</b>		
Obesidade	36	51,4%
Dislipidémia	56	80,0%
Hipertensão arterial	60	85,7%
<b>Medicação para dislipidémia(*)</b>	56	80,0%
<b>Medicação para hipertensão arterial(**)</b>	52	89,7%
<b>LDL (mg/dl)</b>		
Média ± DP	115,8 ± 37,0	
Mediana (Mín - Máx)	110,0 (55,0-206,0)	
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>		
Média ± DP	135,7 ± 10,4	
Mediana (Mín - Máx)	136,0 (114,0-170,0)	
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>		
Média ± DP	77,2 ± 9,6	
Mediana (Mín - Máx)	75,0 (62,0-98,0)	

DP - desvio padrão; Mín – mínimo; Max – máximo.

(\*) Considerou-se apenas os indivíduos com dislipidémia (n=56).

(\*\*) Considerou-se apenas os indivíduos com hipertensão arterial (n=60).

A dislipidemia foi registada em 80,0% (n=56) dos doentes e destes 89% (n=44) encontravam-se medicado para esta patologia. O valor médio de LDL foi 115,8 mg/dl, observando-se um valor mínimo de 55 mg/dl e máximo de 206 mg/dl.

Aproximadamente 51% (n=36) dos doentes era obeso e todos apresentavam excesso de

peso ou obesidade (IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, em média 30,2 kg/m<sup>2</sup>, Quadro 1).

Mais de metade dos doentes (55,7%; n=39) encontrava-se em regime de monoterapia até à introdução de vildagliptina, sendo esta dada em associação com outros agentes antidiabéticos orais em todos os doentes: metformina (65,7%), metformina + sulfonilureia (24,3%), metformina + glitazona (8,6%), e metformina + sulfonilureia + glitazona (1,4%). Não se registou nenhuma associação com acarbose, insulina ou nateglinida (Quadro 3).

A substituição de classes verificou-se em aproximadamente 41% (n=29) dos doentes, sendo as glitazonas (41,4%) e sulfonilureias (41,4%) as mais frequentes (Quadro 3).

Quadro 3 – Critérios de Utilização

	Total (n=70)	
	n	%
<b>Regime até à introdução de vildagliptina</b>		
Monoterapia	39	55,7%
Associação	30	42,9%
Sem medicação	1	1,4%
<b>Vildagliptina dada em:</b>		
Monoterapia	0	0,0%
Associação	70	100,0%
<b>Associação com vildagliptina</b>		
Metformina	46	65,7%
Metformina + sulfonilureia	17	24,3%
Metformina + glitazona	6	8,6%
Metformina + sulfonilureia + glitazona	1	1,4%
<b>Substituição de classes</b>		
Não	41	58,6%
Sim	29	41,4%
<b>Classes de substituição</b>		
Glitazona	12	41,4%
Sulfonilureia	12	41,4%
Glitazona + nateglinida	2	6,9%
Acarbose	2	6,9%
Sulfonilureia + sitagliptina	1	1,4%

## DISCUSSÃO

Este estudo caracteriza o perfil dos doentes com DM2, nos quais foi introduzida a vildagliptina. A maioria destes doentes apresenta factores de risco, para os quais estão a ser medicados, indo ao encontro das evidências, que sugerem que uma intervenção multifactorial pode exercer um efeito benéfico nas complicações microvasculares, macrovasculares e mortalidade associadas à diabetes<sup>23,24</sup>. A maior parte dos doentes do estudo em análise apresentam um valor de HbA1c entre 7% e 8%, havendo portanto espaço para a introdução de novas estratégias terapêuticas e optimização do controlo glicémico, que se pretende tão precoce quanto possível.

Os estudos recentes ACCORD, ADVANCE e VADT têm gerado alguma controvérsia sobre o controlo glicémico intensivo<sup>6,7,8</sup>, sugerindo que haverá necessidade de definir estratégias seguras e adequadas a determinados perfis de doentes. Nos estudos ACCORD e VADT foi estabelecida uma associação entre os episódios de hipoglicemia grave e o risco CV, apesar de ainda não ser possível estabelecer uma clara relação causa-efeito. Neste contexto, um inibidor da DPP-4 foi adicionado aos doentes deste estudo, substituindo alguns fármacos em 41% dos doentes (sulfonilureias e glitazonas) de forma a optimizar o controlo glicémico, sem aumentar o risco de hipoglicemias, insuficiência cardíaca, não provocando aumento de peso nem edemas.

Neste estudo, a vildagliptina foi adicionada sempre a doentes medicados com metformina. A fundamentação para esta associação da metformina com um inibidor da DPP-4 é a complementaridade do mecanismo de acção. A metformina melhora a sensibilidade à insulina no músculo e fígado<sup>25</sup>, e por sua vez, a vildagliptina aumenta os níveis de GLP-1 melhorando a disfunção das células  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>17</sup>. A utilização da associação fixa da vildagliptina e metformina poderá ser uma vantagem adicional, uma vez que tem sido mostrado que uma associação fixa melhora a adesão ao tratamento<sup>26</sup>.

Apesar da média da duração da diabetes nos doentes deste estudo ser de 11 anos, deverá ser adoptada uma estratégia apropriada mais precoce. O estudo de seguimento de 10 anos do UKPDS<sup>27</sup>, confirmou a importância da memória metabólica, sendo fundamental prevenir as complicações da diabetes, actuando o mais cedo possível.

Torna-se assim fundamental caracterizar os doentes para adoptar estratégias adequadas, seguras e precoces.

Seria interessante observar a evolução da aplicação desta estratégia nos doentes participantes deste estudo.

## AGRADECIMENTOS

À Luísa Santos do departamento médico da Novartis pela excelente colaboração prestada.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation: IDF - Diabetes Atlas. 3rd ed. 2006; available at <http://www.eatlas.idf.org/> [Acedido em 01 de Outubro de 2009]
2. PINA E BRITO C: Resultados Preliminares do estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009). *Rev Port Diabetes* 2009;4(2):88-90
3. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI 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;28:103-117
4. 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;352:854-865
5. 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;352:837-853
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59
7. ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
8. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T et al: Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. *In press*
9. SELVIN E, MARINOPOULOS S, BERKENBLIT G et al: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431
10. STETTLER C, ALLEMANN S, JU" NI P et al: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38
11. JONSSON B: Code-2 Advisory Board. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5-S12
12. RIEDEL AA et al: Failure rates associated with metformin, sulfonylurea, and thiazolidinedione therapy for type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(suppl 1):A132
13. SAYDAH SH et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335-342
14. LEVY J, ATKINSON AB, BELL PM, MCCANCE DR, HADDEN DR: Beta cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-5
15. MÜLLER WA, FALOONA GR, AGUILAR-PARADA E, UNGER RH: Abnormal alpha-cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109-115
16. NAUCK MA, KLEINE N, ORSKOV C, HOLST JJ, WILLMS B, CREUTZFELDT W: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-4
17. RISTIC S, BATES PC: Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs Today* 2006;42:519-531
18. BALAS B, BAIG MR, WATSON C et al: The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1249-55
19. MARIA, SCHERBAUM WA, NILSSON PM et al: Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:103-9
20. AHRÉN B, SCHWEIZER S, DEJAGER S et al: Vildagliptin improves alpha cell glucose sensing in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(Suppl. 1):S36-S37. Abstract 75.
21. BARNETT AH: Translating science into clinical practice: focus on vildagliptin in combination with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009;11 (Suppl.2):18-26.
22. AHRÉN B: Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition+ metformin. *Vasc Health and risk Management*. 2008;4(2):383-394
23. GAEDE P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393
24. GAEDE P et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
25. HUNDAL RS, INZUCCHI SE: Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94
26. BANGALORE S et al: Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9
27. HOLMAN RR et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89