



COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

Universidad
de Alcalá

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **HERRANZ ANTOLÍN, SANDRA**
D.N.I./PASAPORTE: ****2632Z

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 29/03/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA //**.

Sobre el siguiente tema: *EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO A 26 SEMANAS*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 29 de Marzo de 19

EL PRESIDENTE

Fdo.: MELCHOR ALVAREZ DE MON SOTO
MATÍA MARTÍN

EL SECRETARIO

Fdo.: FRANCISCO BOTELLA ROMERO

EL VOCAL

Fdo.: MARIA DEL PILAR

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Con fecha 24 de abril de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: HERRANZ ANTOLÍN, SANDRA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de abril, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *HERRANZ ANTOLÍN, SANDRA*, el día 29 de marzo de 2019, titulada *EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO A 26 SEMANAS*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 24 de abril de 2019

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata

Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: HERRANZ ANTOLÍN, SANDRA

Secretario del Tribunal: FRANCISCO BOTELLA ROMERO

Director de Tesis: MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA





Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO.

Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a SANDRA HERRANZ ANTOLÍN
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: 193 se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a 17 de DICIEMBRE de 2018



Aurora Juárez Abril

Fdo. El Funcionario

RESTAURAR

IMPRIMIR



Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE
DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA.
ESTUDIO A 26 SEMANAS**

**Tesis doctoral presentada por
SANDRA HERRANZ ANTOLÍN**

Director: Dr. Manuel Rodríguez Zapata

Alcalá de Henares, 2018

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO A 26 SEMANAS**, presentada por Dña. **SANDRA HERRANZ ANTOLÍN**, bajo la dirección del Dr. D. Manuel Rodríguez Zapata, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 29 de noviembre de 2018.




Fdo.: Pedro de la Villa Polo

Manuel Rodríguez Zapata, Profesor titular de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá y Decano de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación presentado por D^a. **Sandra Herranz Antolín**, realizado bajo nuestra dirección, y titulado **“Evolución clínica de una cohorte de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tras su valoración en Endocrinología. Estudio a 26 semanas”**, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veintinueve de noviembre de dos mil dieciocho.



Gabriel de Arriba de la Fuente, Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá y Jefe del Servicio de nefrología del Hospital Universitario de Guadalajara.

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación presentado por D^a. **Sandra Herranz Antolín**, realizado bajo mi tutela, y titulado “**Evolución clínica de una cohorte de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tras su valoración en Endocrinología. Estudio a 26 semanas**”, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veintinueve de noviembre de dos mil dieciocho.



Resumen

Introducción y objetivos: la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública de nuestro tiempo y presenta una gran repercusión sanitaria y social debido a las complicaciones crónicas asociadas y a la alta mortalidad cardiovascular que comporta. Existen evidencias de la importancia que tiene el control metabólico en la aparición y progresión de las complicaciones relacionadas con la DM. Sin embargo, alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico supone un reto en la práctica clínica habitual.

El objetivo principal trabajo es evaluar si se produce una mejoría en el grado de control metabólico en una cohorte de pacientes con DMT2 tras su valoración en endocrinología. Los objetivos secundarios de este trabajo son por un lado conocer las modificaciones en el tratamiento hipoglucemiante que se producen después de una evaluación en endocrinología y por otro la prevalencia de complicaciones asociadas en una cohorte de pacientes con DMT2.

Material y métodos: estudio de cohortes prospectivo. Se incluyeron 465 pacientes con DMT2 que no realizaban seguimiento en una consulta de endocrinología. Se recogieron datos de control (glucémico, lipídico y tensional) y tratamientos recibidos en una visita inicial y tras 26 semanas de seguimiento. También se evaluó la prevalencia de complicaciones crónicas así como los factores asociados.

Resultados: la hemoglobina glicosilada (HbA1c) inicial fue de $8,3 \pm 1,8\%$ mientras que tras 26 semanas de seguimiento fue de $6,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes con HbA1c $< 7\%$ ascendió de 33,1 a 71,3% ($p < 0,0001$). En el 59,9% de los pacientes se observó un descenso $\geq 0,8\%$ de HbA1c. En el análisis multivariante, las variables que predijeron una mejoría en el grado de control metabólico fueron una mayor edad (OR 1,038; IC 95% 1-1,07; $p = 0,041$), una mayor HbA1c inicial (OR 5,51; IC95% 3,4-9; $p < 0,0001$), un tiempo de evolución de la DMT2 < 5 años (OR 4,63; IC95% 1,6-13,3; $p = 0,005$) y el cambio de tratamiento hipoglucemiante (OR 2,77; IC95% 1,1-6,9; $p = 0,03$). También se produjo una mejoría estadísticamente significativa de las

cifras de presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.

En el 75,1% de los sujetos con DMT2 incluidos en el estudio se modificó el tratamiento hipoglucemiante. El porcentaje de pacientes que no recibían tratamiento disminuyó del 7 al 0,3% tras 26 semanas de seguimiento ($p < 0,0001$) así como el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) (60,9 vs 55,5%) ($p = 0,003$) e insulina (10,5 vs 6,2%) ($p = 0,021$). Sin embargo, aumentó el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con insulina combinada con ADO de 21,1 a 38% ($p < 0,0001$).

En este trabajo, el 27,1% de los pacientes incluidos presentaban algún tipo de complicación macrovascular, el 33,6% de los pacientes algún tipo de complicación microvascular y el 6,9% un pie diabético. El 25,1% presentaban una nefropatía diabética y el 21,9% una afectación ocular. En cuanto a las complicaciones macrovasculares, la más prevalente fue la enfermedad coronaria (19,8%) mientras que el 7,1% y el 4,9% presentaban una enfermedad arterial periférica y una vasculopatía cerebral respectivamente.

Conclusiones: se produce una mejoría del control metabólico en esta cohorte de pacientes con DMT2 tras su valoración en una consulta de endocrinología. No obstante, en el 28,7% no se alcanza un HbA1c $< 7\%$, lo que pone de manifiesto la dificultad en conseguir un buen control en la práctica clínica. Por otro lado, se produce un cambio en el tratamiento hipoglucemiante en la mayoría de pacientes incluidos en el estudio, que a su vez influye en la mejoría del control glucémico. Por último, la prevalencia de complicaciones asociadas a la DMT2 es relevante.

Abstract

Introduction and objectives: type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become one of the biggest public health problems of our time and has a great health and social impact due to the associated chronic complications and the high cardiovascular mortality that it entails. There is evidence of the importance of metabolic control in the appearance and progression of complications related to DM. However, reaching and maintaining glycemic control goals is a challenge in daily clinical practice.

The main objective of this work is to evaluate if there is an improvement in the metabolic control in a cohort of patients with T2DM after their assessment in endocrinology clinics. Secondary objectives are to evaluate, on one hand, the changes in hypoglycaemic treatment and, on the other hand, the prevalence of associated complications.

Material and methods: prospective cohort study. 465 patients with T2DM who did not do the follow up in an endocrinology clinic were included. Control data (glycemic, lipid and blood pressure) and treatments received in an initial visit and after 26 weeks of follow-up were evaluated. The prevalence of chronic complications as well as the associated factors were also evaluated.

Results: the initial glycosylated hemoglobin (HbA1c) was $8.3 \pm 1.8\%$, while after 26 weeks of follow-up it was $6.6 \pm 0.9\%$ ($p < 0.0001$). The percentage of patients with HbA1c $< 7\%$ increased from 33.1 to 71.3% ($p < 0.0001$). In 59.9% of the patients a decrease of HbA1c $\geq 0.8\%$ was observed. In the multivariate analysis, the variables that predicted an improvement in the metabolic control were an older age (OR 1.038, 95% CI 1-1.07, $p = 0.041$), higher initial HbA1c (OR 5.51, 95% CI 3,4-9, $p < 0,0001$), time of evolution of T2DM < 5 years (OR 4.63, 95% CI 1.6-13.3, $p = 0.005$) and change of hypoglycaemic treatment (OR 2.77, 95% CI 1.1-6.9, $p = 0.03$). There was also a statistically significant improvement in the systolic and diastolic blood pressure, body mass index, cholesterol associated with low density lipoproteins and triglycerides.

In 75.1% of the subjects with T2DM included in the study, the hypoglycaemic treatment

was modified. The percentage of patients who did not receive treatment, decreased from 7 to 0.3% after 26 weeks of follow-up ($p < 0.0001$), as well as the percentage of patients receiving oral antidiabetic drugs (OAD) (60.9 vs 55, 5%) ($p = 0.003$) and insulin (10.5 vs. 6.2%) ($p = 0.021$). However, the percentage of patients receiving treatment with combined insulin with OAD increased from 21.1 to 38% ($p < 0.0001$).

In this study, 27.1% of the patients included, had some type of macrovascular complication, 33.6% of the patients had some type of microvascular complication and 6.9% had a diabetic foot. 25.1% had diabetic nephropathy and 21.9% had ocular manifestations. Regarding macrovascular complications, the most prevalent was coronary disease (19.8%), while 7.1% and 4.9% had peripheral arterial disease and cerebral vascular disease respectively.

Conclusions: there is an improvement in metabolic control in this cohort of patients with T2DM after their assessment in an endocrinology clinic. However, HbA1c $< 7\%$ is not reached in 28.7%, which shows the difficulty of achieving good metabolic control in daily clinical practice. Besides that, there is a change in the hypoglycaemic treatment in the majority of patients included in the study, which also has an influence in the improvement of glycemic control. Finally, the prevalence of complications associated with T2DM is relevant.

Agradecimientos

A todas aquellas personas que de manera desinteresada han colaborado en la realización de este proyecto. En especial, dar las gracias a mis directores de tesis, los profesores Manuel Rodríguez Zapata y Gabriel de Arriba de la Fuente por apoyarme a la hora de realizar este trabajo y contribuir de manera sustancial en su elaboración.

Este trabajo tampoco hubiera sido posible sin el apoyo metodológico de mi compañero Miguel Torralba.

A la Dra. Visitación Álvarez por su amistad, apoyo y ayuda a la hora de elaborar esta tesis doctoral.

También dar las gracias al resto de compañeros de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Guadalajara por hacer posible que cada día sea un placer ir a trabajar y poder disfrutar de una de las profesiones más bonitas que existen.

A mis padres por transmitirme su capacidad incansable de trabajo y responsabilidad, con su cariño y apoyo incondicional y por ayudarme con cada uno de los proyectos que he emprendido a lo largo de mi vida.

A mi hermana por su amistad y por ser mi hermana y ayudarme a alcanzar las metas que me he propuesto en mi vida.

Y por último a Alberto y a mis hijos por todo el ánimo que me brinda día a día y sobre todo, porque a su lado soy mucho mejor persona.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Definición, clasificación y criterios diagnósticos de diabetes mellitus	18
1.2. Prediabetes, categorías intermedias o de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2	24
1.3. Epidemiología de la diabetes melitus tipo 2	31
1.4. Consencuencias sociosanitarias de la diabetes mellitus	36
1.5. Objetivos de control de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2	56
2. JUSTIFICACIÓN	71
3. HIPÓTESIS	74
4. OBJETIVOS	77
5. MATERIAL Y MÉTODOS	80
5.1. Diseño del estudio	81
5.2. Cálculo del tamaño muestral	81
5.3. Ámbito geográfico del estudio	83
5.4. Criterios de inclusión	83
5.5. Criterios de exclusión	83
5.6. Variables del estudio	84
5.7. Análisis estadístico	87

6. RESULTADOS	89
6.1. Características iniciales de la cohorte de pacientes incluidos en el estudio	90
6.2. Presencia de factores de riesgo cardiovascular y control glucémico en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio	93
6.3. Consecución de los objetivos según la <i>American Diabetes Association</i> en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio	102
6.4. Tratamientos hipoglucemiantes en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio	104
6.5. Mejoría del control glucémico en la cohorte de pacietes incluidos en el estudio	113
6.6. Prevalencia de complicaciones asociadas en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio	117
7. DISCUSIÓN	131
7.1. Control glucemico y del resto de factores de riesgo cardiovascular	132
7.2. Tratamientos hipoglucemiantes	137
7.3. Complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus	141
7.4. Limitaciones del estudio	150
8. CONCLUSIONES	152
9. BIBLIOGRAFÍA	155
10. ANEXOS	175

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DM según la ADA, 2017.

Tabla 2. Clasificación etiológica de la DM según la ADA, 2014.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de prediabetes según la ADA.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de prediabetes según la OMS.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de prediabetes según la Sociedad Española de Diabetes.

Tabla 6. Cribado de prediabetes y DMT2 en adultos asintomáticos.

Tabla 7. Prevalencia de DM y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en España. Estudio DI@bet.es, 2012.

Tabla 8. Factores de riesgo de RD.

Tabla 9. Clasificación de la RD.

Tabla 10. Categorías de albuminuria en pacientes con ND.

Tabla 11. RR de diferentes ECV en pacientes con y sin DM.

Tabla 12. Características de los ensayos clínicos que evalúan la utilidad del control intensivo para prevenir ECV.

Tabla 13. Pilares básicos en la prevención del pie diabético.

Tabla 14. Principales causas de muerte en España en el año 2014. Razón entre la tasa de mortalidad ajustada por edad en 2014 y en 2001.

Tabla 15. Recomendaciones para el tratamiento con estatinas y tratamiento combinado en pacientes con DM (ADA 2017).

Tabla 16. Objetivos lipídicos según la AACE/ACE en pacientes con DMT2.

Tabla 17. Principales ensayos de tratamiento de la HTA en pacientes con DM.

Tabla 18. Frecuencia de FRCV iniciales y a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

Tabla 19. Diferencias entre aquellos pacientes con DMT2 que inicialmente presentaban una HbA1c < 7% frente a HbA1c ≥ 7%. Variables cualitativas.

Tabla 20. Diferencias entre aquellos pacientes con DMT2 que inicialmente presentaban una HbA1c < 7% frente a HbA1c ≥ 7%. Variables cuantitativas.

Tabla 21. Factores asociados con un mal control metabólico inicial (HbA1c ≥ 7%) en el análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 22. Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

Tabla 23. Evolución de los valores de HbA1c en función de las características iniciales de los pacientes con DMT2 tras su valoración en la consulta de endocrinología.

Tabla 24. Cambio de tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con DMT2 tras su valoración en endocrinología. Variables cualitativas.

Tabla 25. Cambio de tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con DMT2 tras su valoración en endocrinología. Variables cuantitativas.

Tabla 26. Características de los pacientes que recibían tratamiento con insulina tras su valoración en endocrinología. Variables cualitativas.

Tabla 27. Características de los pacientes que recibían tratamiento con insulina tras su valoración en endocrinología. Variables cuantitativas.

Tabla 28. Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología en pacientes en tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2.

Tabla 29. Características de los pacientes con DMT2 en los que se produce una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c ≥ 0,8%). Variables cualitativas.

Tabla 30. Características de los pacientes con DMT2 en los que se produce una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c \geq 0,8%). Variables cuantitativas.

Tabla 31. Factores asociados con una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c \geq 0,8%) en el análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 32. Factores asociados a la presencia de ND. Variables cualitativas.

Tabla 33. Factores asociados a la presencia de ND. Variables cuantitativas.

Tabla 34. Factores asociados con la presencia de ND en el análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 35. Factores asociados a la presencia de afectación ocular. Variables cualitativas.

Tabla 36. Factores asociados a la presencia de afectación ocular. Variables cuantitativas.

Tabla 37. Factores asociados con la presencia de afectación ocular en el análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 38. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular. Variables cualitativas.

Tabla 39. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular. Variables cuantitativas.

Tabla 40. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular en el análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 41. Factores asociados a la presencia de complicaciones en el análisis de regresión logística multivariante. Tabla resumen.

Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la DMT2 y otras situaciones de riesgo según criterios de la ADA, 2017.

Figura 2. Número de adultos con DM (20-79 años). Años 2000-2017. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017.

Figura 3. Número de personas con DM (20-79 años) a nivel mundial en el año 2017. Previsión para el año 2045. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017.

Figura 4. Estimación de la prevalencia de DM ajustada por edad en adultos (20-79 años). Atlas de Diabetes de la IDF, 2017.

Figura 5. Estimación de la prevalencia de DM ajustada por edad en adultos (20-79 años) en Europa. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017.

Figura 6. Hazard ratio para resultados cardiovasculares en sujetos con y sin DM.

Figura 7. Efectos del control glucémico (más intensivo vs menos intensivo) sobre los eventos cardiovasculares.

Figura 8. Efectos del control glucémico (más intensivo vs menos intensivo) sobre la mortalidad total y mortalidad cardiovascular.

Figura 9. Tasa de mortalidad por DM ajustada por edad (por 100.000 habitantes). España 1990-2008.

Figura 10. Gasto sanitario mundial en DM en personas entre 20 y 79 años.

Figura 11. Características a tener en cuenta a la hora de fijar objetivos terapéuticos de control glucémico en pacientes con DMT2.

Figura 12. Algoritmo de la ADA (2017) de selección de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DMT2.

Figura 13. Tratamiento inyectable para la DMT2 según la ADA (2017).

Figura 14. Algoritmo de la AACE/ACE de selección de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DMT2 (2017).

Figura 15. Estructura del estudio de cohortes. Motivo de pérdida de los pacientes con DMT2 incluidos en el estudio.

Figura 16. Motivos de derivación a la consulta de endocrinología.

Figura 17. Servicio remitente de los pacientes con DMT2 a la consulta de endocrinología.

Figura 18. Consecución de objetivos terapéuticos según la ADA 2017 tras la valoración de los pacientes en la consulta de endocrinología.

Figura 19. Tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los pacientes con DMT2 inicialmente a las 26 semanas tras su valoración en endocrinología.

Figura 20. Tipo de ADO empleados en los pacientes con DMT2 inicialmente y tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

Figura 21. Complicaciones macrovasculares, microvasculares y mixtas en los pacientes con DMT2.

Abreviaturas

AACE/ACE: *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*

ADA: *American Diabetes Association*

ADO: antidiabéticos orales

AE: atención especializada

AP: atención primaria

a-RGLP1: agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón

CAC: cociente albuminuria/creatinina

CANVAS: *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta intensidad

cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta intensidad

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DMT2: diabetes mellitus tipo 2

EAP: enfermedad arterial periférica

EC: enfermedad coronaria

ECV: enfermedad cardiovascular

EM: edema macular

EMPA-REG: *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes*

ERC: enfermedad renal crónica

FG: filtrado glomerular

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GBA: glucemia basal alterada

GAD: anticuerpos tipo antidecarboxilasa del ácido glutámico

GP: glucemia plasmática

GPA: glucemia plasmática en ayunas

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

HbA1c: hemoglobina glicosilada

IAM: infarto agudo de miocardio

IA-2: anticuerpos antitirosina fosfatasa

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

ICA: anticuerpos antiislote pancreático

ID: inhibidores de las disacaridasas

IDF: *International Diabetes Federation*

IDDP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

IMC: índice de masa corporal

I-SGLT-2: inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2

LEADER: *Liragluide and Cardiovascular Outcome in Type 2 Diabetes*

ND: nefropatía diabética

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

RD: retinopatía diabética

RR: riesgo relativo

SFU: sulfonilureas

SOG: sobrecarga oral de glucosa

TZD: tiazolidindionas

1. Introducción

1.1. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

1.1.1. Definición de diabetes mellitus

De acuerdo con la actual definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término de diabetes mellitus (DM) describe varias enfermedades del metabolismo de los hidratos de carbono que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia crónica. La DM es debida a una deficiencia relativa o completa en la secreción de insulina, a la resistencia periférica a la acción de la insulina o a la asociación de ambos mecanismos¹. La hiperglucemia crónica, independientemente de su etiología, se relaciona a largo plazo con la afectación en diferentes órganos, pudiendo provocar retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica². Diversos procesos patogénicos participan en el desarrollo de la DM, desde la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos hasta anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina. Esta acción deficiente de la insulina origina alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, pero también en el metabolismo lipídico y proteico.

Con los años, se han ido modificando las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas para la clasificación, el diagnóstico y el screening de la DM¹.

1.1.2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Durante años la DM se diagnosticaba según diversos criterios de glucemia plasmática en ayunas (GPA) o tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g. Los puntos de corte elegidos se basaban en las concentraciones de glucosa a partir de las cuales se producía un incremento en la prevalencia de retinopatía diabética (RD)³. Inicialmente, se consideraba como glucemia diagnóstica de DM una cifra ≥ 140 mg/dl en ayunas,

19 | [Evolución clínica de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras su valoración en Endocrinología. Estudio a 26 semanas](#)

que posteriormente, en 1997 se redujo a ≥ 126 mg/dl ya que el punto previo se demostró poco sensible y no identificaba a tantos sujetos con DM como el punto de corte considerado patológico tras la SOG (glucemia a las dos horas de SOG ≥ 200 mg/dl)³. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) inicialmente no estaba incluida como criterio diagnóstico puesto que no existía un método fiable estandarizado para su determinación. La HbA1c se incorporó como criterio diagnóstico en la revisión del año 2010⁴, dada su correlación con los valores glucémicos de los últimos tres meses y su reconocida asociación con la presencia de complicaciones crónicas asociadas a la DM. Los criterios actualmente aceptados corresponden a la actualización de la *American Diabetes Association* (ADA) del año 2010⁴, y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos:

- **GPA**
- **Glucosa plasmática (GP) a las dos horas de la prueba de SOG con 75 g**
- **HbA1c**
- **Glucosa elevada en cualquier momento del día con presencia de síntomas cardinales de DM** (poliuria, polipsia, pérdida de peso, visión borrosa y polifagia).

En la tabla 1 se muestran los criterios para el diagnóstico de DM según la ADA 2017⁵.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DM según la ADA, 2017⁵.

<p>GPA ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como ningún aporte calórico en al menos 8 horas</p> <p>y/o</p> <p>GP a las dos horas ≥ 200 mg/dl tras SOG con 75 g de glucosa</p> <p>y/o</p> <p>HbA1c $\geq 6,5\%$</p> <p>y/o</p> <p>GP al azar ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis de hiperglucemia</p>

La GPA es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación.

La determinación de GP a las 2 horas de la SOG con 75 g de glucosa tradicionalmente se había considerado como el patrón oro para el diagnóstico de DM. No obstante, las recomendaciones actuales sobre su uso difieren: la ADA no aconseja la realización de este test de forma habitual, a diferencia de la OMS, que propone su empleo en el diagnóstico de la DM asintomática. Entre las limitaciones de la SOG destacan su escasa reproductividad, la dificultad del cumplimiento en la preparación (se requiere la ingesta de abundante hidratos de carbono los días previos, 8 horas de ayuno previo y además la prueba tiene 2 horas de duración) y que es más costosa e incómoda. Su utilidad viene promovida por el hecho de que la GPA puede llegar a dejar sin diagnosticar al 30-45% de la población diabética⁶, especialmente en la población anciana y en el sexo femenino⁷.

El análisis de HbA_{1c} se debe realizar con un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (www.ngsp.org) y debe estar estandarizado o incluido en el análisis de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

La HbA_{1c} tiene varias ventajas con respecto a la GPA y a la GP tras SOG con 75 g de glucosa, entre ellas una mayor comodidad puesto que no se requiere el ayuno para su determinación, mayor estabilidad preanalítica y menos variabilidad interdía durante el estrés o la enfermedad. Sin embargo, también presenta una serie de desventajas como la menor sensibilidad en el punto de corte designado para el diagnóstico de DM, un mayor coste, la menor accesibilidad para la determinación de HbA_{1c} en algunas áreas del mundo y la mala correlación entre HbA_{1c} y promedio de glucosa en algunos individuos. Los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indican que un punto de corte de la HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ identifica un 30% menos de casos de DM sin diagnosticar que un punto de corte de GPA ≥ 126 mg/dl⁸.

Cuando se utiliza la HbA_{1c} para el diagnóstico de DM es importante tener en cuenta que la HbA_{1c} es una medida indirecta del promedio de GP y tener en cuenta otros

factores que pueden afectar a la glicosilación de la hemoglobina como la edad, la étnica y la anemia o presencia de hemoglobinopatías.

A menos que exista un diagnóstico clínico claro (crisis hiperglucémica o presencia de clínica cardinal con una GP al azar ≥ 200 mg/dl), es necesaria una segunda determinación analítica para confirmar el diagnóstico de DM.

1.1.3. Clasificación de la diabetes mellitus

En la tabla 2 se puede ver la clasificación de la DM (basada en la ADA 2014)².

- **DM tipo 1:** supone el 5-10% de todos los pacientes con DM. Se origina por una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. La tasa de destrucción de éstas puede ser rápida (en niños sobre todo) o más lenta (en adultos). El descubrimiento de la autoinmunidad convirtió en obsoletas antiguas denominaciones como “diabetes infanto-juvenil” o “diabetes insulino-dependiente”.

- **DM tipo 1A:** se evidencia la reacción autoinmune en forma de anticuerpos tipo antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD), antiislole pancreático (ICA), antiinsulina, antitirosinasa fosfatasa (IA-2) y anticuerpos antitransportador Zn-T8. Con frecuencia estos pacientes debutan de forma aguda con cetoacidosis diabética.
- **DM idiopática o DM tipo 1B:** se evidencia una falta total de insulina endógena y existe una tendencia a la aparición de cetoacidosis sin mecanismo de autoinmunidad demostrable.

- **DM tipo 2 (DMT2):** supone el 90-95% de los casos de DM⁹. Su pico de incidencia ocurre en sujetos de mayor edad que en la DM tipo 1, en general a partir de los 35-40 años y con una intensa asociación familiar. Se acompaña en numerosas ocasiones de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), de los cuales la obesidad es el más importante. En estos pacientes, además de una elevada neoglucogénesis hepática, existe una excesiva producción endógena de marcadores bioquímicos proinflamatorios, procoagulantes e inductores de resistencia a la acción de la insulina, mecanismo que siempre está presente en la DMT2, aunque se acompañe en mayor o

menor medida por un déficit en la producción de insulina. La forma de presentación clínica suele ser mucho más larvada que en la DM tipo 1, y muchas veces se realiza el diagnóstico en una analítica rutinaria.

- **DM gestacional:** durante muchos años la DM gestacional se definió como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se detectaba por primera vez durante el embarazo, independientemente de que la alteración existiese de forma previa o perdurase tras la gestación. Debido a la epidemia actual de obesidad y DMT2, que también afecta a mujeres en edad fértil, se ha modificado esta definición y en el momento actual la DM gestacional se define como aquella que se detecta por primera vez durante el segundo o tercer trimestre de embarazo, y que no llega a ser claramente una DM tipo 1 o una DMT2 preexistente⁵.

- **Otros tipos específicos de DM:**

- **Defectos genéticos en la función de la célula β .**
- **Defectos genéticos en la acción de la insulina.**
- **Enfermedades del páncreas exocrino.**
- **Endocrinopatías.**
- **Inducida por fármacos.**
- **Infecciones.**
- **Formas poco frecuentes de DM mediada por inmunidad.**
- **Síndromes genéticos.**

Tabla 2. Clasificación etiológica de la DM según la ADA, 2014².

<p>1. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β, normalmente provoca déficit absoluto de insulina)</p> <p>A. Inmunitaria</p> <p>B. Idiopática</p>
<p>2. Diabetes tipo 2 (varía entre un patrón de resistencia a la insulina predominante con un déficit relativo de secreción a un defecto de secreción predominante con resistencia a la insulina asociada)</p>
<p>3. Otros tipos específicos de diabetes</p> <p>A. Defectos genéticos en la función de la célula β: diabetes tipo MODY 1-7, diabetes neonatal transitoria, diabetes neonatal permanente, enfermedades asociadas al DNA mitocondrial.</p> <p>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson Mendenhall, diabetes lipoatrófica.</p> <p>C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía por traumatismo, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa.</p> <p>D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma.</p> <p>E. Inducida por fármacos: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas β adrenérgicos, tiazidas, difenilhidantoína, interferón α.</p> <p>F. Infecciones: infección congénita por rubeola, citomegalovirus, y otras.</p> <p>G. Formas poco frecuentes de diabetes mediada por inmunidad: síndrome del hombre rígido, presencia de anticuerpos anti receptor de insulina.</p> <p>H. Síndromes genéticos asociados con diabetes: síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friederich, corea de Huntington, síndrome Laurence Moon Bield, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi.</p>
<p>4. Diabetes gestacional (diagnosticada en el 2º o 3º trimestre del embarazo sin diabetes pregestacional)</p>

1.2. PREDIABETES, CATEGORÍAS INTERMEDIAS O DE ALTO RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS TIPO 2

En 1997 y 2003, el *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*^{3,10} identificó a un grupo de individuos cuyos niveles de GP no cumplían los criterios de DM, pero eran demasiado altos para considerarlos normales. La prediabetes no se debe considerar como una entidad clínica, sino más bien como un factor de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular (ECV).

1.2.1. Diagnóstico de prediabetes

El *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*^{3,10} definió la GBA como niveles de GPA entre 100-125 mg/dl y a la intolerancia hidrocarbonada como una GP a las 2 horas de la SOG con 75 g entre 140-199 mg/dl. Según la ADA, también se engloban dentro del diagnóstico de prediabetes aquellos individuos con una HbA1c entre 5,7-6,4%. Como ocurre con los pacientes con GBA e intolerancia hidrocarbonada, a estos sujetos con HbA1c entre 5,7-6,4% se les debe informar que corren mayor riesgo de DM y ECV, y es necesario realizar una intervención para disminuir ese riesgo. No obstante, la OMS define el punto de corte para el diagnóstico de GBA en 110 mg/dl¹¹. Además, la OMS en su informe del año 2011 no ha aceptado un valor de HbA1c para el diagnóstico de prediabetes por no haber suficientes evidencias para recomendar un punto de corte¹². Recientemente, el Grupo de Consenso y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes ha publicado un documento de consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes¹³. En este documento, el grupo de trabajo ha optado por un valor de GPA de 110 mg/dl y de HbA1c entre 6-6,4%.

En las tablas 3, 4 y 5 se detallan los criterios diagnósticos para las categorías de mayor riesgo de diabetes (GBA e intolerancia hidrocarbonada) según la ADA, la OMS y la Sociedad Española de Diabetes.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de prediabetes según la ADA¹⁰.

GBA: GPA entre 100-125 mg/dl
Intolerancia hidrocarbonada: GP a las 2 h tras SOG con 75 g entre 140-199 mg/dl
y/o
HbA1c entre 5,7-6,4%

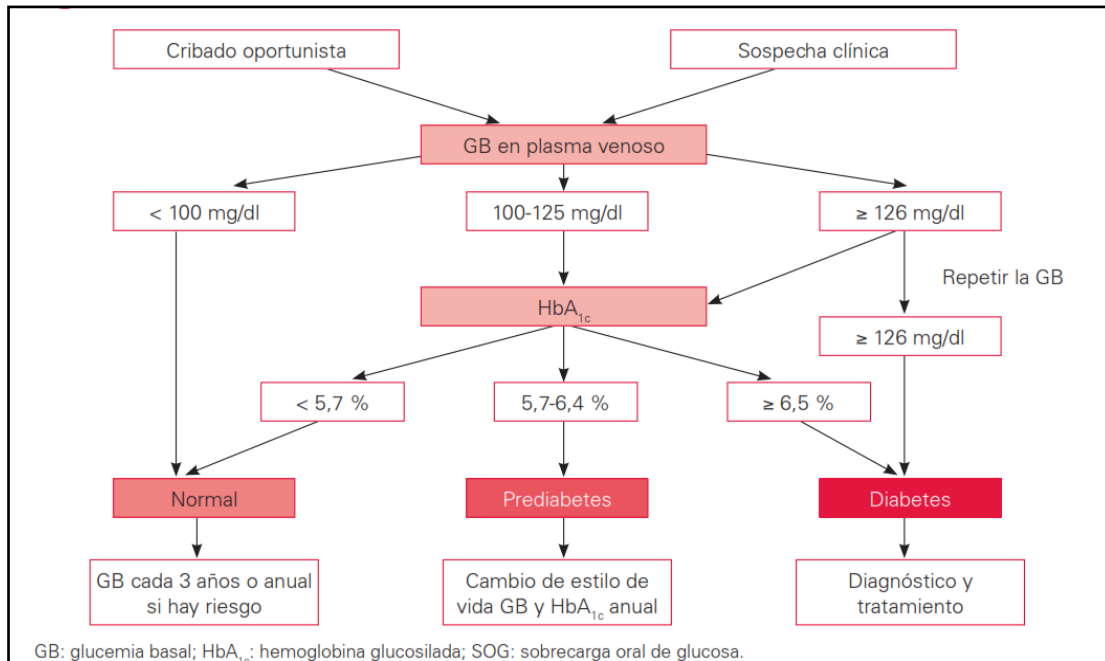
Tabla 4. Criterios diagnósticos de prediabetes según la OMS^{11,12}.

GBA: GPA entre 110-125 mg/dl
Intolerancia hidrocarbonada: GP a las 2 h tras SOG con 75 g entre 140-199 mg/dl

Tabla 5. Criterios diagnósticos de prediabetes según la Sociedad Española de Diabetes¹³.

GBA: GPA entre 110-125 mg/dl
Intolerancia hidrocarbonada: GP a las 2 h tras SOG con 75 g entre 140-199 mg/dl
y/o
HbA1c entre 6-6,4%

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de la DMT2 y otras situaciones de riesgo según criterios de la ADA (2017).



1.2.2. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2

En el año 2007, la *International Diabetes Federation* (IDF)¹⁴ publicó un consenso sobre prevención de la DMT2, donde se establece la diferenciación entre los factores de riesgo no modificables y modificables, remarcado la importancia de controlar estos últimos para prevenir la DM.

1.2.2.1. Factores de riesgo no modificables:

- **Edad:** el riesgo de DMT2 aumenta con la edad y es más común en personas mayores de 40 años. La prevalencia en menores de 60 años es inferior al 10%, mientras que entre los 60-79 años es del 10-20%¹⁵. Por sexo, encontramos que entre los 30 y 69 años la prevalencia es mayor en hombres, y en mayores de 70 años existe un predominio en las mujeres¹⁵.

- **Etnia:** la DMT2 es más común entre los afroamericanos, los latinos, los americanos nativos, los asiáticos y las personas de las Islas del Pacífico que entre los caucásicos^{16,17}.
- **Antecedentes de DMT2 en un familiar de primer grado:** la presencia de historia familiar en los progenitores confiere un mayor riesgo de padecer DM¹⁸. El riesgo de desarrollar la enfermedad si uno de los padres tiene una DM es tres veces mayor que en personas sin antecedentes familiares, pero cuando ambos progenitores tienen una DM el riesgo es mucho mayor, llegando a ser hasta seis veces superior¹⁸.
- **DM gestacional:** el riesgo de desarrollar una DMT2 es mayor en mujeres con antecedentes de DM gestacional. Una mujer que haya tenido DM gestacional tiene 4,6 veces más riesgo de desarrollar una DMT2 en los cinco años posteriores a ese embarazo y 9,3 veces más pasado ese período de tiempo. La media se aproxima a 7,5 veces más riesgo, aunque existen otros factores que intervienen como la raza, el número de hijos o la lactancia¹⁹.
- **Síndrome de ovario poliquístico:** las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tiene un riesgo 3-7 veces mayor de desarrollar DMT2 de comienzo precoz, siendo mayor aún en las pacientes que asocian obesidad y antecedentes familiares de DMT2. Sin embargo, esta tendencia también se ha observado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico sin obesidad, indicando que el síndrome de ovario poliquístico podría ser un factor de riesgo independiente²⁰.

1.2.2.2. Factores de riesgo modificables:

- **Obesidad:** en el año 2012, el 53,7% de la población española mayor de 18 años padecía sobrepeso u obesidad, mientras que el 41,3% se declaraba sedentaria²¹. La obesidad [índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$] se considera el principal factor de riesgo para desarrollar una DMT2 y además se asocia a un mal control metabólico²². Otro factor, independientemente de la obesidad, es la distribución central de la grasa corporal, que también se ha mostrado como un importante factor de riesgo. La obesidad central tiene más

trascendencia clínica que la obesidad periférica puesto que el tejido adiposo intraabdominal es metabólicamente más activo que el periférico^{23,24}.

- **Sedentarismo/inactividad física:** en múltiples estudios epidemiológicos se ha demostrado que el ejercicio se acompaña de un descenso en la incidencia de DMT2, independientemente de la pérdida de peso. El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y reduce las concentraciones sanguíneas de esta hormona. La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DMT2 [riesgo relativo (RR) 0,70; intervalo de confianza (IC) 95 %: 0,58-0,84], independientemente de la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa, como han demostrado diversos estudios²⁵.
- **Tabaquismo:** el consumo de tabaco se asocia aun mayor riesgo de DMT2 dependiente de dosis (RR 1,4; IC 95%: 1,3-1,6). Dejar de fumar puede reducir el riesgo de DM. El beneficio es evidente cinco años después del abandono, y se equipara al de los que nunca fumaron después de 20 años²⁵.
- **Patrones dietéticos:** una dieta caracterizada por un alto consumo de carnes rojas o precocinadas, productos lácteos altos en grasa, refrescos azucarados, dulces y postres se asocia con un mayor riesgo de DMT2 independientemente del IMC, actividad física, edad o antecedentes familiares (RR 1,6; IC 95%: 1,3-1,9). En contraste, aquellos que siguen una dieta caracterizada por mayor consumo de verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales tienen una modesta reducción del riesgo (RR 0,8; IC 95%: 0,7-1,0)²⁵. En cuanto a la dieta mediterránea (alto contenido de frutas, verduras, cereales integrales y nueces y aceite de oliva como principales fuentes de grasa), el estudio PREDIMED concluyó que la dieta reduce la aparición de DMT2 hasta un 40 %, sin necesidad de reducción de peso²⁶. Respecto a los componentes individuales de la dieta, el consumo a largo plazo de productos lácteos bajos en grasa, fibra, nueces, café, café descafeinado y té verde disminuye el riesgo de DMT2 (un 7 % de reducción del riesgo por cada taza de café, aunque no se considera probada una relación causa-efecto para recomendar el consumo de café como estrategia preventiva²⁵).

- **Condicionantes clínicos asociados a mayor riesgo de DMT2:** los pacientes con enfermedad coronaria (EC) e insuficiencia cardíaca avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar DM (RR 1,7; IC 95%: 1,1-2,6)^{25,27}. La hipertensión arterial (HTA), el infarto agudo de miocardio (IAM) y el ictus también se asocian con mayor riesgo de DMT2^{25,27}.
- **Fármacos:** los antipsicóticos atípicos olanzapina y clozapina se asocian a un mayor riesgo de desarrollar DMT2; entre los fármacos del área cardiovascular, la combinación de β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos también se asocia al desarrollo de DM, al igual que otros fármacos como glucocorticoides, anticonceptivos orales, ciclosporina, tacrolimus, antirretrovirales (por ejemplo, inhibidores de la proteasa), ácido nicotínico, clonidina, pentamidina y hormonas agonistas de la gonadotropina²⁵. Respecto a las estatinas, su uso confiere un pequeño aumento del riesgo de desarrollar DM y el riesgo es ligeramente mayor con tratamiento intensivo frente a moderado (RR 1,12; IC 95%: 1,04-1,22).

1.2.3. Cribado de diabetes mellitus o prediabetes en adultos asintomáticos

La prediabetes y la DMT2 cumplen criterios para enfermedades en las que resulta apropiado la detección temprana. Ambos cuadros son frecuentes y suponen una carga significativa a nivel asistencial y en el ámbito de salud pública. A menudo, hay una fase presintomática antes del diagnóstico de DMT2 de larga evolución. Además, existen pruebas simples y de fácil acceso para detectar la enfermedad preclínica y existen intervenciones eficaces para impedir la progresión de prediabetes a DMT2. En la tabla 5 se describen las condiciones clínicas en las que se debe de realizar cribado de prediabetes o DMT2 en pacientes adultos asintomáticos⁵. Para los pacientes sin factores específicos de riesgo se recomienda el cribado cada 3 años a partir de los 45 años. Por su complejidad es dudoso que la SOG tenga una relación coste-efectividad adecuada para el cribado sistemático y debería reservarse para la confirmación del diagnóstico. La determinación mejor estudiada para el cribado poblacional es la GPA

(con umbral en 100 mg/dl). Actualmente también se admite el uso de HbA1c para el cribado (con umbral habitualmente establecido en 5,7%).

Tabla 6. Cribado de prediabetes y DMT2 en adultos asintomáticos⁵.

<p>Adultos con sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c \geq 5,7%, GBA o intolerancia hidrogenada en análisis previos • Antecedentes familiares de primer grado de DM • Etnias de alto riesgo (afroamericanos, latinos, amerindios, afrocaribeños y sudasiáticos) • Mujeres con diagnóstico previo de DM gestacional • Antecedentes de ECV • Mujeres con síndrome de ovario poliquístico • HTA [presión arterial (PA) \geq 140/90 mmHg o tratamiento] • Dislipemia: triglicéridos \geq 250 mg/dl o colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) \leq 35 mg/dl • Sedentarismo • Otras condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina (obesidad grave, acantosis nigricans)
<p>Para todos los pacientes los análisis deben comenzar a los 45 años de edad</p>
<p>Si los resultados son normales, los estudios deben repetirse a los tres años. En pacientes con prediabetes se deben realizar estudios anuales</p>

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.3.1. Prevalencia de diabetes mellitus a nivel mundial

La DM es un problema mundial y supone una de las mayores emergencias sanitarias mundiales del siglo XXI. Está entre las diez principales de muerte a nivel mundial y, junto con las otras tres principales enfermedades no transmisibles (ECV, cáncer y enfermedades respiratorias), representa más del 80% de todas las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles. Uno de los principales potenciadores del problema de la DM es que entre el 30-80% de las personas con DM no están diagnosticadas²⁸.

La prevalencia mundial de la DM ha ido aumentando de forma progresiva (figura 2). Según la octava edición publicada en el año 2017 del Atlas de Diabetes de la IDF²⁹, alrededor de 425 millones de personas en todo el mundo tiene DM, lo que supone el 8,8% de los adultos entre 20 y 79 años. La prevalencia estimada en mujeres es del 8,4%, algo menor que en varones (9,1%). El grupo de edad de 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia en ambos sexos. Por otro lado, alrededor del 79% vive en países con ingresos bajos y medios. Si esta tendencia continúa, se prevé que esta cifra aumente 629 millones para el año 2045 (figuras 3 y 4).

Figura 2. Número de adultos con DM (20-79 años). Años 2000-2017. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017²⁹.

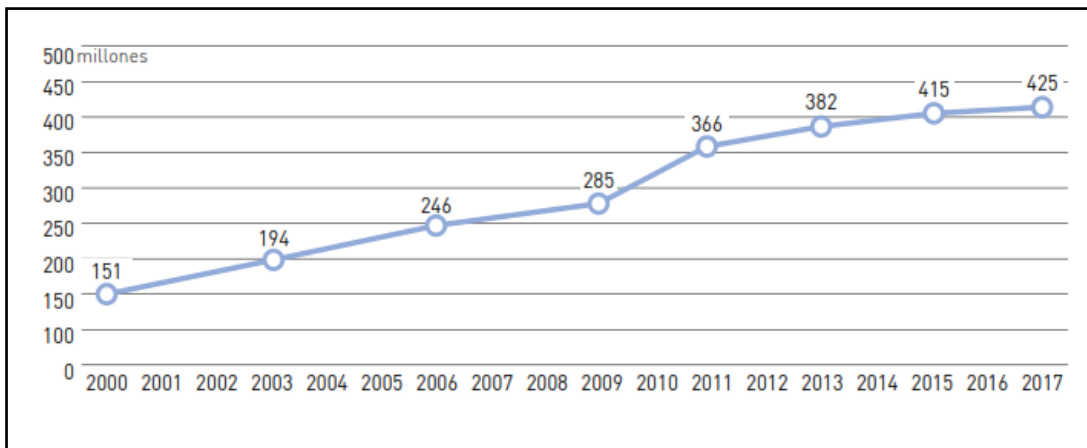


Figura 3. Número de personas con DM (20-79 años) a nivel mundial en el año 2017. Previsión para el año 2045. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017³⁴.

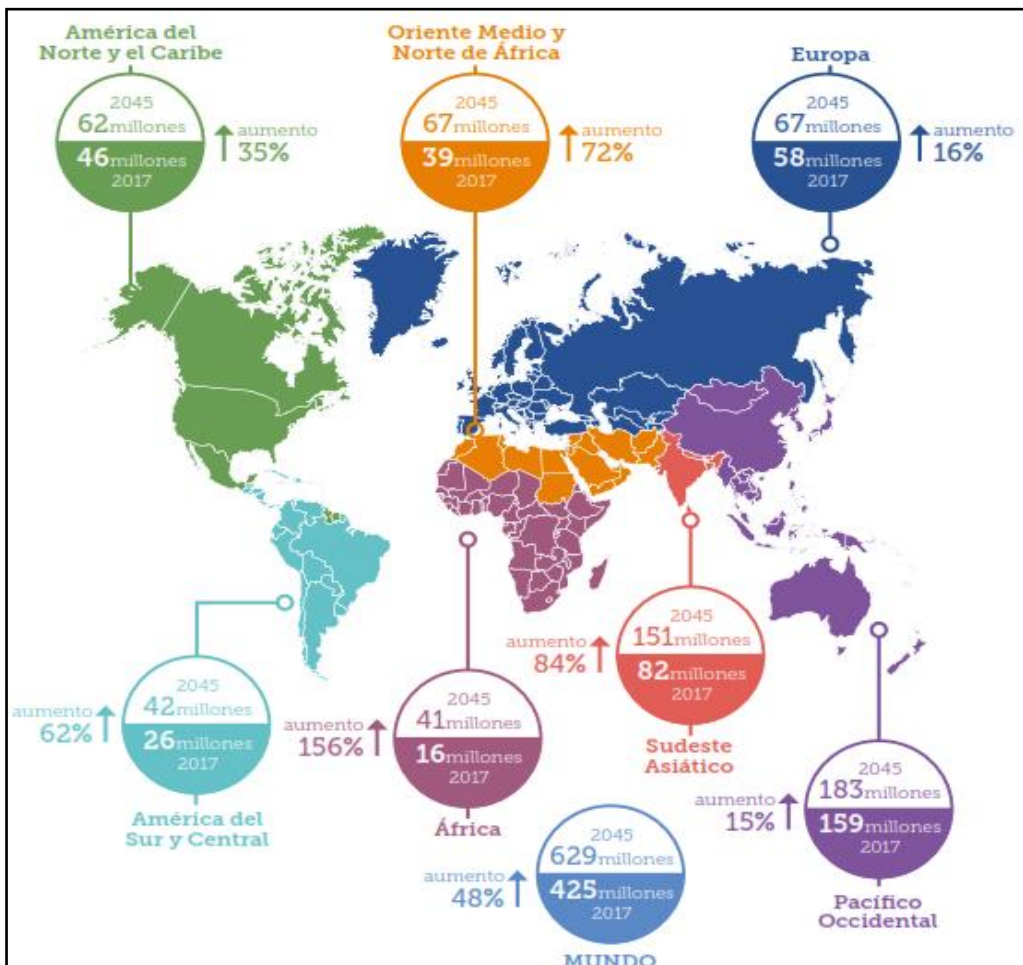
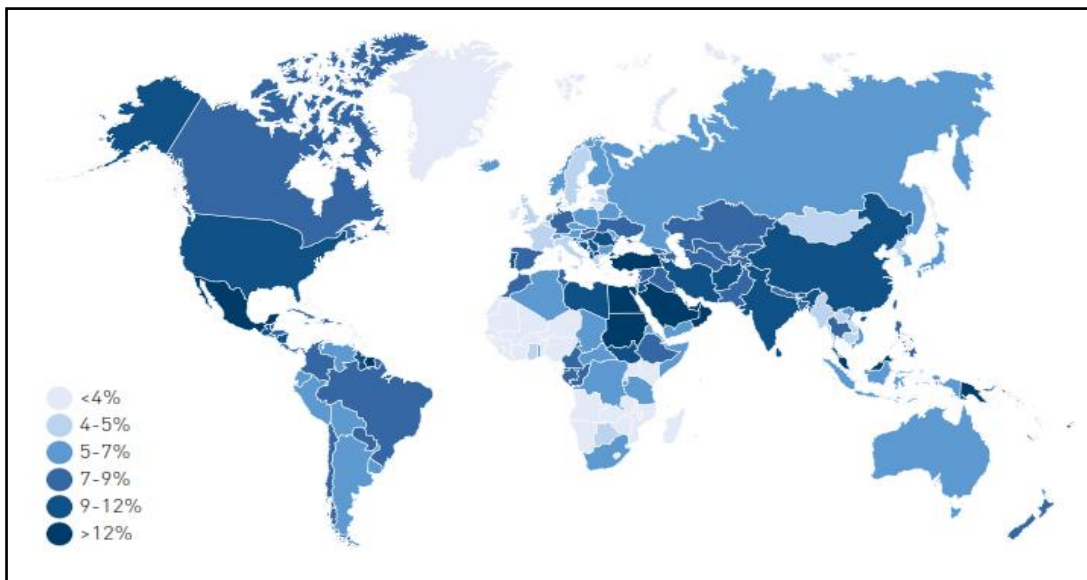


Figura 4. Estimación de la prevalencia de DM ajustada por edad en adultos (20-79 años). Atlas de Diabetes de la IDF, 2017³⁴.

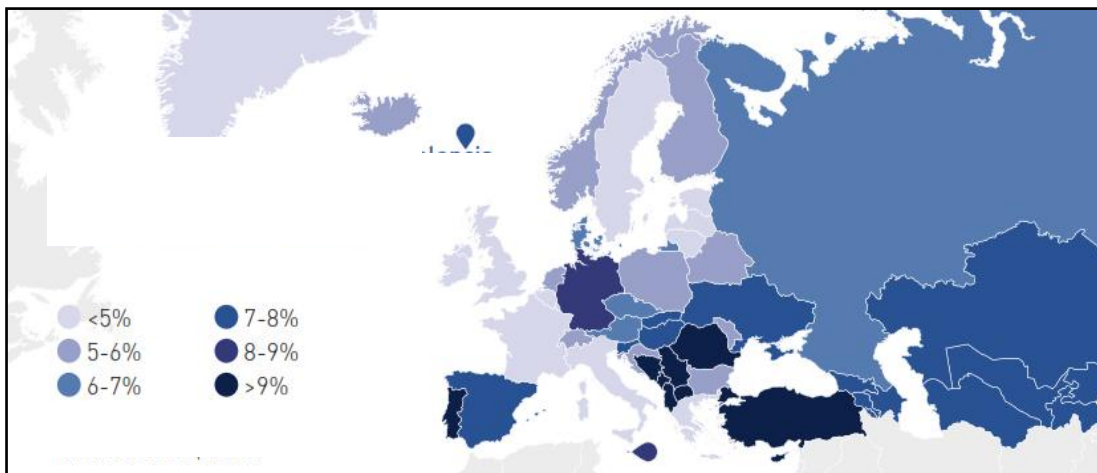


1.3.2. Prevalencia de diabetes mellitus en Europa

Según la octava edición del Atlas de Diabetes de la IDF²⁹, el número estimado de personas con DM en Europa es de 58 millones, representando el 8,8% de la población entre 20 y 79 años. Si bien Europa tiene la prevalencia comparativa de DM ajustada por edad más baja que las otras regiones de la IDF (después de la región de África), sigue habiendo muchos países con índices relativamente altos de DM (figura 5). En Europa el 45,1% de la población tiene una edad comprendida entre 50 y 99 años, y este envejecimiento poblacional juega un papel fundamental en el desarrollo de la DMT2.

34 | Evolución clínica de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras su valoración en Endocrinología. Estudio a 26 semanas

Figura 5. Estimación de la prevalencia de DM ajustada por edad en adultos (20-79 años) en Europa. Atlas de Diabetes de la IDF, 2017²⁹.



1.3.3. Prevalencia de diabetes mellitus en España

Hasta la publicación del estudio Di@bet.es en el año 2012, no existía ningún estudio nacional que evaluara la prevalencia de DM en España y todos los datos disponibles provenían de estudios regionales, habiéndose calculado una prevalencia entre el 6 y el 10%³⁰.

En el año 2007 Valdés et al analizaron la evolución de la prevalencia de la DM en España en los últimos años, basándose en diversos estudios transversales regionales, estimando que se había producido un incremento en la población con DM y que entre el 10 y el 15% de la población adulta española estaría afectada³¹.

El estudio PREDIMERC, la prevalencia de DM en individuos entre 30-74 años de edad de la Comunidad de Madrid fue del 8,1% (IC 95%: 7-8,9), mayor en los hombres que en las mujeres a partir del grupo de 45–54 años, y aumentaba con la edad en ambos sexos³².

Finalmente en el año 2012 se publicó el estudio Di@bet.es. Se trata de un amplio estudio trasversal que incluyó una cohorte representativa de la población española. Su objetivo primario fue determinar la prevalencia global de DMT2 en España. Los

resultados del estudio situaron la prevalencia total de la enfermedad en el 13,8%, estando casi la mitad de personas sin diagnosticar (6%). Esta prevalencia fue mayor en hombres que en mujeres y aumentó con la edad, presentando la tasa más alta los hombres de 61 a 75 años (42,4%). Además otro 15% presentaba GBA o intolerancia hidrocarbonada⁶. En este estudio la prevalencia de obesidad en sujetos con DM fue del 50,7%, siendo una obesidad de predominio abdominal en el 68,1% de los casos⁶. En la tabla 7 se resumen los principales resultados de este estudio.

Varios factores han podido influir en este espectacular incremento de la DM en España y en el resto de países desarrollados como son el cambio en los criterios diagnósticos (bajada del punto de corte de la GPA de 140 a 126 mg/dl para el diagnóstico de DM), el envejecimiento de la población, la menor mortalidad de los pacientes con DM o un verdadero aumento de la incidencia³¹.

Tabla 7. Prevalencia de DM y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en España. Estudio DI@bet.es, 2012⁶.

	Prevalencia (%)	IC 95%
DM	13,8	12,8-14,7
DM desconocida	6	5,4-6,7
GBA	9,2	8,2-10,2
Intolerancia hidrocarbonada	3,4	2,9-4
GBA + intolerancia hidrocarbonada	2,2	1,7-2,7

1.4. CONSECUENCIAS SOCIOSANITARIAS DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no solo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas y mortalidad prematura que produce, ocasionando un elevado coste tanto individual como social³³.

1.4.1. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

El principal problema que ocasiona la DM es el desarrollo de complicaciones a largo plazo, produciendo una notable impacto en la morbimortalidad del paciente y en su calidad de vida. La hiperglucemia crónica produce el daño y disfunción de diversos órganos, en especial los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y las arterias, siendo directamente proporcional al grado y duración de la hiperglucemia^{34,35}. No obstante, no solo la concentración elevada de glucosa es la responsable de las complicaciones, ya que la DM se asocia frecuentemente con HTA, dislipemia y obesidad^{36,37}.

1.4.1.1. COMPLICACIONES MICROVASCULARES:

- **RETINOPATÍA DIABÉTICA:**

La RD es la complicación microvascular más frecuente en la DM, con una prevalencia en EE.UU del 86% y del 40% en paciente con DM tipo 1 y DMT2 respectivamente³⁸. Puede ser una complicación grave y supone la primera causa de ceguera en el mundo occidental. Sin embargo, la DM no sólo provoca RD sino que está también relacionada con el desarrollo de edema macular (EM), neuropatía óptica, glaucoma y cataratas³⁹. La mayoría de pacientes con DM que desarrollan RD no presentan síntomas hasta estadios avanzados⁵. En la tabla 8 se describen los factores de riesgo para desarrollar RD.

La RD se divide en dos grandes formas según la presencia o no de neovasos: RD proliferativa y no proliferativa. La clasificación de la RD se especifica en la tabla 9. La pérdida visual por RD puede ser secundaria a EM, hemorragia por neovascularización, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular⁴⁰.

La patogénesis de la RD es multifactorial, pero está primariamente causada por el efecto metabólico que causa la hiperglucemia crónica, que tiene como resultado cambios vasculares y daño e isquemia retiniana. El adecuado control glucémico reduce un 37% en la DMT2 y un 76% en la DM tipo 1 el desarrollo de RD⁴¹. Además, existen otros factores que pueden desencadenar o empeorar la RD como la pubertad, el embarazo o patrones de estilo de vida como la obesidad, la ingesta enólica, la anemia y la HTA entre otros⁴².

Tabla 8. Factores de riesgo de RD.

Hiperglucemia: un descenso del 1% de la HbA1c supone una reducción en el riesgo de RD del 40%, del 25% de progresión a RD amenazante para la visión, del 25% de la necesidad de laserterapia y del 15% de riesgo de ceguera
HTA: un descenso de 10 mmHg de la PAS supone una reducción del 35% del riesgo de progresión de RD
Dislipemia
Duración de la DM
Etnia (hispanicos, sur de Asia)
Embarazo
Pubertad
Cirugía de cataratas

Tabla 9. Clasificación de la RD.

Nivel de severidad	Hallazgos
RD no proliferativa leve	Microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Aparece mayor afectación que sólo microaneurismas pero ésta es menos severa que en la RD no proliferativa severa
RD no proliferativa severa	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Mas de 20 hemorragias intrarretinianas en cada cuadrante - Arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes - Anomalías microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes
RD proliferativa	Neovascularización o hemorragia vítrea prerretiniana

Se recomienda realizar el primer examen oftalmológico en el momento del diagnóstico de la DMT2. En general, se recomienda seguir posteriormente con exámenes anuales. Aunque la detección de la RD es coste-efectiva, hay estudios que avalan la detección bianual en pacientes con DMT2 sin otros FRCV y con al menos un examen ocular previo normal, sin que ello derive en problemas de visión⁴³. La ADA establece esta recomendación con un nivel de evidencia B⁵. Idealmente el examen debe ser llevado a cabo por un oftalmólogo o optometrista con experiencia en el diagnóstico de RD.

- **NEFROPATÍA DIABÉTICA:**

La nefropatía diabética (ND) es la causa principal de la enfermedad renal crónica (ERC) que requiere terapia de sustitución renal en los países desarrollados⁴⁴. Hasta un 30% de los pacientes con DM tiene una ERC en grado al menos moderado, y además la ND se considera un factor de riesgo para ECV⁴⁵.

Las principales formas de presentación clínica de la ND son:

- Albuminuria: precedida de un período de hiperfiltración glomerular. Se clasifica en función del nivel de albuminuria en orina (tabla 10).
- Enfermedad renal progresiva con descenso del filtrado glomerular (FG) pero sin albuminuria.
- Hematuria.

Tabla 10. Categorías de albuminuria en pacientes con ND.

Categoría	Cociente albuminuria/creatinina (CAC) ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	Álbumina en orina de 24 horas (mg/24 h)
Normal	< 30	< 30
Microalbuminuria	30-299	30-299
Macroalbuminuria	\geq 300	\geq 300

Se han identificado un número de factores que se asocian con un riesgo incrementado de presentar ND entre los que destacan la predisposición genética, la raza, la HTA, el grado de control glucémico, la obesidad y el tabaquismo. La ND se desarrolla con más frecuencia en pacientes con un peor control glucémico⁴². La hiperglucemia puede directamente inducir expansión mesangial y daño, debido al aumento de la producción de matriz intersticial o al incremento en la glicosilación de las proteínas.

La albuminuria es el marcador universalmente empleado para el diagnóstico de ND. Se debe realizar detección de albuminuria en el momento del diagnóstico en los pacientes con DMT2. La ADA establece que al menos una vez al año se debe de determinar una albuminuria y un FG en todos los pacientes con DMT2 con un nivel de evidencia B⁵. La excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas es un parámetro válido para la detección de albuminuria, aunque su recogida es más tediosa y se prefiere la recogida de una muestra aislada de orina. Distintas situaciones clínicas como la presencia de fiebre, insuficiencia cardíaca, infección, hiperglucemia franca, HTA o la práctica de actividad física en las 24 horas anteriores puede dar lugar a falsos positivos. A tenor de

estas consideraciones, un resultado positivo requiere confirmación en los siguientes 3-6 meses.

- **NEUROPATÍA DIABÉTICA:**

La polineuropatía diabética es la forma más frecuente de neuropatía en el mundo occidental. Es un diagnóstico de exclusión, debiendo descartarse las deficiencias de vitamina B12, hipotiroidismo, enfermedad renal, uso de medicaciones neurotóxicas y vasculitis entre otras. Aproximadamente el 50% de los pacientes con DM desarrolla una neuropatía, si bien hasta en el 50% de los casos los pacientes permanecen asintomáticos. La magnitud y duración de la hiperglucemia es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neuropatía diabética⁴⁶.

Es una entidad que dada su elevada prevalencia produce una importante morbilidad en forma de úlceras, infecciones de repetición en extremidades inferiores y amputaciones. Presenta una estrecha relación con el desarrollo de pie diabético [junto con la enfermedad arterial periférica (EAP)], que a su vez es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con DM.

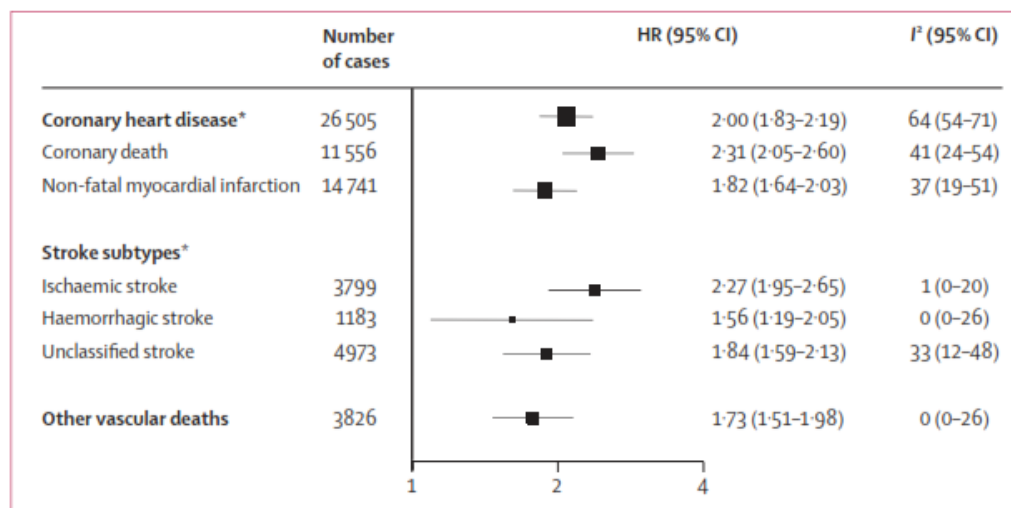
La neuropatía agrupa diversas manifestaciones clínicas de carácter heterogéneo. La polineuropatía sensitiva distal es la forma más frecuente. Se produce una afectación simétrica, distal con componente sensitivo y motor. La afectación con el patrón de “guante y calcetín” es típica en este tipo de neuropatías.

La ADA recomienda con un nivel de evidencia B evaluar a todos los pacientes para descartar neuropatía periférica en el momento del diagnóstico de la DMT2⁵ y repetir la exploración de forma anual. La evaluación de la polineuropatía simétrica distal debe de incluir una anamnesis minuciosa. También se debe de explorar la sensación térmica o de pinchazo para la evaluación de las fibras pequeñas y la sensación vibratoria utilizando un diapason de 128 Hz para la evaluación de las fibras grandes. Además, se debe realizar una prueba con monofilamento de 10 g a todos los pacientes para identificar a aquellos con riesgo de desarrollar úlceras neuropáticas y amputaciones en los pies⁵.

1.4.1.2. COMPLICACIONES MACROVASCULARES:

Los pacientes con DM tienen un riesgo incrementado de experimentar ECV. En un metaanálisis de 102 estudios prospectivos, llevado a cabo por el grupo *Emerging Risk Factors Collaboration*, se ha cuantificado el incremento de riesgo vascular conferido por la presencia de DM. Se incluyeron casi 700.000 sujetos sin eventos vasculares previos, con una mediana de seguimiento de 10,8 años. La media de edad era de 52 años, siendo el 43% mujeres. El 7% presentaba un DM conocida. Aunque no se pudo separar en todos los estudios DM tipo 1 de DMT2, la inmensa mayoría de los pacientes incluidos tenían DMT2. En el análisis multivariante la DM se asoció a EC con una hazard ratio (HR) de 2,00 (IC 95%: 1,83-2,19), a accidentes cerebrovasculares isquémicos con una HR de 2,27 (IC 95%: 1,95-2,65) y a otras muertes vasculares con una HR de 1,73 (IC 95%: 1,51-1,98)⁴⁷. Todos estos datos se pueden ver de forma gráfica en la figura 6. Además, se constató que el incremento de riesgo producido por la DM fue más marcado en mujeres y en personas menores de 60 años de edad. Con una prevalencia de DM en adultos del 10%, pudo calcularse que la DM sería responsable del 11% de las muertes vasculares de la población.

Figura 6. HR para resultados cardiovasculares en sujetos con y sin DM⁴⁷.



Análisis basado en 530.083 participantes. Las HR están ajustadas para edad, PA sistólica, IMC y tabaquismo.

Un metaanálisis posterior realizado por el mismo grupo de trabajo, confirmó que la DM acortaba la expectativa de vida en 6 años, motivado en un 58% de los casos por un exceso de muertes cardiovasculares⁴⁸.

Datos recopilados en Estados Unidos en los últimos 20 años (año 1990 comparado con año 2010) han demostrado en pacientes con DM reducciones en las tasas de incidencia por cada 1.000 pacientes/año de IAM del 67,8% (14,1 frente a 4,5/1000), de accidente cerebrovascular del 52,7% (11,2 frente a 5,3/1000) y de enfermedad renal terminal del 28,3% (2,8 frente a 2,0/1000). Estas reducciones han sido mayores en pacientes con DM que en la población general, por lo que la tendencia es a la reducción del RR conferido por la presencia de DM. Sin embargo, a pesar del descenso en el riesgo de todas las complicaciones, debido al aumento en la prevalencia de DM entre 1990 y 2010 (3,7 frente a 9,1%) y a la mejora en la supervivencia de los pacientes, el número absoluto de casos se ha incrementado⁴⁹.

Un estudio epidemiológico reciente realizado en Gran Bretaña, ejecutado mediante el cruce de datos entre varios registros de 1,9 millones de personas, ha identificado la forma de presentación de ECV en pacientes con y sin DM. Las formas más frecuentes de presentación inicial de ECV en pacientes con DM fueron la EAP y la insuficiencia cardíaca⁵⁰. Por otra parte, la presencia de DM no incrementó por igual el riesgo de aparición de las diferentes manifestaciones de ECV. Así, los pacientes con DM experimentaron el triple de riesgo de padecer un edema agudo de pulmón y casi el doble de riesgo de sufrir un IAM o un accidente cerebrovascular, pero tenían, por el contrario, menor riesgo de ser diagnosticados de aneurisma de aorta abdominal o hemorragia subaracnoidea. En la tabla 11 se especifican las manifestaciones de las ECV, clasificadas en orden decreciente de RR en pacientes con y sin DM, con ajuste para edad, género, IMC, nivel socioeconómico, colesterol total, cHDL, PA sistólica (PAS), tabaquismo y tratamientos farmacológicos concomitantes.

Tabla 11. RR de diferentes ECV en pacientes con y sin DM⁵⁰.

Presentación inicial de ECV	RR	IC 95%	P
Enfermedad arterial periférica	2,98	2,76-3,22	< 0,0001
Accidente cerebrovascular isquémico	1,72	1,52-1,95	< 0,0001
Angina estable	1,62	1,49-1,77	< 0,0001
Insuficiencia cardíaca	1,56	1,45-1,69	< 0,0001
Infarto agudo de miocardio no fatal	1,54	1,42-1,67	< 0,0001
Angina inestable	1,53	1,32-1,76	< 0,0001
Accidente isquémico transitorio	1,45	1,31-1,6	< 0,0001
Muerte coronaria	1,43	1,23-1,65	< 0,0001
Hemorragia cerebral parenquimatosa	1,28	1,02-1,62	0,035
Arritmia o muerte súbita	0,95	0,76-1,19	0,65
Hemorragia subaracnoidea	0,48	0,26-0,89	0,02
Aneurisma de aorta abdominal	0,46	0,35-0,59	< 0,0001

El incremento de riesgo de ECV en la DM se debe fundamentalmente a dos circunstancias: la agrupación de factores de riesgo metabólico (hiperinsulinismo, dislipemia aterogénica, HTA, inflamación crónica y estados protrombóticos) y el efecto de la hiperglucemia crónica.

Aunque el papel de la hiperglucemia en el desarrollo de la microangiopatía está claramente establecido, también hay evidencias que apoyan su contribución etiológica a la ECV. No obstante, la relación dosis-respuesta de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares es más profunda que con las complicaciones macrovasculares.

Un metaanálisis publicado por Selvin et al⁵¹ encontró que en la DMT2, por cada 1% de incremento absoluto de HbA1c se incrementaba el riesgo de ECV total un 18% (IC 95%: 10-26), el riesgo de EC un 13% (IC 95%: 6-20), el riesgo de accidente cerebrovascular un 17% (IC 95%: 9-25) y el riesgo de edema agudo de pulmón un 28% (IC 95%: 18-39).

Se han realizado cuatro ensayos clínicos para evaluar la eficacia del control intensivo de la glucemia sobre la ECV en pacientes con DMT2: *United Kindom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*³⁴, *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD)*⁵², *The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*⁵³ y *Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT)*⁵⁴. En la tabla 12 se recogen las principales características de estos ensayos clínicos. Los resultados posteriormente han sido agrupados en un metaanálisis de Turnbull et al⁵⁵. Hubo una reducción significativa de ECV total (HR 0,91; IC 95%: 0,84-0,99) y un incremento no significativo de la mortalidad cardiovascular (HR 1,1; IC 95%: 0,84-1,42). Los resultados del metaanálisis de Turnbull⁵⁵, se pueden ver de forma más pormenorizada en las figuras 7 y 8.

Tabla 12. Características de los ensayos clínicos que evalúan la utilidad del control intensivo para prevenir ECV.

	UKPDS		ACCORD		ADVANCE		VADT	
Año del ensayo clínico	1998		2008		2008		2008	
Número de sujetos incluidos	3.687		10.251		11.140		1.791	
Duración del ensayo clínico (años)	5		3,5		5		5,6	
Edad (años)	54		62		66		60	
Tiempo evolución de la DM (años)	Reciente diagnóstico		10		8		11,5	
Enfermedad microvascular previa (%)	1,9		17,4		10,4		14,1	
Enfermedad macrovascular previa (%)	2		35,2		32,2		40,4	
HbA1c (%)	Int	Conv	Int	Conv	Int	Conv	Int	Conv
	7	7,9	6,4	7,5	6,3	7	6,9	8,5
Hipoglucemias graves (%)	Int	Conv	Int	Conv	Int	Conv	Int	Conv
	7,1	2	10,5	3,5	2,7	1,5	21,2	9,9

Int: brazo del ensayo clínico intensivo; Conv: brazo del ensayo clínico convencional

Figura 7. Efectos del control glucémico (más intensivo vs menos intensivo) sobre los eventos cardiovasculares⁵⁵.

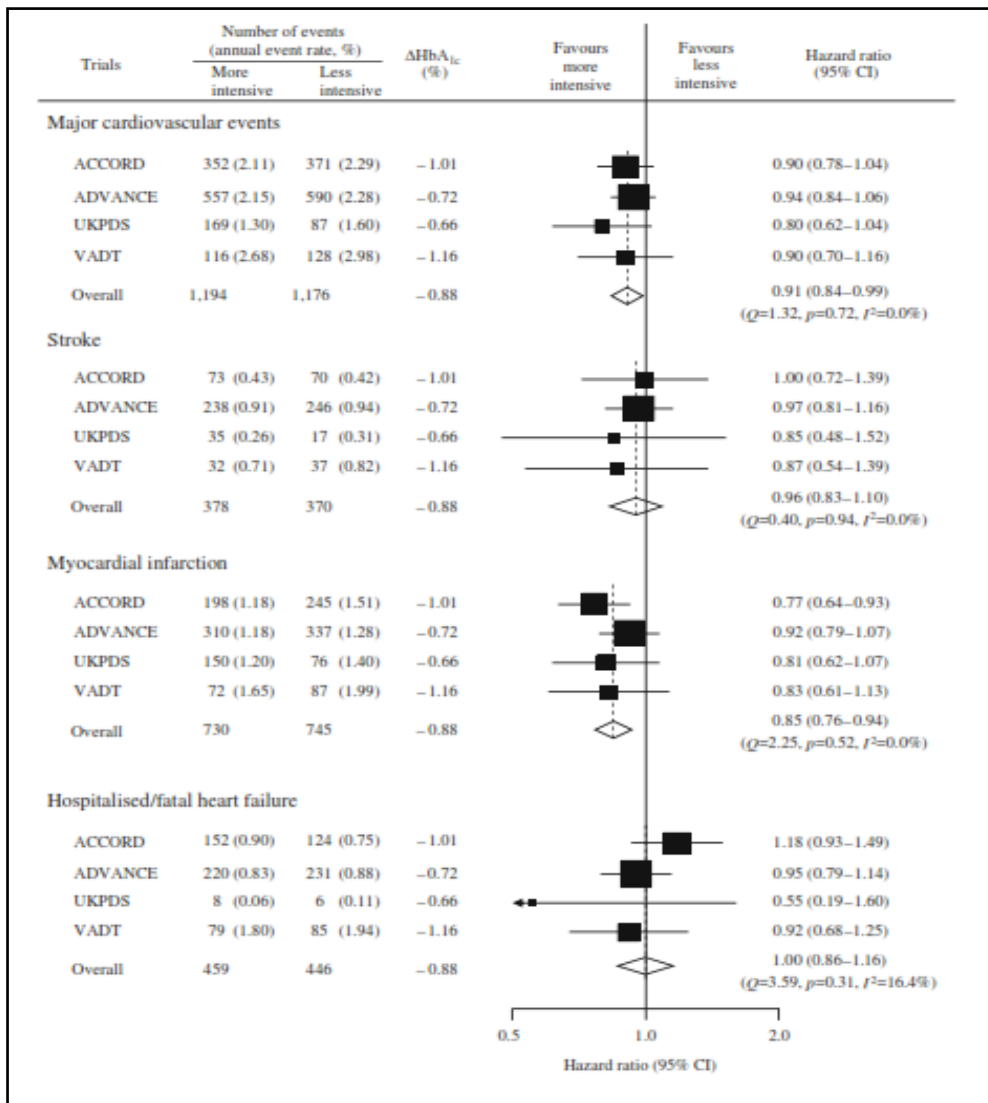
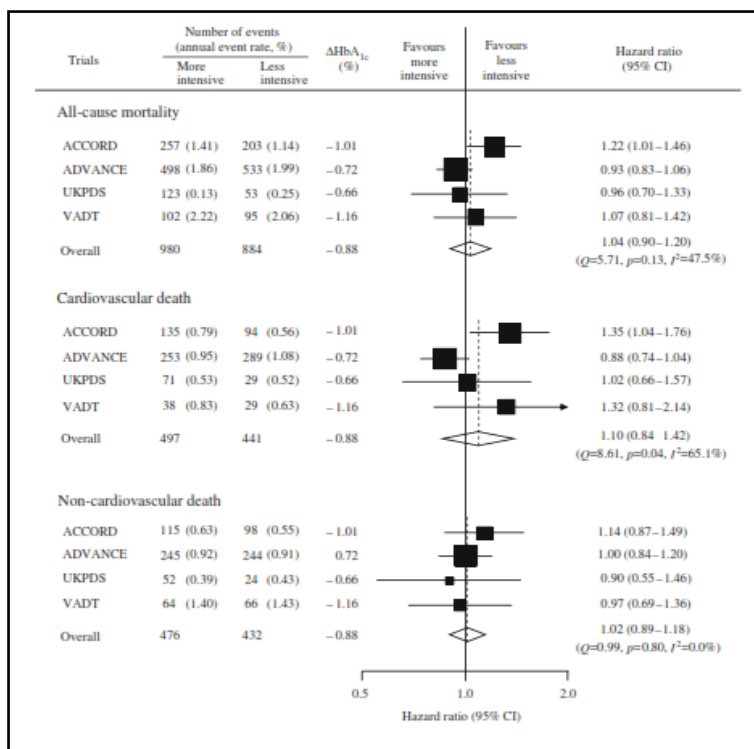


Figura 8. Efectos del control glucémico (más intensivo vs menos intensivo) sobre la mortalidad total y mortalidad cardiovascular⁵⁵.



Aunque no se ha encontrado una justificación definitiva para el incremento de mortalidad hallada en ACCORD en los sujetos aleatorizados en control intensivo de la glucemia, un factor importante puede ser la inducción de hipoglucemias. La frecuencia de hipoglucemia grave fue mayor en personas de edad avanzada, con complicaciones microvasculares y con largo tiempo de evolución de la DMT2. En análisis multivariante, la presencia de hipoglucemia grave incrementó el riesgo de ECV (HR 3,5; IC 95%: 2,4-5,2) y de mortalidad total (HR 3,3; IC 95%: 2,3-4,6). La contribución de la hipoglucemia grave al desencadenamiento de eventos vasculares podría estar mediada por la liberación de catecolaminas, con alargamiento del intervalo QT y generación de arritmias ventriculares y muerte súbita, y por la producción de citocinas inflamatorias. Aunque no hay prueba definitiva para tener la certeza de si la hipoglucemia es realmente un factor causal o un marcador de pacientes frágiles con mayor riesgo de mortalidad, un metaanálisis con evaluación de la posibilidad de sesgos llegó a la conclusión de que la hipoglucemia grave duplicaba el riesgo de ECV (HR 2,05; IC 95%:

1,74-2,42) y de que la asociación observada difícilmente podía justificarse plenamente por confusión por las comorbilidades asociadas⁵⁶.

1.4.1.3. COMPLICACIONES MIXTAS:

Según el grupo de trabajo de Pie Diabético de la IDF, se considera pie diabético a la presencia de infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie, motivado por la presencia de neuropatía y/o EAP.

Las principales consecuencias de esta complicación son las úlceras y las amputaciones, que provocan un enorme impacto a nivel social y económico por la elevada morbilidad y mortalidad que asocian⁵⁷. Se estima que uno de cada seis pacientes con DM padecerá una úlcera en el pie a lo largo de la vida, y que en el mundo, cada 30 segundos es amputada una extremidad inferior por este motivo. En 2007, se calculó que un tercio de los costes de la DM estaban relacionados con úlceras del pie. En comparación con las personas con DM sin úlceras del pie, el coste de la atención para las personas con DM y las úlceras en los pies es 5,4 veces mayor en el año del primer episodio y 2,6 veces mayor en el año del segundo episodio⁵⁸.

La mayoría de las amputaciones son precedidas por una úlcera en el pie. Las úlceras requerirán una amputación en el 14-20% de las ocasiones.

Las lesiones del pie diabético suelen ser el resultado de la coexistencia de dos o más factores de riesgo. En la mayoría de los pacientes la neuropatía (con afectación sensitiva, motora y autonómica) tiene un papel principal. La pérdida de la sensibilidad dolorosa, las deformidades en el pie, la limitación de la movilidad de las articulaciones presente con frecuencia en los pacientes con DMT2 y la alteración en la sudoración que conduce a la formación de grietas y erosiones en el pie, producen una alteración de la biomecánica del pie que aumenta las presiones plantares. Esto favorece la formación de callosidades, que junto con un pie insensible y un mínimo traumatismo, puede acabar produciendo una úlcera. Por otro lado, la EAP produce en mayor o menor medida una reducción del flujo sanguíneo del pie.

Según el grado de responsabilidad etiopatogénica en la lesión del pie diabético, hablamos de úlcera neuropática, isquémica o neuroisquémica, con una prevalencia de 35%, 15% y 50% respectivamente. Sin embargo, en la práctica clínica, las lesiones isquémicas puras son inexistentes en un paciente con pie diabético dado que la mayoría de los pacientes con DM2 con una enfermedad arterial avanzada que produzca una isquemia suficiente para necrosar parte de un pie, difícilmente no va a tener algún grado de neuropatía asociada.

La infección no suele ser la causa directa de la úlcera, pero sí que puede complicar una úlcera, aumentando de forma considerable el riesgo de sufrir amputación, suponiendo la causa inmediata de amputación en un 25-50% de los casos.

Existen 5 pilares básicos para la prevención del pie diabético que se recogen en la tabla 13. No obstante, al igual que otras complicaciones relacionadas con la DM, la mejor estrategia para prevenir el pie diabético es un control glucémico adecuado. Mediante el control intensivo de la glucemia (HbA1c <7%) se puede conseguir una reducción del 35% del riesgo de amputación respecto a un control glucémico menos intensivo⁵⁹.

Tabla 13. Pilares básicos en la prevención del pie diabético.

Exploración regular de los pies
Identificación de los pies de riesgo
Educación del paciente, familiar y personal sanitario
Calzado apropiado
Tratamiento de la patología no ulcerosa del pie

1.4.2. Mortalidad de la diabetes mellitus

La esperanza de vida en los pacientes con DM se ve notablemente disminuida y se estima que pueden vivir entre 6-10 años menos que las personas sin DM. Las ECV son las responsables de hasta el 60% de las muertes prematuras. La mortalidad por EC es 2 y 5 veces superior en los varones y mujeres con DM respectivamente, en comparación con la población no diabética. Los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad

entre los sujetos con DM son la edad de comienzo de la enfermedad, el mal control metabólico, la duración de la DM y la asociación de FRCV como tabaquismo, HTA, dislipemia o sedentarismo⁶⁰.

Las enfermedades no vasculares también juegan un papel en la mortalidad prematura de las personas con DM, de manera que un 40% de los años perdidos de vida pueden ser achacados a enfermedades no vasculares. Lo que no está claro es si esta asociación se debe directamente a la hiperglucemia o está relacionada con otros factores que se presentan concomitantemente, como son la insulinoresistencia, la hiperinsulinemia o la obesidad, o la combinación de varios⁶⁰.

Por otro lado, estudios del riesgo de mortalidad en personas con DM no conocida ponen de manifiesto que éste es similar al riesgo de los sujetos con DM diagnosticados y que son conocidos, siendo el riesgo unas 2,5 veces superior a los individuos con valores normales de glucemia⁶¹.

Según la IDF²⁹, se calcula que, aproximadamente 4 millones de personas de entre 20 y 79 años han muerto en el año 2017 por la DM, lo que equivale a un fallecimiento cada ocho segundos. La DM ha sido responsable del 10,7% de la mortalidad mundial por cualquier causa en personas de este grupo de edad. Esta cifra supera la suma de fallecimientos por las principales enfermedades infecciosas^{62,63}. Alrededor del 46,1% de las muertes por DM en el grupo de 20 a 79 años han afectado a personas menores de 60 años²⁹.

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, la DM fue la causa del 2,6% del total de fallecimientos ocurridos en 2008 (10.153 defunciones), que supuso una tasa de mortalidad de 22,3/100.000 habitantes⁶⁴. La DM ocupaba el séptimo lugar entre las quince principales causas de muerte en España, siendo estas quince causas las responsables del 76% de las defunciones totales en nuestro país en el año 2014⁶⁵. Estos datos se pueden ver de forma más pormenorizada en la tabla 14.

La información sobre el impacto de la DM en la mortalidad presenta ciertas limitaciones debido a que es una causa importante de comorbilidad y por lo tanto, las tasas obtenidas utilizando únicamente la causa básica están subestimadas. La tasa de

mortalidad por DM ajustada por edad por 100.000 habitantes en España en el año 2008 fue de 12,3, mayor en los hombres (13,5) que en mujeres (11,1). Estas cifras continúan la tendencia descendente en mortalidad por esta causa en España desde 1990⁶⁴. En la figura 9 se puede ver la tasa de mortalidad por DM ajustada por edad (por 100.000 habitantes) en España (1990-2008).

En la distribución territorial el rango es amplio, entre 5,4 y 6,5/100.000 en la Comunidad de Madrid y entre 32,8 y 38,8 en Canarias para mujeres y hombres respectivamente. Madrid, con una mortalidad un 50 % menor que la del conjunto de España, y La Rioja, Galicia, Navarra, País Vasco, Castilla y León y Murcia, con una mortalidad entre un 10 y un 30 % inferior a la del conjunto del Estado, fueron las Comunidades Autónomas con menor mortalidad por DM en 2008⁶⁴. No existen estudios que clarifiquen el motivo de estas diferencias.

Figura 9. Tasa de mortalidad por DM ajustada por edad (por 100.000 habitantes). España 1990-2008⁶⁴.

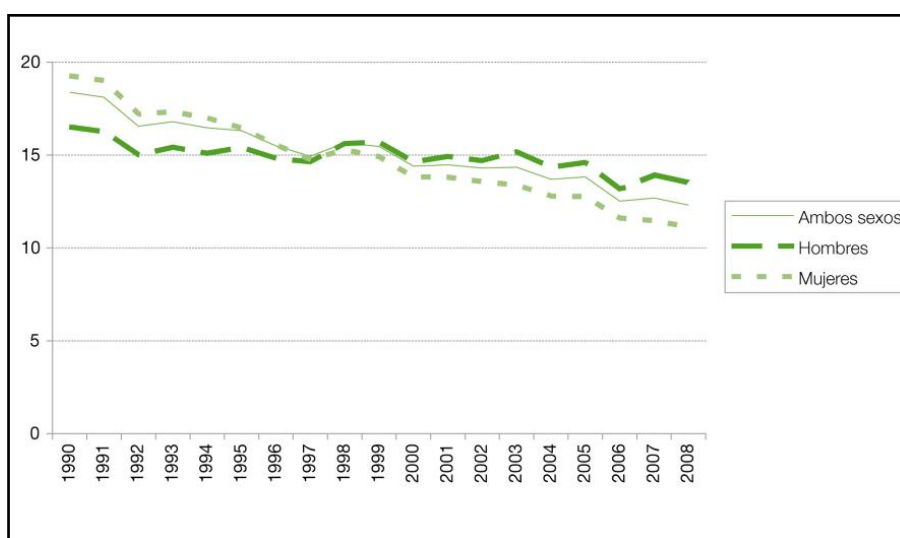


Tabla 14. Principales causas de muerte en España en el año 2014. Razón entre la tasa de mortalidad ajustada por edad en 2014 y en 2001⁶⁵.

Causa de muerte (basada en la Clasificación internacional de Enfermedades)	Razón entre la tasas de mortalidad	
	2014	2001
Cáncer	2,06	2,29
Enfermedades del corazón	1,65	1,6
Enfermedades cerebrovasculares	1,28	1,23
Enfermedades de las vías respiratorias inferiores	4,51	4,9
Enfermedad de Alzheimer	0,73	0,84
Accidentes no intencionados	2,44	3,33
DM	1,19	1,09
Neumonía en influenza	1,88	2,14
Nefritis, nefrosis y síndrome nefrótico	1,53	1,59
Enfermedad hipertensiva	1,04	1
Enfermedad crónica de hígado y cirrosis	3,57	3,39
Suicidio	3,1	3,58
Enfermedad de Parkinson	1,75	1,68
Septicemia	1,38	1,4
Enfermedad vascular intestinal	1,23	1,37

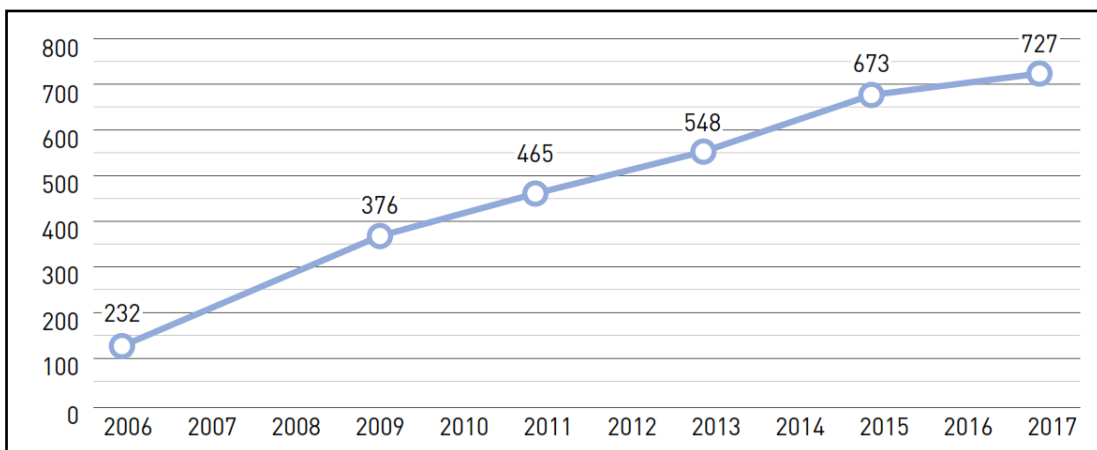
1.4.3. Impacto económico

Una de las características más relevantes de la DM es la aparición de complicaciones crónicas, que son la principal causa de la morbimortalidad y que producen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y además, ocasionan un gran coste individual y social. La DM se ha convertido en un problema de gran envergadura para

los sistemas sanitarios debido al alto consumo de recursos y la carga económica que origina.

En 2017, la IDF ha calculado que el gasto sanitario total en DM alcanzó los 727.000 millones de dólares americanos dentro del grupo de edad de 20 a 79 años, lo cual representa un aumento del 8% en comparación con los cálculos de 2015. Si se amplía la edad de los sujetos con DM de 18 a 99 años, los costes ascienden a 850.000 millones de dólares americanos²⁹. Además, se espera que la carga económica derivada de la DM continúe creciendo. Se proyecta que el gasto sanitario alcanzará los 776.000 millones de dólares americanos en 2045 en sujetos con DM entre 20-79 años, lo que representa un crecimiento del 7%. Cuando se amplía el grupo de edad de 18 a 99 años, se espera que el gasto total alcance los 958.000 millones de dólares americano²⁹. En la figura 10 se puede ver el incremento que ha experimentado el gasto sanitario en DM a nivel mundial en la última década, pasando de 232 miles de millones de dólares americanos en el año 2006 hasta los 727.000 millones de dólares americanos en la actualidad.

Figura 10. Gasto sanitario mundial en DM en personas entre 20-79 años²⁹.



Expresado en miles de millones de dólares americanos

El coste atribuible a la DM incluye los gastos directos derivados de los tratamientos para el control metabólico de la enfermedad y la atención de sus complicaciones tanto agudas (fundamentalmente la hipoglucemia) como crónicas. Sin embargo, también se tienen que tener en cuenta los costes indirectos tales como pérdida de horas

laborales, prestaciones por incapacidad temporal o jubilaciones prematuras, todas ellas relacionadas con pérdida de producción de bienes y servicios⁶⁶.

El estudio *Cost of Diabetes in Europe-type 2 (CODE-2)*, realizado en Europa entre 1998-1999, sitúa el coste directo total del manejo integral de los pacientes con DMT2 cerca de los 43 billones de euros/año, representando aproximadamente el 5% del gasto total sanitario en Europa en 1999⁶⁷. Los principales trabajos publicados en España que estiman el coste directo de la DM han dado lugar a resultados muy dispares, oscilando este coste entre 841 y 5.523 millones de euros⁶⁸⁻⁷². Según el estudio *Spain Estimated Cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes (SECCAID)* publicado en el año 2013, el coste de la DM para el Sistema Nacional de Salud, ascendió a 5.809 millones de euros. Esta cantidad equivaldría al 8,2% del gasto sanitario total para el Sistema Nacional de Salud y el coste anual por paciente sería de 1.770 euros⁷³.

En líneas generales, los estudios de costes de la DMT2 indican que las complicaciones son el principal responsable de los costes directos de esta patología, siendo las hospitalizaciones el principal componente del coste directo de la DMT2^{71, 74, 75}. La presencia de complicaciones microvasculares incrementa los costes directos en un 70%, mientras que las complicaciones macrovasculares o la presencia de ambas multiplican por 2,1 y por 3,5 dicho coste, explicado por el aumento del coste asociado a las hospitalizaciones⁷⁵. Así, las complicaciones micro y macrovasculares amplían el coste de las hospitalizaciones en un 100 y un 200% respectivamente, pudiendo ascender hasta en un 450% cuando el paciente presenta ambas complicaciones⁷⁵. La falta de adherencia al tratamiento hipoglucemiante aumenta también el riesgo de hospitalización en pacientes con DMT2⁷⁶.

El estudio INSTIGATE pone de manifiesto que la instauración del tratamiento con insulina conlleva un cambio en los componentes explicativos de los costes asociados a la DMT2⁷⁷. Así, en Europa, en los 6 meses posteriores al inicio de la terapia insulínica la proporción de coste total relacionado con los antidiabéticos orales (ADO) y las hospitalizaciones disminuye, incrementando la proporción de coste asociada al control glucémico, posiblemente a consecuencia del aumento de las consultas sanitarias observada en este periodo⁷⁷. Sin embargo, en España, una vez instaurada la

insulinoterapia se incrementan los costes asociados a las hospitalizaciones, principalmente como resultado del incremento de las hipo e hiperglucemias relacionadas con la falta de adherencia al tratamiento y a las comorbilidades⁷⁸.

Las hipoglucemias son otro factor principal que influye en el coste de la DM. El estudio realizado por Hammer et al⁷⁹ en 3 países europeos estima que en España los costes del tratamiento de la hipoglucemia varían en función del ámbito donde se trate el episodio; así, los costes directos de un episodio de hipoglucemia son de 58, 419 o 1.548 euros si la hipoglucemia es tratada por un familiar o amigo, por un profesional sanitario de atención primaria (AP) o si precisan atención hospitalaria respectivamente.

1.5. OBJETIVOS DE CONTROL EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La acción de los FRCV es sumatoria, por lo que se debe de actuar de forma simultánea en todos ellos. En cuanto a la importancia relativa del control de cada FRCV sobre la reducción del riesgo, es probable que las intervenciones más eficaces en términos absolutos sean el tratamiento de la dislipemia y de la HTA, seguidos del control glucémico y del tratamiento con ácido acetilsalicílico⁸⁰.

1.5.1. Objetivos de control glucémico

Se deben de considerar numerosos aspectos cuando se establecen objetivos de control glucémico y se debe de realizar un abordaje individualizado en función de las características de los pacientes y de las comorbilidades asociadas.

La ADA recomienda que un objetivo de control glucémico razonable para la mayoría de adultos (salvo durante el embarazo) es una HbA1c < 7%⁵ (nivel de recomendación A). No obstante, el control debe de ser más estricto para ciertos pacientes seleccionados (HbA1c < 6,5%) si este objetivo de control glucémico se puede conseguir sin un aumento significativo de las hipoglucemias y sin aumento de los efectos adversos secundarios al tratamiento hipoglucemiante. Entre el grupo de pacientes propuesto para este objetivo terapéutico están aquellos con una duración corta de la DMT2, larga expectativa de vida y ausencia de ECV asociada (nivel de recomendación C)⁵. No obstante, la ADA también recomienda que objetivos menos estrictos de HbA1c (< 8%) puede ser aconsejables en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas o para aquellos con DM de muy larga duración en los que el objetivo sea difícil de conseguir a pesar de la realización de una adecuada educación para el autocontrol

de la DM y dosis eficaces de múltiples fármacos hipoglucemiantes, incluida la insulina (nivel de recomendación B)⁵.

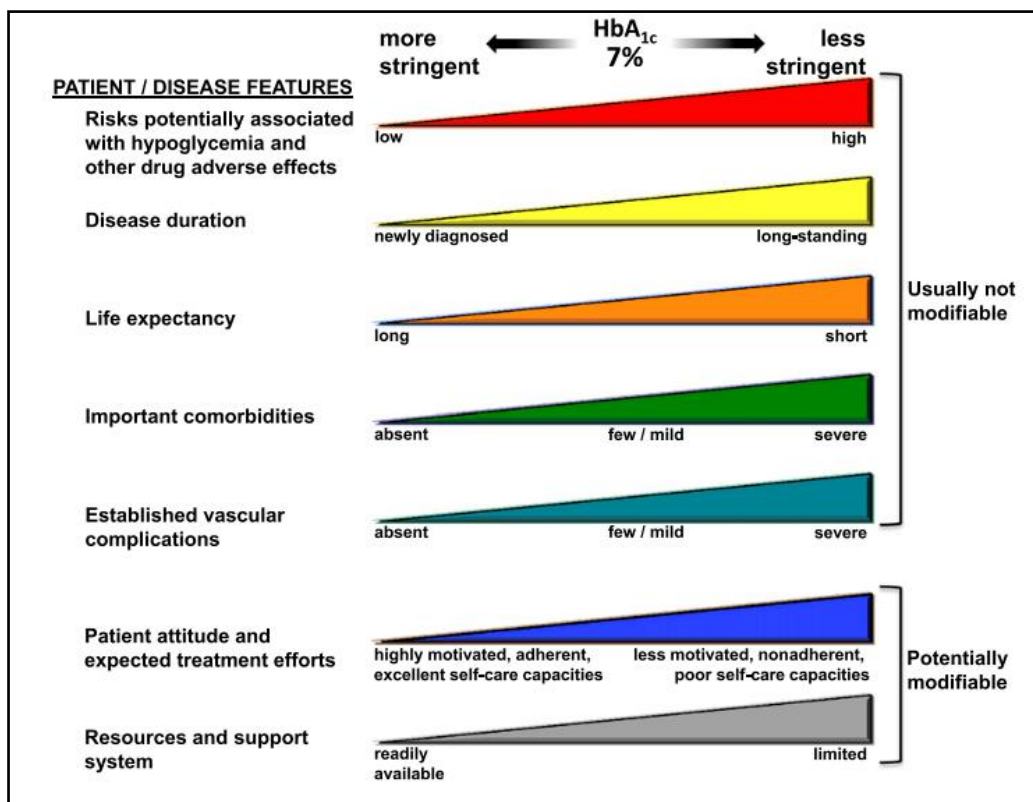
En la figura 11 se describen las características de los pacientes a tener en cuenta a la hora de fijar objetivos terapéuticos en cuanto al control glucémico en los pacientes con DMT2⁸¹.

La ADA recomienda la determinación de HbA1c al menos 2 veces al año en los pacientes que han alcanzado los objetivos del tratamiento y cuyo control de glucemia es estable y la determinación de HbA1c de forma trimestral en los pacientes en los que no se alcanzan los objetivos terapéuticos de control glucémico o en aquellos pacientes en los que se cambia el tratamiento (nivel de recomendación E)⁵.

También la ADA recomienda que los niveles de glucemia para la mayoría de adultos (excepto en embarazadas) sean aquellos que se correlacionan con una HbA1c < 7%: glucosa preprandial entre 80-130 mg/dl y glucosa postprandial < 180 mg/dl⁵.

La *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology* (AACE/ACE) propone como objetivo óptimo una HbA1c ≤ 6,5%, aunque recomienda que los objetivos de control glucémico sean individualizados en función de las características de los pacientes como DMT2 tales como la edad, expectativa de vida, comorbilidades asociadas, duración de la DM, riesgo de hipoglucemia, motivación del paciente y adherencia al tratamiento⁸². Según la AACE/ACE los objetivos de control glucémico incluyen tanto la glucosa preprandial como la postprandial⁸². Por último, para la AACE/ACE es prioritario disminuir el riesgo de hipoglucemias tanto leves como moderadas y graves para mejorar la adherencia a los tratamientos antidiabéticos, la seguridad de los pacientes con DMT2 y disminuir el coste asociado a esta patología⁸².

Figura 11. Características a tener en cuenta a la hora de fijar objetivos terapéuticos de control glucémico en pacientes con DMT2⁸¹.

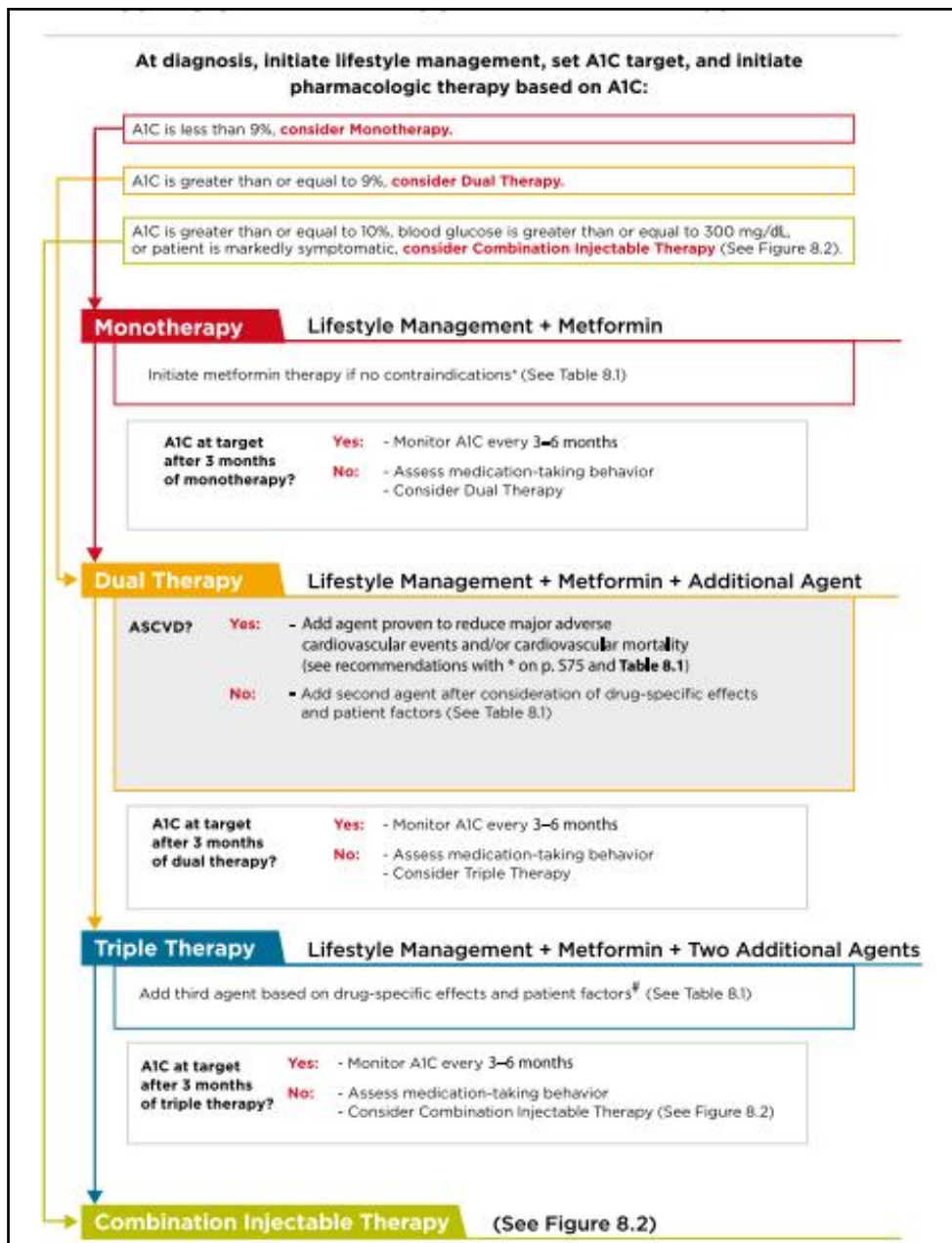


Para alcanzar los objetivos de control glucémico, tanto la ADA como la AACE/ACE proponen un algoritmo de selección de fármacos hipoglucemiantes. Ambas sociedades proponen inicio de tratamiento con cambios en el estilo de vida y metformina y en caso de no conseguir objetivos terapéuticos ir añadiendo ADO y/o insulina. No existe un acuerdo entre ambas sociedades sobre el momento de plantear tratamiento con doble terapia al inicio del tratamiento. Según la ADA, este abordaje terapéutico se debe plantear a partir de cifras de HbA_{1c} $\geq 9\%$ ⁸³ mientras que la AACE/ACE propone este abordaje a partir de HbA_{1c} $\geq 7,5\%$.

La ADA, en el año 2017 no priorizaba la utilización de uno u otro fármaco. No obstante, en los *Standards of Medical Care in Diabetes* del año 2018, sí que hace referencia a la selección del tipo de ADO en función de sus características y de las características del paciente. La AACE/ACE prioriza la utilización de ADO que no producen hipoglucemias y

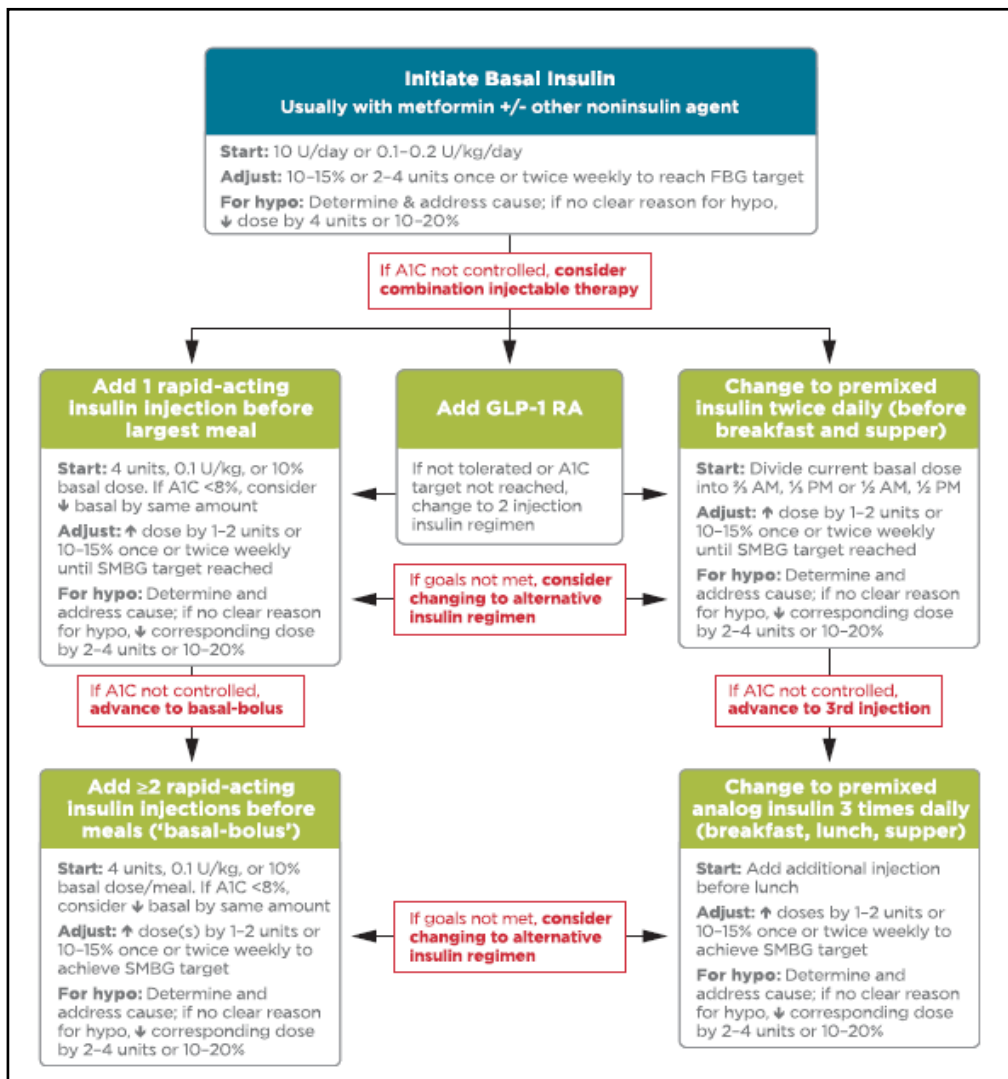
además se asocian con una pérdida de peso [agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (α -RGLP1) e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2)], poniendo en el último escalón terapéutico aquellos ADO que por el contrario se asocian con hipoglucemias y ganancia de peso [sulfonilureas (SFU) y glinidas].

Figura 12. Algoritmo de la ADA (2018) de selección de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DMT2⁸³.



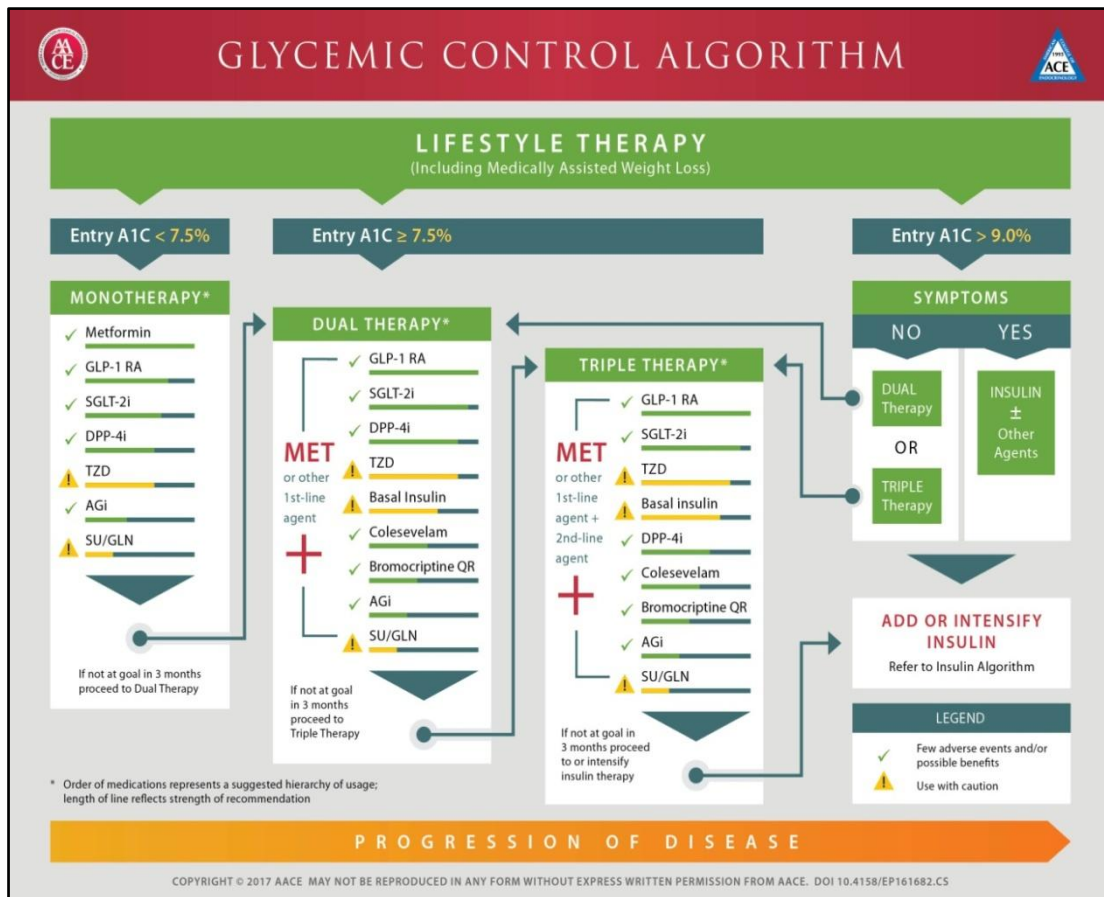
ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Figura 13. Tratamiento inyectable para la DMT2 según la ADA (2017)⁸³.



FBP: glucosa plasmática en ayunas; hypo: hipoglucemias; GLP-1 RA: agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón; SMBG: automonitorización de niveles de glucosa

Figura 14. Algoritmo de la AACE/ACE de selección de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DMT2 (2017)⁸².



GLP-1 RA: agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón; SGLT-2-i: inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2; DPP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; TZD: tiazolidindionas; AGi: inhibidores de la alfa glucosidasa; SU: sulfonilureas; GLN: glinidas.

1.5.2. Objetivos de control lipídico

La contribución de la dislipidemia al desarrollo de ECV está claramente establecido. Un metaanálisis del grupo *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration*, en el que se incluyeron 26 ensayos clínicos y 170.000 participantes, demostró que el tratamiento con estatinas frente a placebo reducía el riesgo de ECV total (HR 0,78; IC 95%: 0,76-0,81), consiguiéndose una reducción del riesgo de ECV de un 21% (IC 95%: 19-23) por cada 38 mg/dl de descenso de cLDL. Una reducción de riesgo del 12% ya se manifestaba en el primer año de tratamiento. El análisis de subgrupos demostró que lo mismo ocurría en los pacientes con DM: por cada 38 mg/dl de descenso de cLDL, la reducción del riesgo era del 20% (IC 95%: 14-26) en pacientes con DM⁸⁴.

La ADA recomienda modificar el estilo de vida y optimizar el control glucémico en pacientes con niveles altos de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) o cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)⁵. No obstante, el objetivo lipídico primario en los pacientes con DM² es el cLDL. En la tabla 15 se especifican las recomendaciones de la ADA del año 2018 para comenzar tratamiento con fármacos hipolipemiantes en los pacientes con DM⁸³. Las estatinas de intensidad moderada son según la ADA la Atorvastatina 10-20 mg, Rosuvastatina 5-10 mg, Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 40-80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina 80 mg y Pitavastatina 2-4 mg mientras que las estatinas de intensidad alta son la Atorvastatina 40-80 mg y la Rosuvastatina 20-40 mg.

Tabla 15. Recomendaciones para el tratamiento con estatinas y tratamiento combinado en pacientes con DM según la ADA (2018)⁸³.

Edad	Factores de riesgo	Intensidad de estatina recomendada ^a
< 40 años	Sin ECV	Ninguna ^b
	Con ECV	Alta ^c
≥40 años	Sin ECV	Moderada
	ECV	Alta ^c

^aAdemás del tratamiento para modificar estilo de vida; ^bEn presencia de factores de riesgo de ECV considerar una estatina de potencia moderada; ^cEn caso de cLDL ≥ 70 mg/dl a pesar de tratamiento con la dosis de estatina máxima tolerada, valorar añadir al tratamiento algún otro tipo de terapia hipolipemiente.

La AACE/ACE por su parte clasifica a los pacientes con DM en función del riesgo y propone unos objetivos terapéuticos en función del riesgo. En la tabla 16 se especifican los objetivos de control lipídico para la AACE/ACE.

Tabla 16. Objetivos lipídicos según la AACE/ACE en pacientes con DMT2⁸².

Categoría de riesgo	Factores de riesgo ^a /riesgo a 10 años ^b	Objetivos terapéuticos		
		cLDL (mg/dl)	Colesterol no HDL	Apo B
Riesgo extremo	- ECV progresiva incluyendo episodio de angina inestable después de alcanzar cLDL < 70 mg/dl - ECV establecida y ERC (estadio 3-4), hipercolesterolemia familiar heterocigota o DMT2 - Historia de ECV a edad temprana (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres)	< 55	< 80	< 70
Riesgo muy alto	- Hospitalización reciente por síndrome coronario agudo, EAP o accidente cerebrovascular - ERC o DMT2 + 1 o más factores de riesgo - Hipercolesterolemia familiar heterocigota	< 70	< 100	< 80
Riesgo alto	≥ 2 factores de riesgo y riesgo a 10 años > 10%	< 100	< 130	< 90
Riesgo moderado	≥ 2 factores de riesgo y riesgo a 10 años < 10%	< 100	< 130	< 90
Riesgo bajo	≤ 1 factor de riesgo	< 130	< 160	-
^a Factores de riesgo: HTA, tabaquismo, síndrome de ovario poliquístico, historia familiar de enfermedad coronaria (EC) (evento en varones < 55 años y en mujeres < 65 años), ERC (estadios 3-4), niveles bajos de cHDL (< 40 mg/dl), evidencia de calcificaciones coronarias y edad ≥ 45 años en varones y ≥ 55 años en mujeres ^b Se emplea la escala de riesgo de Framingham para calcular el riesgo a 10 años ⁸⁵				

1.5.3. Objetivos de control tensional

La HTA es frecuente en los pacientes con DM. La prevalencia de HTA depende del tipo y la duración de la DM, la edad, el sexo, la raza, la presencia o no de obesidad y de enfermedad renal y el grado de control glucémico, y oscila entre el 40 y el 60%; cuando se diagnostica la DMT2, el 39% de los sujetos ya es hipertenso⁸⁷. En este grupo de pacientes un control riguroso de la PA puede ser tan beneficioso o más que el control glucémico estricto³⁴.

La HTA es un factor de riesgo bien definido de aparición de eventos vasculares. En un metanálisis en el que se incluyeron 147 ensayos clínicos y 464.000 pacientes, la conclusión principal fue que para un descenso de PAS de 10 mmHg y de PA diastólica (PAD) de 5 mmHg, hubo reducción significativa de la EC (HR 0,78; IC 95%: 0,73-0,83) y de accidente cerebrovascular (HR 0,59; IC 95%: 0,52-0,67), con un efecto pleno del tratamiento ya desde el primer año⁸⁸.

En la tabla 17 se describen las características de los principales ensayos de intervención de la HTA en pacientes con DM: *Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial*⁸⁹, ACCORD⁹⁰, ADVANCE⁹¹ y UKPDS⁹².

La ADA recomienda con un nivel de evidencia A un objetivo de PAS < 140 mmHg y de PAD < 90 mmHg para la mayoría de pacientes. Objetivos más agresivos (PA < 130/80 mmHg) pueden estar indicados en algunos pacientes con ECV siempre que este objetivo pueda alcanzarse sin efectos secundarios asociados al tratamiento antihipertensivo (nivel de evidencia C)⁵.

La AACE/ACE también propone alcanzar objetivos individualizados de PA pero considera que un objetivo de PA < 130/80 mmHg es el más adecuado para la mayoría de pacientes⁸².

La mayoría de pacientes con DMT2 precisan tratamiento para alcanzar los objetivos de PA. La selección de los fármacos antihipertensivos está basada en determinados

factores como la presencia de ND, ECV, insuficiencia cardíaca, antecedentes de IAM, posibles efectos secundarios y coste asociado. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II son los fármacos antihipertensivos de elección en pacientes con DMT2 puesto que pueden enlentecer la progresión de la ND y la RD⁹³.

Tabla 17. Principales ensayos de tratamiento de la HTA en pacientes con DM.

	HOT-DM		UKPDS		ADVANCE		ACCORD	
Nº pacientes	1.501		1.148		11.140		4.733	
Duración ensayo (años)	3,8		8,4		4,3		4,7	
Intervención aleatorizada	PAD ≤ 80 mmHg frente a ≤ 85 mmHg frente a ≤ 90 mmHg		PA < 150/85 mmHg frente a < 180/105		Perindopril-Indapamida frente a placebo		PAS < 120 mmHg frente a PAS < 140 mmHg	
Aleatorización								
Resultados	PAD ≤ 80	PAD ≤ 90	Int	Conv	Tto	Plac	Int	Conv
PA intraensayo	140/81	144/85	144/82	154/87	136/73	140/73	119/65	133/70
TI/1000 IAM	8,1	9,7	18,6	23,5	11,1	12,3	11,3	12,8
HR IAM	0,83 (0,42-1,66)		0,79 (0,59-1,07)		0,89 (0,76-1,04)		0,87 (0,68-1,1)	
TI/1000 ACV	6,4	9,1	6,5	11,6	9	9	3,2	5,3
HR ACV	0,7 (0,33-1,47)		0,56 (0,35-0,89)		0,98 (0,81-1,18)		0,59 (0,39-0,89)	
TI/1000 ECV	16,4	26,2	-	-	20	21,6	18,7	20,9
HR ECV	0,62 (0,39-0,98)		-		0,92 (0,81-1,06)		0,88 (0,73-1,06)	

Int: intensive; Conv: convencional; Tto: tratamiento; Plac: placebo; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; TI: tasa de incidencia

1.5.4. Cambios en el estilo de vida: tabaco y pérdida de peso

Se debe informar a todos los pacientes con DM del perjuicio que ocasiona el tabaco. Para los pacientes fumadores es prioritario intentar abandonar este hábito⁵, añadiendo si es necesario tratamiento farmacológico. Aunque al dejar de fumar es previsible que se produzca una ganancia de peso, el beneficio de la suspensión del tabaco supera ampliamente al perjuicio del aumento de peso desde el punto de vista de riesgo cardiovascular.

Según la ADA, se debe de prescribir dieta y actividad física para conseguir una pérdida de peso > 5% en todos los pacientes con DMT2 que asocien sobrepeso y obesidad (nivel de evidencia A)⁵, puesto que los efectos beneficios se observan ya con una pérdida de peso del 5%, pero lo óptimo es un descenso en el peso mantenido en el tiempo $\geq 7\%$. En caso de no conseguir objetivos terapéuticos en cuanto a la pérdida de peso, la ADA recomienda con un nivel de evidencia A el uso de fármacos para la obesidad en pacientes seleccionados con DMT2 e $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$. Así mismo, la ADA recomienda con un nivel de evidencia A la cirugía metabólica para tratar la DMT2 en pacientes candidatos quirúrgicos adecuados con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ independientemente del nivel de control de la glucemia y en adultos con IMC entre $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ cuando la hiperglucemia no está bien controlada pese a las intervenciones en los hábitos de vida y al tratamiento médico óptimo⁵. La misma recomendación hace para los pacientes con DMT2 e IMC entre $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ pero con un nivel de evidencia B.

Por otro lado, tanto la ADA como la AAEC/ACE afirman que siempre que sea posible, se deben seleccionar ADO que tengan o bien un efecto neutro en el peso o bien produzcan una pérdida de peso^{5,82}.

Los objetivos de control glucémico, lipídico y tensional así como los de pérdida de peso en aquellos pacientes que asocien sobrepeso y obesidad deben ser los mismos independientemente del escenario clínico en el que se realice el seguimiento de los pacientes con DMT2. No obstante, muchas veces son difíciles de alcanzar tanto en el

ámbito de la AP como en el de atención especializada (AE), debido también a que los pacientes que realizan seguimiento en AE ,en general, son más complejos, con más años de evolución de la DMT2 y más FRCV asociados así como complicaciones microvasculares y macrovasculares.

2. Justificación

La DM constituye un importante problema de salud pública y presenta una gran repercusión sanitaria y social debido a las complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas asociadas y a la alta mortalidad cardiovascular que comporta. Es una patología con un importante impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen y además, el tratamiento de esta patología y de sus complicaciones supone un gran impacto económico en el sistema sanitario español.

Existen evidencias de la importancia que tiene el control metabólico en la aparición y progresión de las complicaciones relacionadas con la DM. Sin embargo, alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico supone un reto en la práctica clínica habitual, y además, esta dificultad no sólo se refleja en lo referente al control glucémico, sino también en el abordaje del resto de los factores de riesgo asociados. La hipoglucemia y la ganancia de peso son las dos barreras fundamentales para alcanzar un control glucémico óptimo en los pacientes con DMT2.

Existen un gran número de trabajos nacionales e internacionales que evalúan el grado de control metabólico de los pacientes con DM seguidos tanto en AP como en AE en consultas de endocrinología. Sin embargo, es fundamental conocer la situación dentro del entorno en el que se trabaja, y el grado de control metabólico en los pacientes con DMT2 atendidos en nuestro medio no había sido analizado de forma previa. Este es el punto de partida de este trabajo realizado en práctica clínica habitual y que forma parte de un proyecto llevado a cabo por la Sección de Endocrinología y Nutrición y el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitaria de Guadalajara, que se inició en el año 2013 y que sigue vigente en el momento actual.

Este estudio puede aportar información útil para analizar los motivos de derivación de los pacientes con DMT2 a las consultas de endocrinología, las distintas estrategias de intervención así como conocer el efecto que tienen estas intervenciones sobre el control metabólico de los pacientes. De esta manera, sería posible establecer protocolos de actuación en el manejo de los pacientes con DMT2 que fueran aplicables en nuestra área sanitaria dentro del ámbito de la AP y la AE para evitar, en la medida de lo posible, la inercia terapéutica presente en el manejo de estos sujetos.

3. Hipótesis

El seguimiento de una cohorte de pacientes con DMT2 en una consulta de endocrinología, en la que se realiza una intervención sobre el control glucémico y el resto de FRCV, produce una mejoría del grado de control metabólico (glucémico, lipídico y tensional).

4. Objetivos

- 1.- Conocer las características clínicas de los pacientes con DMT2 que son remitidos, bien desde AP o bien desde otras especialidades, a una consulta de endocrinología general para su valoración.
- 2.- Analizar si se produce una mejoría del grado de control glucémico, lipídico y tensional tras 26 semanas de seguimiento en una consulta de endocrinología general.
- 3.- Evaluar si se producen cambios en el tratamiento hipoglucemiante en esta cohorte de pacientes con DMT2 tras su valoración en AE: tipo de tratamiento hipoglucemiante (ADO, insulina o tratamiento combinado), tipo de ADO, dosis de insulina o pautas de insulinización.
- 4.- Evaluar la existencia de una asociación entre el cambio de tratamiento hipoglucemiante y la mejoría en el control glucémico en esta cohorte de pacientes con DMT2.
- 5.- Evaluar la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la DM en esta cohorte de pacientes con DMT2.

5. Material y métodos

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohortes prospectivo. El protocolo del estudio incluyó la realización para todos los sujetos participantes de:

- Historia clínica
- Exploración física
- Determinaciones bioquímicas

Desde noviembre de 2013 hasta marzo de 2016 se reclutaron pacientes con DMT2 que acudieron de forma consecutiva como pacientes nuevos a una consulta de endocrinología general. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Guadalajara. Los pacientes firmaron un consentimiento informado al inicio del estudio y posteriormente se recogieron los datos clínicos y analíticos de los pacientes tras 26 semanas de seguimiento.

5.2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se estimó que tras la evaluación por parte de la Sección de Endocrinología y Nutrición, un 60% de los pacientes lograban una disminución de al menos un 0,8% de HbA1c. Nuestro objetivo era evaluar factores predictivos que de forma independiente se asociaban a lograr una mejoría del control glucémico. Era necesario que, a priori, para la reducción de los errores estándares y disminución de los intervalos de confianza, el tamaño muestral fuera lo suficientemente grande para que al menos permitiera incorporar 10 pacientes por cada variable predictora.

Para el cálculo operativo del tamaño muestral, interesaba conocer específicamente si la modificación del tratamiento hipoglucemiante era uno de los predictores independientes para alcanzar el objetivo de descenso de al menos un 0,8% de la HbA1c. Con un error de tipo α de un 5% y un error de tipo β de un 20% (poder de un 80%), asumiendo que en un 75% de los pacientes se modificaría el tratamiento hipoglucemiante por parte de endocrinología ($r=3$), se estimaba que el 60% de los

pacientes valorados por endocrinología lograban la reducción del 0,8% de la HbA1c (R_1), frente a un 30% de aquellos a quienes se mantuvo la pauta hipoglucemiante o dicha pauta era modificada por su médico AP (R_0). Se aplicó la corrección de Fleiss para tener una estimación conservadora y se asumió un 25% de pérdidas.

Fórmula del tamaño muestral (medido como riesgo y de efecto binario):

$$n_1 = \{z_{\alpha/2} [(r+1) R(1-R)]^{1/2} + z_{\beta} [R_0(1-R_0) + rR_1(1-R_1)]^{1/2}\}^2 / r \times (R_1 - R_0)^2$$

$$n_0 = r \times n_1$$

$$R = R_1 + r \times R_0 / 1 + r$$

Corrección de Fleiss:

$$N_{1c} = n_1 + r + 1 / r \times \text{Abs}(R_1 - R_0)$$

Siendo:

R_1 : porcentaje de pacientes que logran una reducción de al menos un 0,8% de HbA1c en el grupo en el que se modificará el tratamiento tras su valoración en endocrinología.

R_0 : porcentaje de pacientes que logran una reducción de al menos un 0,8% de HbA1c en el grupo en el que no se modificará el tratamiento tras su valoración en endocrinología.

$$R = \text{relación entre } R_1/R_0 = 3$$

$$z_{\alpha/2} = 1,96$$

$$z_{\beta} = 1,65$$

Con estos datos y mediante la aplicación de las fórmulas previamente mostradas, el tamaño muestral era de 50 pacientes en el grupo R_0 , evaluado solamente por AP (sin modificarse la pauta por parte de endocrinología) y 150 sujetos evaluados por endocrinología (R_1), tras modificar la pauta hipoglucemiante. Asumiendo un 25% de pérdidas, el tamaño muestral debería situarse en torno a 250 pacientes. No obstante,

dato que se trata de un estudio en condiciones de práctica real y el ajuste multivariable se espera que tenga que realizarse con 6-10 variables y, entendiendo que puede haber pérdidas selectivas de algunas de dichas variables, el tamaño muestral de 250 pacientes debería multiplicarse por un factor de al menos 1,8 de forma global para poder realizar un ajuste multivariable en al menos 250 pacientes. En resumen, estimamos un tamaño global de 450 pacientes.

5.3. ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO

Área de cobertura del Hospital Universitario de Guadalajara. Se trata de un hospital de tercer nivel con 410 camas, que atiende a una población aproximada de 255.500 habitantes. Los participantes en el estudio se seleccionaron en dos de las cuatro consultas de endocrinología de dicho hospital.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con DMT2 mayores de 18 años que acudieron de forma consecutiva por primera vez a una consulta de endocrinología general como pacientes nuevos. Para el diagnóstico de DMT2 se emplearon los criterios de la ADA⁵.
- Pacientes con DMT2 no revisados en el año previo y que, o bien abandonaron el seguimiento o bien fueron dados de alta, y volvieron a ser remitidos a la consulta como pacientes nuevos.
- Firma del consentimiento informado.

5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con DMT2 menores de 18 años.
- Pacientes con otras formas de DM: DM gestacional, DM tipo 1 o DM asociada a defectos genéticos de la célula β .
- Pacientes con DMT2 que realizaban seguimiento de forma habitual en la consulta de endocrinología.

5.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

1.- Variables sociodemográficas: edad, sexo, motivo de derivación y servicio remitente a la consulta.

2.- Tiempo de evolución de la DMT2: se clasificó a los pacientes en cuatro grupos:

- < 1 año de evolución
- ≥ 1 y < 5 años de evolución
- ≥ 5 y < 10 años de evolución
- ≥ 10 años de evolución.

3.- FRCV iniciales y a las 26 semanas de seguimiento:

- HTA: se consideró que los pacientes tenían HTA si la PAS medida en el momento de la visita era ≥ 140 mmHg y/o la PAD era ≥ 90 mmHg y/o recibían tratamiento hipotensor. La PA fue tomada con el paciente en sedestación con un esfigmomanómetro digital.
- Dislipemia: se consideró que los pacientes tenían dislipemia si presentaban valores de cLDL ≥ 130 mg/dL y/o triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o recibían tratamiento hipolipemiente.
- Obesidad: se empleó el criterio recomendado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad publicado en el año 2007⁹⁴ para definir la obesidad en grados según el IMC calculado por la fórmula de Quetelet (peso/talla²): normopeso 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso grado 1 25-26,9 kg/m²; sobrepeso grado 2 27-29,9 kg/m²; obesidad grado 1 30-34,9 kg/m²; obesidad grado 2 35-39,9 kg/m²; obesidad grado 3 40-49,9 kg/m²; obesidad grado 4 ≥ 50 kg/m².
- Tabaquismo: en la visita inicial se valoró la presencia de tabaquismo definido como el consumo de al menos 1 cigarrillo al día en el último mes, aunque este parámetro no se recogió posteriormente a las 26 semanas.

4.- Variables antropométricas iniciales y a las 26 semanas: peso, talla, IMC, PAS y PAD.

5.- Variables analíticas: glucosa, FG, cLDL, cHDL, triglicéridos y HbA1c. Estas variables se recogieron inicialmente (durante los seis meses previos a la inclusión en el estudio) y tras 26 semanas de seguimiento. Una mejoría del control glucémico se definió como el descenso $\geq 0,8\%$ de HbA1c. En aquellos pacientes con DMT2 de más de dos años de duración, se analizó además la media de HbA1c en los dos años previos a su inclusión en el estudio.

La medición de HbA1c se realizó por cromatografía de alta presión de intercambio iónico (Menarini), método certificado por el NGSP y estandarizado al método de referencia del DCCT (valores de normalidad: 4-6%). El FG se determinó utilizando la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza⁹⁵.

6.- Grado de control metabólico (glucémico, lipídico y tensional): se utilizaron las recomendaciones de la ADA⁵. Se consideraron como objetivos de buen control: HbA1c $< 7\%$, cLDL < 100 mg/dL, cHDL > 40 mg/dL en varones y > 50 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dL, PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg.

7.- Presencia de hipoglucemias moderadas o graves en el año previo a la inclusión en el estudio y a las 26 semanas de seguimiento: se definió la hipoglucemia moderada o grave en base a las recomendaciones del *Workgroup on Hypoglycemia* de la ADA⁹⁶ como aquella que se presentaba con clínica neuroglucopénica o pérdida de conocimiento y precisaba de la ayuda de una tercera persona para solventar el episodio.

8.- Tratamientos hipoglucemiantes recibidos inicialmente y a las 26 semanas:

- Tratamiento con ADO exclusivamente. Se valoró tanto el número como el tipo de ADO: metformina, SFU, glinidas, tiazolidindionas (TZD), inhibidores de las disacaridasas (ID), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP-4), a-RGLP1 e I-SGLT2.
- Tratamiento con insulina exclusivamente. Se valoró la dosis diaria expresada como UI/kg/día. Se definieron 5 pautas de insulinización: insulina basal en una o dos dosis diarias; insulina basal + 1 dosis de insulina rápida; pauta basal-

bolus, insulinas premezcladas en dos o tres dosis diarias e insulina rápida según control de glucemia capilar.

- Tratamiento combinado con insulina y ADO.

Se consideró cambio del tratamiento hipoglucemiante cuando se modificaba el tipo de ADO y/o se añadía tratamiento con insulina y/o se cambiaba la pauta de insulina. No se consideró cambio en el tipo de tratamiento hipoglucemiante cuando se modificaba la dosis o bien de un ADO que ya tomaba previamente o bien de insulina.

9.- Tratamiento con fármacos hipotensores y fármacos hipolipemiantes inicialmente y a las 26 semanas.

10. - Presencia de complicaciones crónicas a lo largo del seguimiento en la consulta de endocrinología:

- Complicaciones microvasculares: RD y ND. La valoración de la afectación renal se realizó con la determinación de albuminuria urinaria. Si los pacientes presentaban un CAC en rango de microalbuminuria (CAC 30-299 $\mu\text{g}/\text{mg}$) o en rango de macroalbuminuria (CAC ≥ 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$) a lo largo del estudio, o bien se realizaba una nueva determinación de CAC, y en caso de ser ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ se confirmaba la presencia de afectación renal, o bien se realizaba una revisión de las analíticas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio y en caso de existir un CAC ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ también se confirmaba la afectación renal. La presencia de RD de cualquier grado se estableció en base a la exploración ocular realizada por el servicio de Oftalmología. Se consideró que los pacientes presentaban afectación ocular ante la presencia de cualquier grado de RD y/o EM asociado.
- Complicaciones macrovasculares (vasculopatía cerebral, periférica y coronaria). Se considerará que los pacientes presentaban macroangiopatía diabética si mostraban cualquier manifestación clínica de vasculopatía cerebral, coronaria o en el árbol vascular periférico y/o si habían sido sometido a cualquier procedimiento de revascularización o recanalización vascular.

- Complicaciones mixtas: pie diabético. Se consideró que el paciente tenía un pie diabético cuando en la exploración presentaba una úlcera neuropática, había presentado algún ingreso hospitalario previo por infección o presentaba alguna amputación.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE).

Para comparar variables cualitativas y cuantitativas se empleó la prueba de la χ^2 y la t Student para muestras independientes respectivamente.

Para la comparación de datos relacionados entre los dos periodos se utilizó la prueba de McNemar o Wilcoxon para variables cualitativas y la t de Student para muestras relacionadas para variables cuantitativas.

Se realizaron análisis multivariantes mediante regresión logística con exclusión escalonada paso a paso utilizando como variables dependientes la presencia de HbA1c < 7% al inicio del estudio, la mejoría del control metabólico (descenso de HbA1c \geq 0,8%) entre los dos períodos de tiempo, y la presencia de complicaciones asociadas. Como variables independientes se incluyeron aquellas que eran predictoras de buen control glucémico, de mejoría del control glucémico y de presencia de complicaciones en otros estudios y aquellas variables que en nuestro estudio mostraban una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante.

Todos los test fueron de dos colas y el umbral de significación que se adoptó para todas las pruebas fue $p < 0,05$.

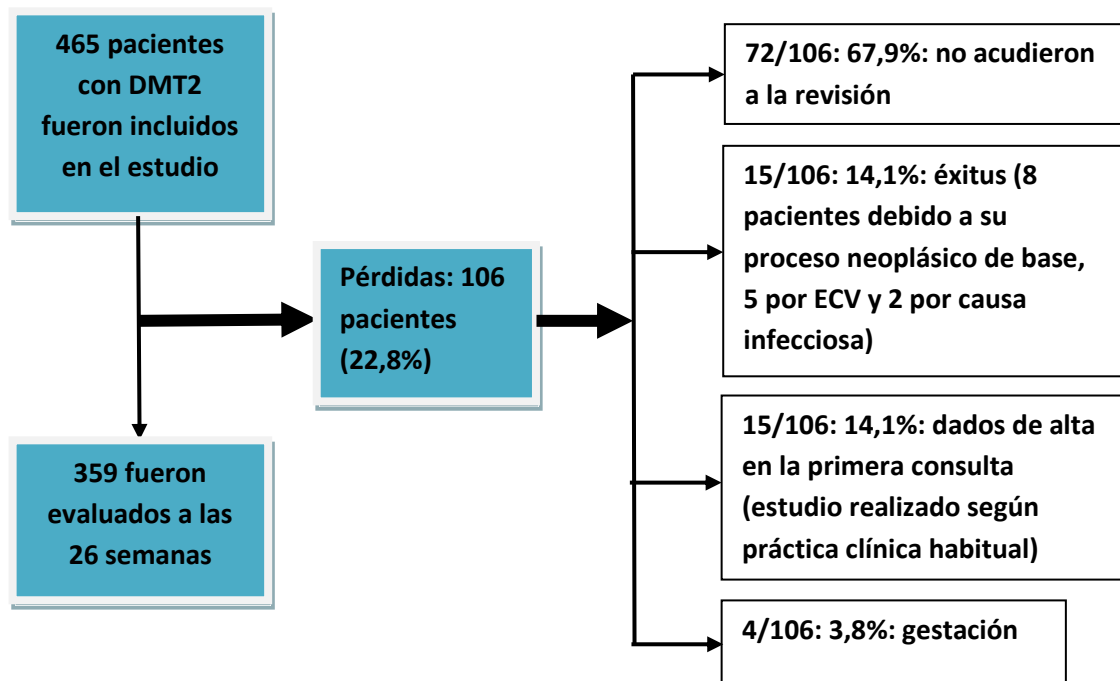
El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS (Versión 20, Chicago, USA).

6. Resultados

6.1. CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Se incluyeron un total de 465 pacientes. Del grupo inicial, se perdieron 106 pacientes (22,8%). Los datos de forma gráfica y los motivos de pérdida se pueden ver en la figura 15.

Figura 15. Estructura del estudio de cohortes. Motivo de pérdida de los pacientes con DMT2 incluidos en el estudio.



La edad media de los participantes fue de $63,4 \pm 12,5$ años, siendo el 61,5% varones y el 38,5% mujeres. La edad media de los varones fue de $62,9 \pm 12,5$ años y de las mujeres de $64,2 \pm 13,2$ años ($p = 0,28$).

Aunque en el estudio se incluyeron todos los pacientes con DMT2, independientemente del motivo de derivación a la consulta, en el 73% de los casos dicho motivo fue la DM. En la figura 17 se muestran los motivos de derivación a la consulta de endocrinología. Por otro lado, en el 50,1% de los casos el servicio

remitente fue AP. En la figura 17 se muestran los servicios remitentes de los pacientes con DMT2 a la consulta.

Figura 16. Motivos de derivación a la consulta de endocrinología.

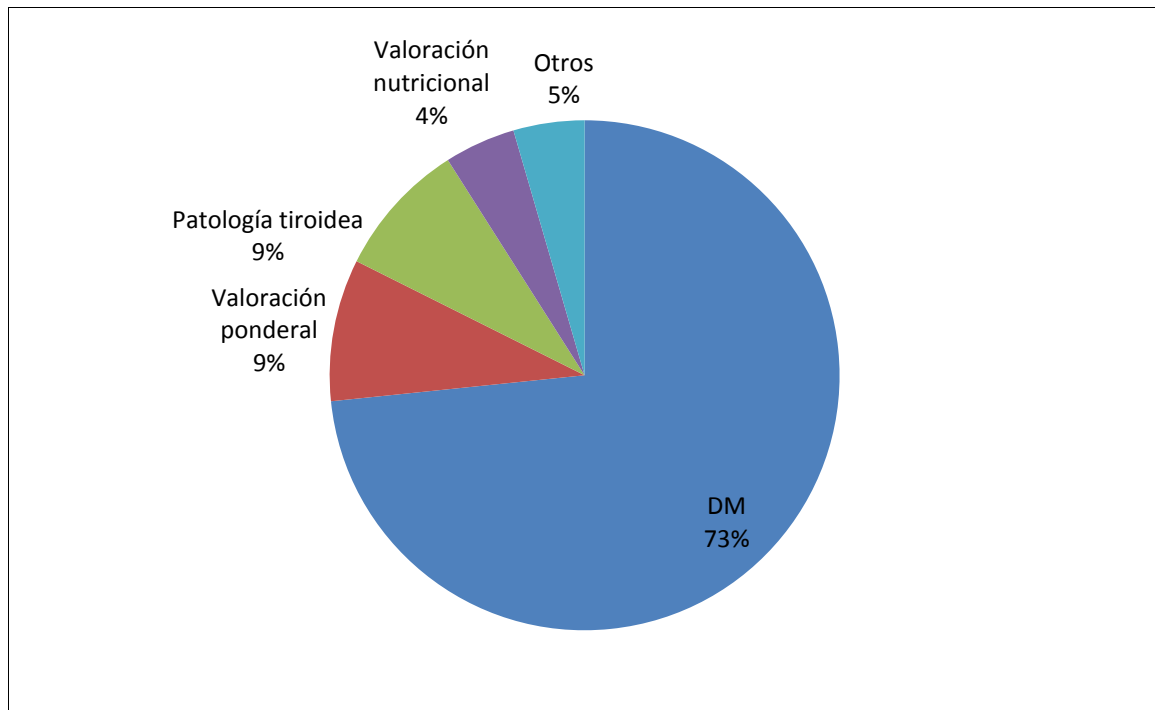
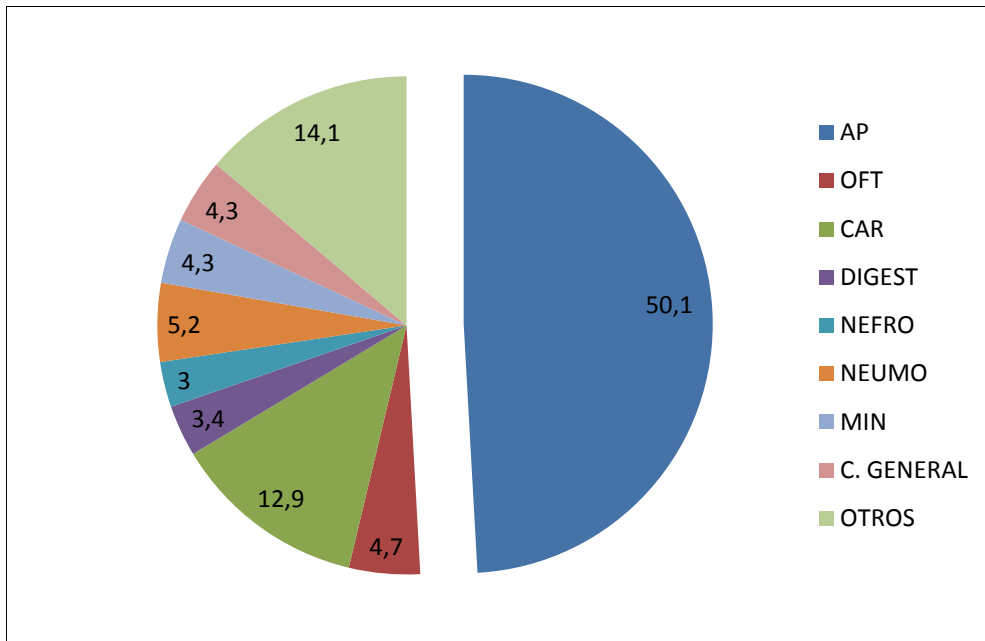


Figura 17. Servicio remitente de los pacientes con DMT2 a la consulta de endocrinología.



AP: atención primaria; OFT: oftalmología; CAR: cardiología; DIGEST: aparato digestivo; NEFRO: nefrología; NEUMO: neumología; MIN: medicina interna; C.GENERAL: cirugía general y del aparato digestivo.

El tiempo de evolución de la DMT2 fue < 1 año en el 8,6% de los casos, ≥ 1 y < 5 años en el 21,5%, ≥ 5 y < 10 años en el 24,3% y ≥ de 10 años en el 45,6%. En aquellos pacientes en los que el motivo de derivación fue la DM, la duración de la misma fue mayor: < 1 año en el 8,2% de los casos, ≥ 1 y < 5 años en el 18,2%, ≥ 5 y < 10 años en el 23,2% y ≥ de 10 años en el 50,4% (p = 0,03).

El 25,4% de los pacientes habían sido vistos de forma previa en la consulta de endocrinología.

6.2. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL GLUCÉMICO EN LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En la tabla 18 se muestra la evolución de los FRCV inicialmente y tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

El 80% de los paciente presentaban HTA inicialmente, el 78,6% dislipemia, el 16,8% tabaquismo y el 61,5% cualquier grado de obesidad.

- **Presencia de FRCV iniciales en función del grado de control glucémico (HbA1c < 7% vs ≥ 7%):** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.
- **Presencia de FRCV iniciales en función del sexo:** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de HTA y dislipemia. Sin embargo, el 21,3% de los varones frente al 9,5% de las mujeres eran fumadores (OR 2,6; IC 95%: 1,4-4,6; p = 0,001) y el 56% de los varones frente al 70,5% de las mujeres presentaban obesidad (OR 1,9; IC 95%: 1,3-2,6; p = 0,002).
- **Presencia de FRCV iniciales en función de la edad (< 65 años vs ≥ 65 años):** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de dislipemia y obesidad. El 71,5% de los pacientes con DMT2 < 65 años presentaban HTA mientras que este porcentaje era del 89,5% cuando la edad era ≥ 65 años (OR 3,4; IC 95%: 3-5,7; p < 0,0001). El tabaquismo era más frecuente en los pacientes más jóvenes (24,4% frente al 8,2%) (OR 3,6; IC 95% 2-6,3; p < 0,0001).
- **Presencia de FRCV iniciales en función del tiempo de evolución de la DMT2 (< de 5 años vs ≥ 5 años):** no se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de dislipemia. En los pacientes con mayor tiempo de evolución de la DMT2 era más frecuente la presencia de HTA (85,2% en aquellos con ≥ 5 años de evolución frente a 67,9% en aquellos con < 5 años de evolución) (OR 2,7; IC

95%: 1,7-4,4; $p < 0,0001$). No obstante, la presencia de tabaquismo era más frecuente en los pacientes con menos tiempo de evolución de la DMT2 (25,7% frente a 12,9%) (OR 2,3; IC 95%: 1,4-3,8; $p = 0,001$). También la presencia de obesidad fue más frecuente en los pacientes con menor tiempo de evolución de la DMT2 (71,9% frente a 57%) (OR 1,9; IC 95%: 1,3-2,9; $p = 0,003$).

A las 26 semanas de seguimiento el 80,6% presentaba HTA, 83,1% dislipemia y el 59,8% cualquier grado de obesidad. No se evaluó en este estudio la presencia de tabaquismo a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología. Inicialmente, 71% de los pacientes con DMT2 recibían tratamiento hipotensor mientras que el 71,3% lo recibían a las 26 semanas ($p = 0,083$). Si que se observaron diferencias en cuanto al tratamiento hipolipemiante puesto que inicialmente el 62,6% recibían tratamiento y ese porcentaje aumentó hasta el 71,3% a las 26 semanas ($p < 0,0001$).

Tabla 18. Frecuencia de FRCV iniciales y a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

	Inicial	26 semanas	P
HTA	80	80,6	0,35
Dislipemia	78,6	83,1	0,009
Tabaquismo	16,8	*	
Obesidad	61,5	59,8	0,082
Normopeso	10,4	10,3	
Sobrepeso grado 1	9,3	10,1	
Sobrepeso grado 2	18,7	19,3	$< 0,0001$
Obesidad grado 1	30,7	29,9	
Obesidad grado 2	16,1	18,1	
Obesidad grado 3	11,3	10,1	
Obesidad grado 4	3,5	2,3	

**no se recogieron datos sobre tabaquismo a las 26 semanas de seguimiento.*

El número de solicitudes de HbA1c en los dos años previos que presentaban aquellos pacientes con más de dos años de evolución de la DMT2 era de $2,3 \pm 1,4$ y la media era de $7,9 \pm 1,7$. El 36,5% de los pacientes presentaban una HbA1c en los 2 años previos $< 7\%$ mientras que el 23,6, 28,2 y 11,7% presentaban una HbA1c ≥ 7 y $< 8\%$, ≥ 8 y $< 10\%$ y $\geq 10\%$ respectivamente.

El 25,9% de pacientes no presentaban una determinación de HbA1c en los 6 meses previos a la visita inicial, siendo este porcentaje del 23,1% en aquellos pacientes cuyo motivo de derivación a la consulta de AE era la DM. El 13,7% de los pacientes no presentaban ningún perfil lipídico en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Inicialmente, el 33,1% de los pacientes presentaban una HbA1c $< 7\%$ mientras que el 17, 32 y 17,9% presentaban una HbA1c ≥ 7 y $< 8\%$, ≥ 8 y $< 10\%$ y $\geq 10\%$ respectivamente. A las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología el 71,6% de los pacientes presentaban una HbA1c $< 7\%$ mientras que el 21, 6,3 y 1,1% presentaban una HbA1c ≥ 7 y $< 8\%$, ≥ 8 y $< 10\%$ y $\geq 10\%$ respectivamente ($p < 0,0001$).

En las tablas 19 y 20 se describen las diferencias entre aquellos pacientes que inicialmente presentaban una HbA1 $< 7\%$ frente a aquellos que presentaban una HbA1c $\geq 7\%$.

Tabla 19. Diferencias entre aquellos pacientes con DMT2 que inicialmente presentaban una HbA1c < 7% frente a HbA1c ≥ 7%. Variables cualitativas.

	HbA1c < 7% (n = 115)	HbA1c ≥ 7% (n = 232)	OR	IC 95% para OR	P
Sexo (Varón/Mujer)	54,8/45,2	65,1/34,9	1,53	0,98-2,42	0,063
Tiempo de evolución					
< 5 años	34,8	26,7	0,7	0,42-1,1	0,121
≥ 5 años	65,2	73,3			
Motivo de derivación					
DM	46,1	90,1			
Valoración ponderal	14,8	3,9			<0,0001
Patología tiroidea	20,9	3,4			
Valoración nutricional	7	1,7			
Otros	11,3	0,9			
Tratamiento					
No tratamiento					
hipoglucemiante	11,3	4,3			
ADO	68,7	57,3			0,001
ADO + insulina	14,8	25			
Insulina	5,2	13,4			

Tabla 20. Diferencias entre aquellos pacientes con DMT2 que inicialmente presentaban una HbA1c < 7% frente a HbA1c ≥ 7%. Variables cuantitativas.

	HbA1c < 7% (n = 115)	HbA1c ≥ 7% (n = 232)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	65,6±11,6	62,3±12,7	-3,3	-6,1-(-0,5)	0,02
IMC (kg/m²)	32,7±7,8	32,5±6,9	-0,2	-1,97-1,4	0,725
PAS (mmHg)	137,1±20,7	142,8±22,3	5,6	0,7-10,6	0,026
PAD (mmHg)	75,5±11,1	78,5±13,3	3	0,1-5,9	0,042
Glucosa (mg/dl)	130,8±31,3	207,6±65,7	76,9	64,1-89,5	< 0,0001
HbA1c (%)	6,3±0,4	9,1±1,6	2,8	2,6-3,1	< 0,0001
HbA1 en los dos años previos (%)	6,4±0,6	8,8±1,6	2,4	2,1-2,7	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	99,8±33,9	106,4±39,3	6,6	-2,3-15,8	0,143
cHDL (mg/dl)	44,1±12,9	41,8±11,9	-2,3	-5,1-0,6	0,119
Triglicéridos (mg/dl)	140,3±83,2	177,5±122,7	37,2	12,1-62,4	0,004

En la tabla 21 se muestran los resultados de la regresión logística para determinar los factores que de forma independiente se asocian a un mal control glucémico inicial definido por la presencia de HbA1c ≥ 7%. El grado de control glucémico previo y la glucosa plasmática fueron los factores que de forma independiente predicen un mal control glucémico en la visita inicial. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,832, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son

capaces de explicar el 83,1% del mal control metabólico inicial en esta cohorte de pacientes con DMT2.

Tabla 21. Factores asociados con un mal control metabólico inicial (HbA1c \geq 7%) en el análisis de regresión logística multivariante.

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	0,9	0,9-1,1	0,849
Sexo varón	1,02	0,9-1,1	0,964
Tiempo de evolución (< 5 años y \geq 5 años)	1,8	0,5-6,2	0,366
PAS (mmHg)	0,9	0,9-1,02	0,703
PAD (mmHg)	0,9	0,9-1,04	0,98
Glucosa plasmática (por cada 10 mg/dl)	0,7	0,6-0,9	< 0,0001
HbA1c en los dos años previos a la inclusión	0,04	0,017-0,1	< 0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	0,9	0,9-1,01	0,48
Tratamiento inicial con ADO	0,7	0,1-4,3	0,728
Tratamiento inicial con insulina (con o sin ADO)	0,5	0,05-3,8	0,478

En este estudio, además de producirse una mejoría del control glucémico, también se produce una mejoría de los parámetros de control lipídico (cLDL y triglicéridos), del control de las cifras de PA y la obesidad. El único parámetro en el que se observa mejoría pero no de forma estadísticamente significativa es en las cifras de cHDL.

En la tabla 22 se describe la evolución de los datos clínicos y antropométricos tras la valoración de los sujetos con DMT2 por endocrinología.

Tabla 22. Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

	Inicial (n = 465)	26 semanas (n = 359)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
PAS (mmHg)	141,1±81,1	135,5±20,3	5,6	3,1-7,9	< 0,0001
PAD (mmHg)	78±13,6	75,7±12,9	2,3	0,9-3,8	0,002
IMC (kg/m²)	33,2±7,4	32,4±6,8	0,8	0,6-1	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	182,5±66,3	136,7±44,6	45,7	37,9-53,6	< 0,0001
HbA1c (%)	8,3±1,8	6,6±0,9	1,7	1,4-1,9	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	104,7±34,2	91±29,9	13,7	9,6-17,8	< 0,0001
cHDL (mg/dl)	42,8±11,9	43,4±10,6	-0,6	-1,8-0,7	0,395
Triglicéridos (mg/dl)	163,7±124,4	128,6±81,1	35,1	22,3-47,9	< 0,0001

Se ha analizado la mejoría del control glucémico tras la valoración de los pacientes en AE en función de las características iniciales de los sujetos con DMT2. Tal y como se puede ver en la tabla 23, se produce una mejoría del control independientemente del

sexo, la edad, el tiempo de evolución y los tratamientos que recibían inicialmente los pacientes con DMT2. Además, también se produce una mejoría del control glucémico en aquellos pacientes remitidos por DM y en los pacientes remitidos por otros motivos a la consulta de endocrinología y en aquellos pacientes que ya habían sido valorados de forma previa. En el único grupo en el que no se produce una mejoría del control glucémico de forma estadísticamente significativa es en aquellos pacientes en los que la HbA1c era $< 7\%$, y por tanto, ya presentaban un buen control metabólico al inicio del estudio.

Inicialmente, el 1,3% de los pacientes presentaron algún episodio de hipoglucemia grave en el año previo a su inclusión en el estudio, mientras que durante la realización de éste, tras 26 semanas de seguimiento, fueron el 1,4% de los pacientes ($p = 0,7$).

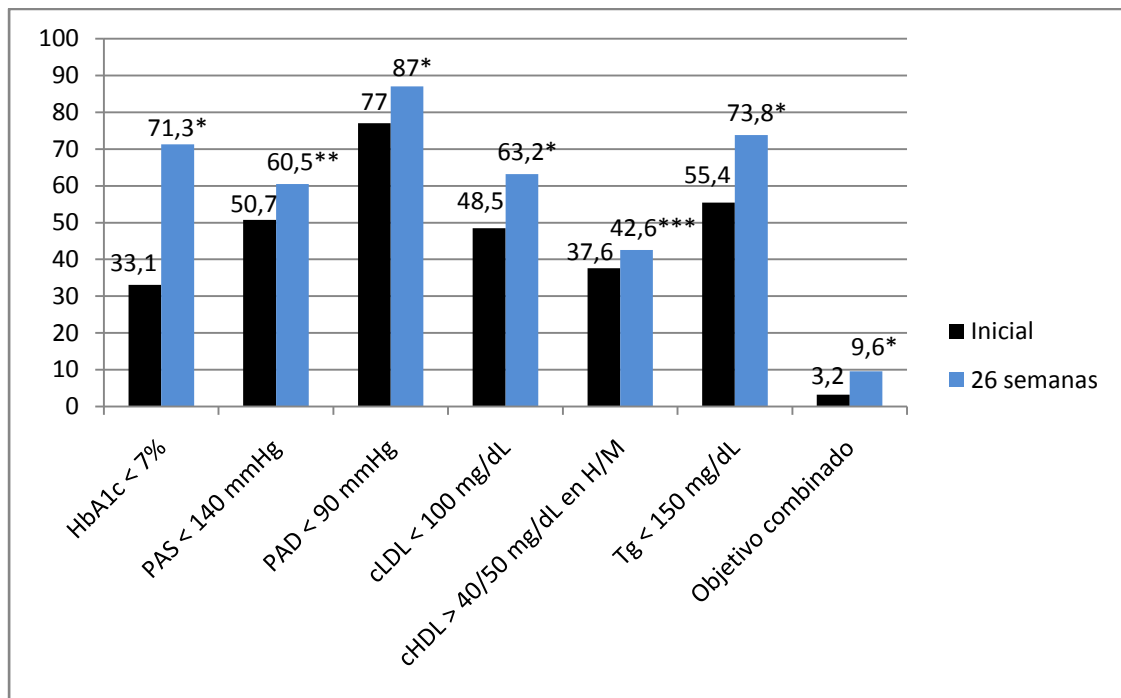
Tabla 23. Evolución de los valores de HbA1c en función de las características iniciales de los pacientes con DMT2 tras su valoración en la consulta de endocrinología.

	Inicial (n = 465)	26 semanas (n = 359)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Varones	8.4±1.7	6.6±1	1.8	1.6-2.1	<0.0001
Mujeres	7.9±1.9	6.6±1	1.3	1-1.8	<0.0001
< 65 años	8.6±1.9	6.5±1.1	2.1	1.7-2.4	<0.0001
≥ 65 años	7.9±1.6	6.7±0.9	1.2	1-1.5	<0.0001
< 5 años de evolución de la DMT2	8.2±2.1	6.2±0.8	2	1.5-2.5	<0.0001
≥ 5 años de evolución de la DMT2	8.3±1.7	6.8±1	1.5	1.3-1.8	<0.0001
HbA1c inicial ≥ 7%	9.1±1.6	6.8±1	2.3	2.1-2.6	<0.0001
HbA1c inicial < 7%	6.4±0.4	6.2±0.8	0.2	-0.002-0.3	0.098
Tratamiento inicial con ADO	8.1±1.8	6.5±0.9	1.6	1.3-1.9	<0.0001
Tratamiento inicial con insulina (con o sin ADO)	8.7±1.8	6.9±1.1	1.7	1.3-2.1	<0.0001
Pacientes remitidos por DM	8,7±1,8	6,7±1	1,9	1,7-2,3	<0,0001
Pacientes remitidos por otros motivos	6,9±1,4	6,3±0,8	0,6	0,3-0,9	0,001
Pacientes valorados de forma previa en AE	8±1,7	6,8±1,2	1,2	0,9-1,8	<0,0001

6.3. CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS SEGÚN LA *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION* EN LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En el figura 18 se puede ver la consecución de objetivos terapéuticos según criterios de la ADA tras 26 semanas de seguimiento de los pacientes con DMT2 en la consulta de endocrinología. Tras la valoración en AE, el porcentaje de pacientes que alcanzaban una HbA1c < 7% aumentó desde el 33,1% hasta el 71,3% ($p < 0,0001$). Cuando el motivo de derivación era la DM, el porcentaje de pacientes que alcanzaban una HbA1c < 7% aumentó desde el 20,2% hasta el 67,3% ($p < 0,0001$). También se produjo un aumento del porcentaje de pacientes que alcanzaban objetivos de control tensional y de parámetros lipídicos. Inicialmente, el 3,2% de los pacientes alcanzaban un objetivo de control combinado (glucémico, lipídico y tensional) y este porcentaje alcanzó el 9,6% tras la valoración de los pacientes en endocrinología.

Figura 18. Consecución de objetivos terapéuticos según la ADA 2017 tras la valoración de los pacientes en la consulta de endocrinología.



* $p < 0,0001$; ** $p = 0,003$; *** $p = 0,027$

H: hombres; M: mujeres; Tg: triglicéridos

Objetivo combinado glucémico, lipídico y tensional

6.4. TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES EN LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En el 75,1% de los sujetos con DMT2 incluidos en el estudio se modificó el tratamiento hipoglucemiante tras su valoración en endocrinología. En las tablas 24 y 25 se describen las características de los pacientes en los que se realizó este cambio. Aquellos pacientes en los que se cambió el tratamiento presentaban de promedio una HbA1c en los dos años previos a la inclusión en el estudio 0,83% mayor que los pacientes en los que no se cambió el tratamiento (IC 95%: 0,4-1,2; $p < 0,0001$). También presentaban una HbA1c en la visita inicial 1,1% mayor (IC 95%: 0,6-1,6; $p < 0,0001$) y una glucosa plasmática 35,3 mg/dL mayor (IC 95%: 21,5-49,1; $p < 0,0001$). Sin embargo, el cambio de tratamiento no se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la DMT2 ni con la presencia de otros FRCV (HTA, dislipemia y obesidad). El cambio de tratamiento tampoco se asoció con el tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los sujetos (ADO o insulina con o sin ADO). No obstante, sí que se asoció de forma estadísticamente significativa cuando se incluyeron en el tipo de tratamiento aquellos pacientes que inicialmente no recibían ningún tratamiento hipoglucemiante.

Tabla 24. Cambio de tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con DMT2 tras su valoración en endocrinología. Variables cualitativas.

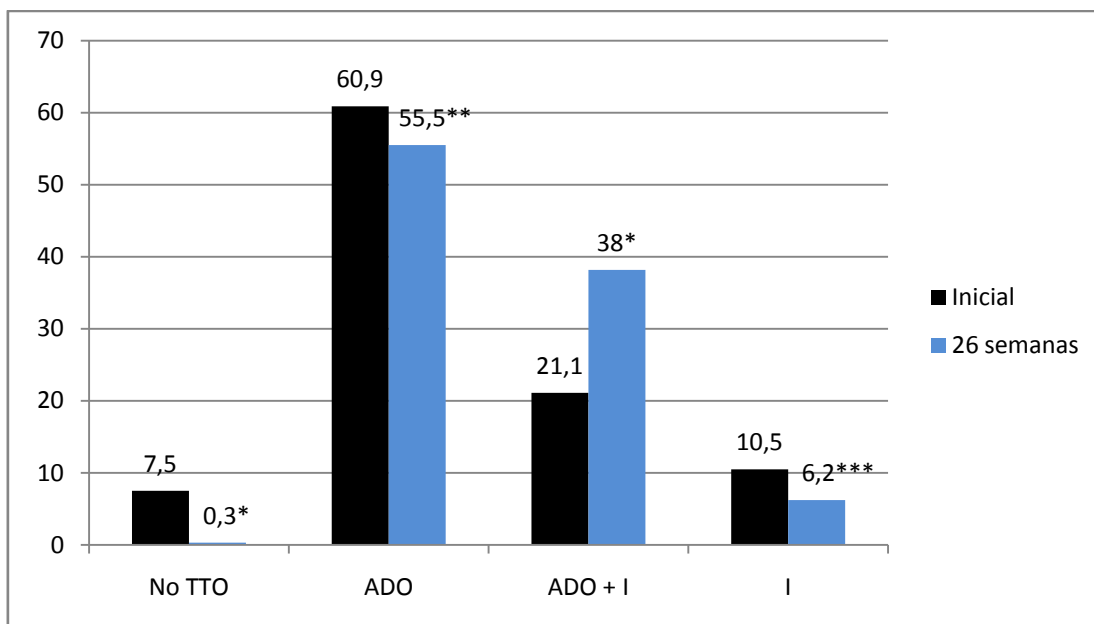
	Cambio de tratamiento (n = 269)	No cambio de tratamiento (n = 89)	OR	IC 95% para OR	P
Sexo (Varón/Mujer)	60,6/39,4	61,8/38,2	1,1	0,6-1,7	0,471
Tiempo de evolución					
< 5 años	30,5	30,3	0,9	0,6-1,7	0,546
≥ 5 años	69,5	69,7			
Motivo de derivación					
DM	78,4	57,3			
Valoración ponderal	8,9	13,5			<0,0001
Patología tiroidea	5,6	20,2			
Valoración nutricional	3,7	1,1			
Otros	3,3	7,9			
Tratamiento					
No tratamiento hipoglucemiante	10	0			
ADO	60,2	69,7			0,012
ADO + insulina	20,8	18			
Insulina	8,9	12,4			
Presencia de FRCV					
HTA	77,7	79,8	0,9	0,5-1,6	0,401
Dislipemia	76,8	79,8	0,8	0,5-1,5	0,334
Obesidad	64,8	56,8	1,4	0,9-2,3	0,113

Tabla 25. Cambio de tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con DMT2 tras su valoración en endocrinología. Variables cuantitativas.

	Cambio de tratamiento (n = 269)	No cambio de tratamiento (n = 89)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	63,1±11,7	65,1±11,5	2	-0,8-4,8	0,163
IMC (kg/m²)	33,6±7,6	32,1±6,6	1,5	-3,2-0,3	0,106
HbA1 en los dos años previos (%)	8,1±1,8	7,3±1,4	0,8	0,4-1,2	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	191,4±69	156,1±49,1	35,3	19-51,6	< 0,0001
HbA1c (%)	8,5±1,9	7,4±1,5	1,1	0,6-1,6	< 0,0001

En la figura 19 se describe el tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los pacientes inicialmente y a las 26 semanas. Se encontraron diferencias en cuanto al tipo de tratamiento en aquellos pacientes que nunca habían sido valorados en endocrinología y entre aquellos que sí que habían sido valorados de forma previa hacía al menos más de un año. En la primera visita, los pacientes que nunca habían sido valorados de forma previa en AE no recibían tratamiento farmacológico en el 9,2% de los casos, mientras que este porcentaje disminuía a 2,5% en el caso de haber sido vistos de forma previa ($p = 0,018$). Por otro lado, el 66,3% de los pacientes no valorados vs el 44,9% de los vistos previamente recibían tratamiento con ADO y el 24,5% vs 52,6% con insulina (exclusivamente o asociada a ADO) ($p < 0,0001$).

Figura 19. Tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los pacientes con DMT2 inicialmente a las 26 semanas tras su valoración en endocrinología.



* $p < 0,0001$; ** $p = 0,003$; *** $p = 0,021$

TTO: tratamiento; ADO: antidiabéticos orales; I: insulina

Tal y como se puede ver en la figura 19, a las 26 semanas de seguimiento el 44,2% de los sujetos con DMT2 recibían tratamiento con insulina (sola o asociada a ADO), siendo el 88,6% en aquellos pacientes en los que el motivo de derivación fue la DM. Los pacientes que recibían tratamiento con insulina presentaban de promedio un FG estimado $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ menor (IC 95%: 1,3-10,9; $p = 0,013$). El tratamiento con insulina también se asoció con el tiempo de evolución de la DMT2 (tratamiento con insulina en el 5,7, 12, 17,7 y 64,6% de los pacientes con < 1 año, ≥ 1 y < 5 años, ≥ 5 y < 10 años y ≥ 10 años de evolución respectivamente; análisis de tendencia lineal: $p < 0,0001$). Así mismo, se asoció con un peor control glucémico [HbA1c en los dos años previos 1,5% mayor (IC 95%: 1,1-1,8; $p < 0,0001$), HbA1c en la visita inicial 1,5% mayor (IC 95%: 1,1-1,9; $p < 0,0001$) y HbA1c a las 26 semanas de seguimiento 0,5% mayor (IC 95%: 0,3-0,7; $p < 0,0001$). Sin embargo, el tratamiento con insulina en la visita final no se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, sexo y presencia de

otros FRCV en esta cohorte de pacientes con DMT2. En las tabla 26 y 27 se pueden ver las características de los pacientes en tratamiento con insulina tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

En aquellos pacientes en tratamiento con insulina, la dosis empleada fue de $0,53 \pm 0,38$ UI/kg/día inicialmente frente a $0,52 \pm 0,33$ UI/kg/día a las 26 semanas de seguimiento ($p = 0,42$). En cuanto a las pautas de insulinización empleadas, el 46,3% inicialmente vs el 54,1% a las 26 semanas realizaban tratamiento con insulina basal en una o dos dosis, el 17,7% vs el 16,4% con una pauta bolo-basal, el 32% vs el 27% con insulinas premezcladas en dos o tres dosis, el 2% vs el 0,6% con una pauta de insulina rápida según control de glucemia capilar y el 2% vs el 1,9% con una pauta de insulina basal + una dosis de rápida ($p = 0,261$).

Tabla 26. Características de los pacientes que recibían tratamiento con insulina tras su valoración en endocrinología. Variables cualitativas.

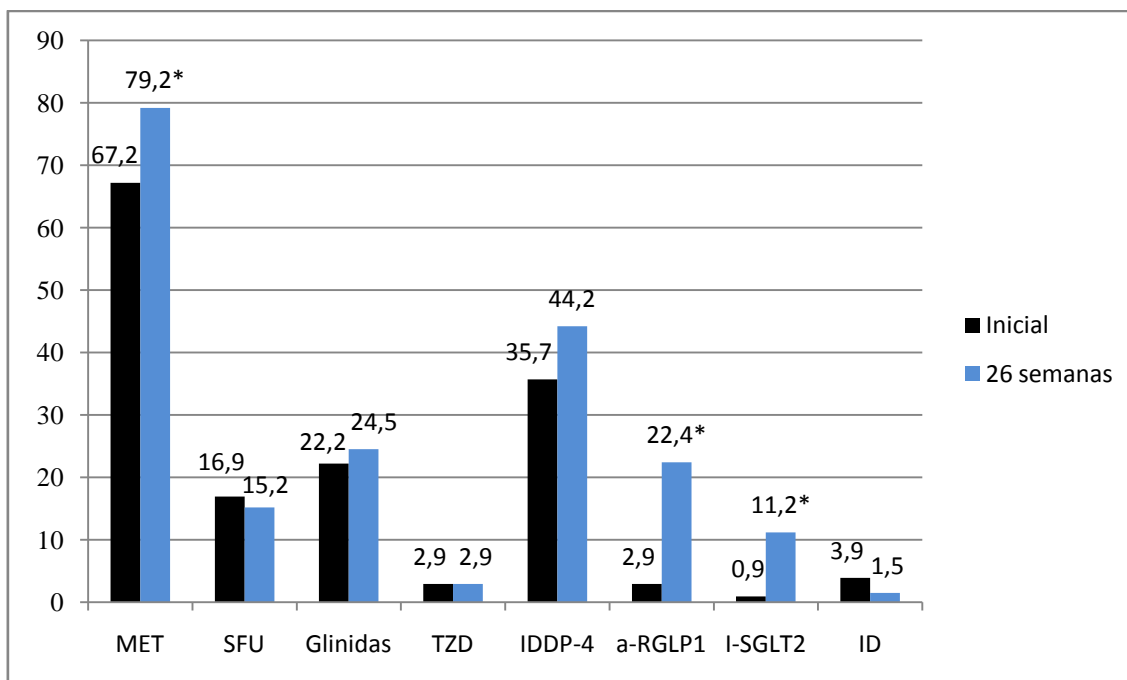
	Tratamiento con insulina (n = 158)	No tratamiento con insulina (n = 199)	OR	IC 95% para OR	P
Sexo (Varón/Mujer)	64,6/35,4	57,8/42,2	0,8	0,5-1,2	0,193
Tiempo de evolución					
< 5 años	17,7	40,2	3,1	1,9-5,1	< 0,0001
≥ 5 años	82,3	59,8			
Motivo de derivación					
DM	88,6	60,8			
Valoración ponderal	1,9	16,6			< 0,0001
Patología tiroidea	3,8	13,6			
Valoración nutricional	2,5	3,5			
Otros	3,2	5,5			
Presencia de FRCV					
HTA	76,6	79,6	0,8	0,5-,1,4	0,523
Dislipemia	79	76,3	1,1	0,7-1,9	0,543
Obesidad	42,5	38,5	0,8	0,6-1,3	0,448

Tabla 27. Características de los pacientes que recibían tratamiento con insulina tras su valoración en endocrinología. Variables cuantitativas.

	Tratamiento con insulina (n = 158)	No tratamiento con insulina (n = 199)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	62,7±11	64,8±12,4	2,1	0,3-4,5	0,073
FG (ml/min/1,73 m²)	77±25,2	83,1±19,6	6,1	1,3-10,9	0,013
IMC (kg/m²)	32,2±7	32,7±6,7	0,5	-0,9-1,9	0,512
Glucosa (mg/dl)	141±50,6	134,6±38,5	6,4	2,9-15,7	0,18
HbA1c inicial (%)	9,1±1,8	7,6±1,6	1,5	1,1-1,9	< 0,0001
HbA1c final (%)	6,9±1,1	6,4±0,9	0,5	0,3-0,7	< 0,0001
HbA1 en los dos años previos (%)	8,7±1,8	7,2±1,4	1,5	1,1-1,8	< 0,0001

En la figura 20 se muestran los tipos de ADO empleado inicialmente y tras 26 semanas de seguimiento en endocrinología. Inicialmente, el número de ADO fue de de 1,7±0,9 mientras que a las 26 semanas aumentó a 2,1±0,8 ($p < 0,0001$). Se aumentó de forma estadísticamente significativa el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con metformina, I-SGLT2 y a-RGLP1.

Figura 20. Tipo de ADO empleados en los pacientes con DMT2 inicialmente y tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.



MET: metformina; SFU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas; IDDP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; a-RGLP1: agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón; I-SGLT2: inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2; ID: inhibidores de las disacaridasas

*p no significativa excepto *(p < 0,0001)*

A las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología, el 31% de los pacientes recibían tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2, con o sin insulina asociada. Este grupo de pacientes tenían de media 9 años menos que en aquellos en los que se iniciaba otro tipo de ADO (IC 95%: 6,6-11,4; p < 0,0001) y un tiempo de evolución de la DMT2 mayor (tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2 en el 9,5, 28,6, 34,8 y 37,1% de los pacientes con < 1 año, ≥ 1 y < 5 años, ≥ 5 y < 10 años y ≥ 10 años de evolución respectivamente; análisis de tendencia lineal: p = 0,046). La evolución de los parámetros analíticos y antropométricos en este grupo de pacientes se muestra en la tabla 28.

Tabla 28. Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología en pacientes en tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2.

	Inicial	26 semanas	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
PAS (mmHg)	142,4±22,9	134,8±20,9	7,6	3,9-11,2	< 0,0001*
PAD (mmHg)	81,9±14,2	78,3±12,4	3,7	1,2-6,2	0,004*
IMC (kg/m²)	38,3±7,6	36,4±7	1,9	1,5-2,3	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	193,3±62,8	134,4±31,9	58,9	45-72,3	< 0,0001
HbA1c (%)	8,3±1,8	6,5±0,9	1,9	1,2-6,2	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	102,6±32,6	89,1±31,7	13,5	6,1-20,9	< 0,0001**
cHDL (mg/dl)	41,7±12,4	41,8±10,3	0,12	(-2,5-2,2)	0,919**
Triglicéridos (mg/dl)	185,9±146	145,1±97,2	40,7	15,3-66,2	0,002**

*no diferencias estadísticamente significativas en el número de fármacos hipotensores.

** aumento estadísticamente significativo del número de fármacos hipolipemiantes (0,7 ±0,7 inicialmente vs 0,8±0,7 a las 26 semanas; p = 0,027).

6.5. MEJORÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En este estudio, se produce una mejoría del grado de control metabólico (descenso de HbA1c al menos de 0,8%) en el 59,9% de los sujetos. En las tablas 29 y 30 se reflejan las características de los pacientes en los que se produjo esta mejoría. En el análisis univariante, aquellos en los que se producía mejoría presentaban de promedio una HbA1c en los dos años previos a su inclusión en el estudio 1,9% mayor (IC 95%: 1,6-2,3; $p < 0,0001$). También presentaban una HbA1c inicial 2,5% mayor (IC 95%: 2,1-2,8; $p < 0,0001$) y una glucosa plasmática 64 mg/dl más elevada (IC 95%: 50,5-77,4; $p < 0,0001$). Además, mejoraban más los varones (OR 1,9; IC 95%: 1,2-3,2; $p = 0,01$) y aquellos pacientes en los que se cambiaba el tratamiento hipoglucemiante (OR 3,8; IC 95%: 2,1-6,9; $p < 0,0001$). Esta mejoría no se observó en relación con el tratamiento hipoglucemiante que recibían ni tampoco en relación con la edad, la presencia de obesidad, HTA o dislipemia.

Tabla 29. Características de los pacientes con DMT2 en los que se produce una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c \geq 0,8%). Variables cualitativas.

	Mejoría del control glucémico (n = 160)	No mejoría del control glucémico (n = 107)	OR	IC 95% para OR	P
Sexo (varón/mujer)	66,2/33,8	50,5/49,5	1,9	1,2-3,2	0,01
Tiempo de evolución					
< 5 años	31,2	27,7	0,8	0,4-1,4	0,467
\geq 5 años	68,6	72,9			
Motivo de derivación					
DM	84,4	57			
Valoración ponderal	4,4	14			< 0,0001
Patología tiroidea	4,4	17,8			
Valoración nutricional	1,2	1,9			
Otros	0,6	9,3			
Presencia de FRCV					
HTA	25,6	25,2	0,9	0,6-1,7	0,943
Dislipemia	21,9	23,4	1,1	0,6-1,9	0,775
Obesidad	37,7	44,3	1,3	0,8-2,2	0,283
Cambio de tratamiento					
No	13,1	36,4	3,8	2-6,9	< 0,0001
Sí	86,9	63,6			

Tabla 30. Características de los pacientes con DMT2 en los que se produce una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c \geq 0,8%). Variables cuantitativas.

	Mejoría del control glucémico (n = 160)	No mejoría del control glucémico (n = 107)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	63,1 \pm 11,8	64,1 \pm 12,1	1	-1,9-3,9	0,497
IMC (kg/m²)	32,9 \pm 7,4	32,6 \pm 7,2	0,3	-2,8-1,5	0,725
Glucosa (mg/dl)	211,9 \pm 68,3	147,9 \pm 43,2	64	49,3-78,2	< 0,0001
HbA1c inicial (%)	9,3 \pm 1,6	6,8 \pm 0,9	2,5	2,1-2,7	< 0,0001
HbA1 en los dos años previos (%)	8,8 \pm 1,7	6,9 \pm 0,9	1,9	1,6-2,3	< 0,0001

En la tabla 31 se muestran los resultados de la regresión logística para determinar los factores asociados con una mejoría del grado de control metabólico. Un descenso al menos de 0,8% de HbA1c se relacionaba con mayor edad, menor tiempo de evolución de la DMT2, peor control metabólico inicial y con el cambio de tratamiento hipoglucemiante tras la valoración de los pacientes en la consulta de endocrinología. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,676, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son capaces de explicar el 67,6% del descenso \geq 0,8% de la HbA1c.

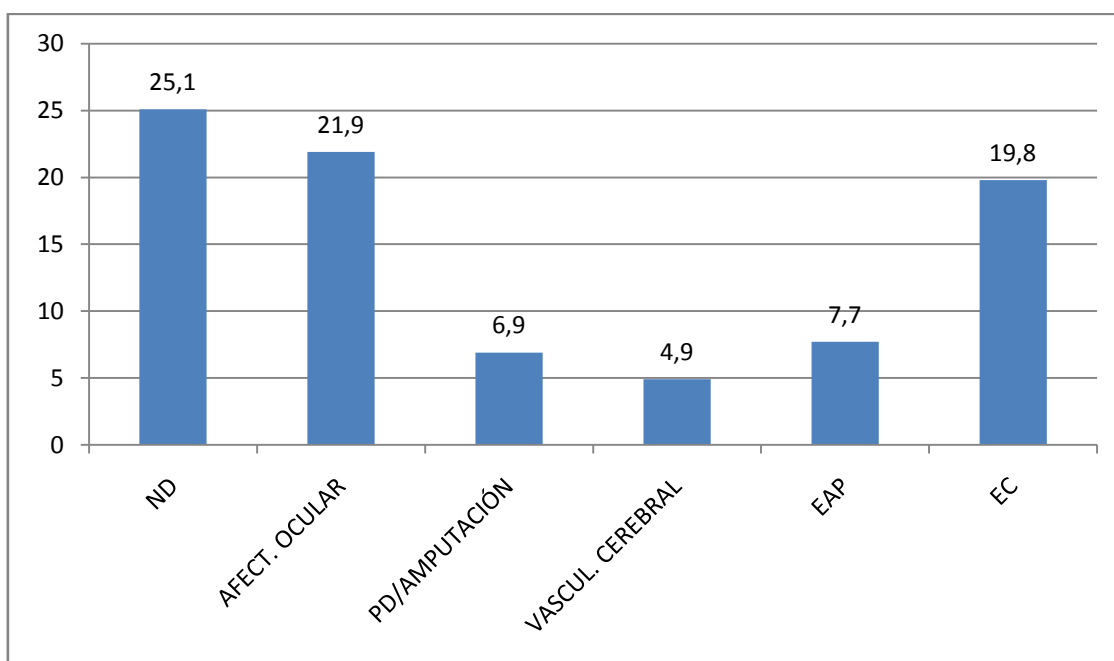
Tabla 31. Factores asociados con una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c \geq 0,8%) en el análisis de regresión logística multivariante.

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	1,04	1-1,1	0,041
Sexo varón	0,7	0,3-1,4	0,29
Tiempo de evolución < 5 años	4,6	1,6-13,3	0,005
HbA1c inicial (%)	5,5	3,4-9	< 0,0001
Glucosa plasmática inicial (mg/dl)	1	0,99-1,01	0,33
Tratamiento inicial con ADO	1,4	0,3-5,9	0,67
Tratamiento inicial con insulina (con o sin ADO)	0,7	0,1-3,8	0,68
Cambio de tratamiento hipoglucemiante	2,8	1,1-6,9	0,03

6.6. PREVALENCIA DE COMPLICACIONES ASOCIADAS EN LA COHORTE DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

El 27,1% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún tipo de complicación macrovascular, el 33,6% de los pacientes algún tipo de complicación microvascular y el 6,9% un pie diabético. En la figura 21 se especifica la prevalencia de cada una de las complicaciones.

Figura 21. Complicaciones macrovasculares, microvasculares y mixtas en los pacientes con DMT2.



ND: nefropatía diabética; Afect. ocular: afectación ocular; PD: pie diabético; Vascul. cerebral: vasculopatía cerebral; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria

Tal y como se ve en la figura 21, el 25,1% de los pacientes presentaba algún grado de ND. El 18,4% de los pacientes presentaban microalbuminuria y el 6,7% de los pacientes

macroalbuminuria. En el 13,3% de los sujetos incluidos en el estudio no se realizó despistaje de ND puesto que o bien no tenían una determinación de CAC en el año previo a su inclusión en el estudio, o bien no se determinó a lo largo de las 26 semanas de seguimiento. El CAC en aquellos pacientes con microalbuminuria fue de $97,9 \pm 68,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ mientras que en los pacientes con macroalbuminuria fue de $1166,3 \pm 1721,3$ $\mu\text{g}/\text{mg}$.

Los pacientes con ND presentaban de promedio una HbA1c en los dos años previos a su inclusión en el estudio 0,7% mayor (IC 95%: 0,3-1; $p = 0,001$). También presentaban una HbA1c inicial 0,5% mayor (IC 95%: 0,1-0,9; $p = 0,04$), un FG $6 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ menor (IC 95%: 1,1-10,9; $p = 0,016$), una PAS 5,8 mmHg mayor (IC 95%: 0,7-10,9; $p = 0,025$) y eran más mayores [2,9 años más (IC 95%: 0,2-5,7; $p = 0,033$)]. Además, la prevalencia de ND era mayor en varones (OR 2,6; IC 95%: 1,6-4,4; $p < 0,0001$), en aquellos pacientes con ≥ 5 años de evolución de la DMT2 (OR 2,1; IC 95%: 1,2-3,6; $p = 0,008$), en pacientes con HTA (OR 3,1; IC 95%: 1,4-6,4; $p = 0,002$), en aquellos con afectación ocular asociada (OR 3,9; IC 95%: 2,3-6,7; $p < 0,0001$) y en aquellos con afectación macrovascular (OR 2; IC 95%: 1,2-3,2; $p = 0,005$). En las tablas 32 y 33 se reflejan los factores asociados a la presencia de ND en esta cohorte de pacientes con DMT2.

Tabla 32. Factores asociados a la presencia de ND. Variables cualitativas.

	ND asociada (n = 101)	No ND asociada (n = 302)	OR	IC 95% para la OR	P
Sexo (varón/mujer)	77,2/22,8	56,3/43,7	2,6	1,6-2,4	< 0,0001
Tiempo de evolución					
< 5 años	19,8	33,8	2,1	1,2-3,6	0,0008
≥ 5 años	80,2	66,2			
HTA	91,1	76,8	3,1	1,4-6,4	0,002
Dislipemia	84,2	76,7	1,6	0,9-2,9	0,113
Tabaquismo	19,6	14,9	1,4	0,8-2,5	0,246
Obesidad	60	62,2	0,9	0,6-1,4	0,65
Afectación ocular	39,8	14,5	3,9	2,3-6,7	< 0,0001
Afectación macrovascular	36,6	22,5	2	1,2-3,2	0,005

Tabla 33. Factores asociados a la presencia de ND. Variables cuantitativas.

	ND asociada (n = 101)	No ND asociada (n = 302)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	62,6±12,3	65,5±11,3	2,9	0,2-5,7	0,033
IMC (kg/m²)	32,2±8,5	33,2±7,6	1	-0,7-2,5	0,273
PAS (mmHg)	145,3±24,7	139,5±21,3	5,8	0,7-10,9	0,025
PAD (mmHg)	77,3±14,9	78,1±12,8	-0,8	-2,3-3,8	0,627
Glucosa (mg/dl)	186,6±78,1	180,2±62,8	6,4	-22-9,3	0,424
HbA1c inicial (%)	8,6±2	8,1±1,8	0,5	0,1-0,9	0,04
HbA1c final (%)	6,7±1,1	6,6±0,9	0,1	-0,3-0,1	0,397
HbA1 en los dos años previos (%)	8,4±1,9	7,7±1,6	0,7	0,3-1	0,001
cLDL (mg/dl)	101,4±36,8	105,8±37,1	4,4	-5,7-14,4	0,396
cHDL (mg/dl)	41,3±10,9	43,6±13,2	2,3	-0,9-5,5	0,166
Triglicéridos (mg/dl)	183,7±140,5	169,7±219,4	14	-63,7-35,7	0,581
FG (ml/min/1,73 m²)	75,3±25,9	81,3±14,9	6	1,1-10,9	0,016

En la tabla 34 se muestran los resultados de la regresión logística multivariante para determinar los factores independientes asociados con la presencia de ND en esta cohorte de pacientes con DMT2. La ND se relacionó con ser varón, con el grado de

control metabólico en los dos años previos a la inclusión en el estudio, con la HbA1c inicial, con la presencia de HTA y también con la presencia de afectación ocular asociada. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,241, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son capaces de explicar el 24,1% de la ND.

Tabla 34. Factores asociados con la presencia de ND en el análisis de regresión logística multivariante.

	OR	IC95%	P
Edad (años)	1	0,9-1,1	0,104
Sexo varón	2,8	1,4-5,8	0,0004
Tiempo de evolución < 5 años	1,7	0,8-3,7	0,208
HbA1c inicial (%)	1,7	1,1-2,7	0,029
HbA1c en los dos años previos (%)	2	1,2-3,4	0,006
HTA	2,5	1,1-6,3	0,043
Dislipemia	1,3	0,5-2,9	0,597
Tabaquismo	1,3	0,5-3,3	0,524
Obesidad	1,8	0,9-3,7	0,088
Afectación ocular	3,1	1,5-6,4	0,002
Afectación macrovascular	1	0,5-2,2	0,95

El 21,9% de los pacientes presentaba una afectación ocular asociada, definida por cualquier grado de RD y/o EM. En el 16,3% de los pacientes incluidos en el estudio no se realizó fondo de ojo durante el año previo a la inclusión en el estudio ni tras su valoración en la consulta de endocrinología. En aquellos con afectación ocular, el 6,4% presentaban una RD no proliferativa leve, el 6,2% una RD no proliferativa moderada, el

1,8% una RD no proliferativa grave y el 4,9% una RD proliferativa; además el 8,4% presentaban un EM (asociado o no a RD).

La presencia de afectación ocular se asoció con una mayor edad (de media los pacientes presentaban 4 años más) (IC 95%: 1,1-6,8; $p = 0,007$) y con un peor control metabólico en los dos años previos antes de la inclusión en el estudio (HbA1c 0,8% mayor de media) (IC 95%: 0,3-1,2; $p = 0,003$). Además presentaban una prevalencia de ND mayor (OR 3,9; IC 95%: 2,3-6,7; $p < 0,0001$) y un tiempo de evolución mayor de la DMT2 (OR 6,1; IC 95%: 2,7-13,6; $p < 0,0001$). La afectación ocular no se asoció con la presencia de HTA, dislipemia, tabaquismo ni afectación macrovascular. Tampoco se asoció con el grado de control glucémico que presentaban los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio. En las tablas 35 y 36 se muestran las características de los pacientes con RD.

Tabla 35. Factores asociados a la presencia de afectación ocular. Variables cualitativas.

	RD asociada (n = 85)	No RD asociada (n = 304)	OR	IC 95% para la OR	P
Sexo (varón/mujer)	65,9/34,1	61,2/38,8	0,8	0,5-1,4	0,43
Tiempo de evolución					
< 5 años	8,2	35,2	6,1	2,7-13,6	< 0,0001
≥ 5 años	91,8	64,8			
HTA	85,9	78,3	1,7	0,9-3,3	0,122
Dislipemia	84,5	76,6	1,7	0,9-3,2	0,118
Tabaquismo	14,1	17,8	0,8	0,4-1,5	0,429
ND	48,7	19,6	3,9	2,3-6,7	< 0,0001
Afectación macrovascular	29,4	25	1,3	0,7-2,1	0,412

Tabla 36. Factores asociados a la presencia de afectación ocular. Variables cuantitativas.

	ND asociada (n = 85)	No ND asociada (n = 304)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	66,7±10,8	62,7±12,2	4	1,1-6,8	0,007
Glucosa (mg/dl)	180,6±75,9	181,1±63,9	0,5	-16,5-17,4	0,957
HbA1c inicial (%)	8,5±1,8	8,1±1,9	0,4	0,2-0,9	0,179
HbA1c final (%)	6,7±0,8	6,6±1	0,1	-0,4-0,2	0,422
HbA1 en los dos años previos (%)	8,5±1,8	7,7±1,7	0,8	0,3-1,2	< 0,0001
CAC (µg/mg)	273,9±1081,8	61,7,7±248,7	212,2	74,7-349,6	0,003

En la tabla 37 se muestran los resultados de la regresión logística multivariante para determinar los factores independientes asociados con la presencia de afectación ocular en esta cohorte de pacientes con DMT2. La afectación ocular se relacionó con el grado de control metabólico en los dos años previos a la inclusión en el estudio pero no con el grado de control glucémico a lo largo del estudio. También se relacionó con un tiempo de evolución mayor de la DMT2 y con la presencia de ND asociada. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,23, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son capaces de explicar el 23% de la afectación ocular.

Tabla 37. Factores asociados con la presencia de afectación ocular en el análisis de regresión logística multivariante.

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	1,1	0,9-1,2	0,074
Sexo varón	1,1	0,5-2,2	0,809
Tiempo de evolución ≥ 5 años	3,7	1,4-9,7	0,008
HbA1c inicial (%)	0,7	0,4-1,1	0,124
HbA1c en los dos años previos (%)	1,9	1,1-3,1	0,014
HTA	0,7	0,4-1,1	0,124
Dislipemia	1,1	0,5-2,6	0,808
Tabaquismo	0,9	0,4-2,6	0,986
ND	2,4	1,1-5,1	0,021
Afectación macrovascular	0,8	0,3-1,7	0,51

El 27,1% presentaban alguna complicación macrovascular (EC, EAP o vasculopatía cerebral). La presencia de afectación macrovascular se asoció con el sexo varón (OR 3,6; IC 95%: 2,2-5,8; $p < 0,0001$) y de media los pacientes tenían 6 años más (IC 95%: 3,7-8,2; $p < 0,0001$). La presencia de afectación macrovascular también se asoció con la presencia de HTA (OR 3,3; IC 95%: 1,7-6,5; $p < 0,0001$) sin existir diferencias estadísticamente significativas en la PAS pero si en la PAD (de media los pacientes con afectación macrovascular tenían una PAD 6,5 mmHg menor; IC 95 %: 3,8-9,3; $p < 0,0001$). Por otro lado, la afectación macrovascular también se asoció con la dislipemia (OR 9,4; IC 95%: 3,7-23,7; $p < 0,0001$) y el cLDL era de media 17,4 mg/dl menor en

aquellos pacientes con afectación macrovascular (IC 95%: 8,8-26,1; $p < 0,0001$). Por último, la afectación macrovascular se asoció con la presencia de ND (OR 2; IC 95%: 1,2-3,2; $p = 0,005$) sin existir diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de CAC. En las tablas 38 y 39 se pueden ver los factores asociados a la presencia de afectación macrovascular.

Tabla 38. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular. Variables cualitativas.

	Afectación macrovascular (n = 126)	No afectación macrovascular (n = 339)	OR	IC 95% para la OR	P
Sexo (varón/mujer)	81/19	54,3/45,9	3,6	2,2-5,8	< 0,0001
Tiempo de evolución					
< 5 años	24,6	32,2	1,5	0,9-2,3	0,115
≥ 5 años	75,4	67,8			
HTA	91,3	75,8	3,3	1,7-6,5	< 0,0001
Dislipemia	96	72	9,4	3,7-23,7	< 0,0001
Tabaquismo	18,3	16,2	1,2	0,7-1,9	0,603
ND	35,2	21,5	2	1,2-3,2	0,005
Afectación ocular	24,8	20,8	1,3	0,7-2,1	0,412

Tabla 39. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular. Variables cuantitativas.

	Afectación macrovascular (n = 126)	No afectación macrovascular (n = 339)	Diferencia de medias	IC 95% para diferencia de medias	P
Edad (años)	67,8±10,2	61,8±12,9	6	3,7-8,2	< 0,0001
PAS (mmHg)	139,7±22,2	141,4±22,4	1,7	-2,9-6,3	0,479
PAD (mmHg)	73,3±13,1	79,8±13,1	6,5	3,8-9,3	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	176,8±63,1	183,3±68,5	6,5	-7,6-20,7	0,364
HbA1c inicial (%)	8,2±1,9	8,2±1,9	0	-0,5-0,4	0,784
HbA1c final (%)	6,7±1	6,5±1	-0,2	-0,4-0,1	0,1
HbA1 en los dos años previos (%)	7,9±1,7	7,9±1,8	0	-0,4-0,3	0,791
cLDL (mg/dl)	92,3±41,4	109,7±34,2	17,4	8,8-26,1	< 0,0001
cHDL (mg/dl)	40,8±12,3	43,5±12,6	2,7	-0,2-5,6	0,064
Triglicéridos (mg/dl)	147,7±94,8	181,7±221,3	34	-8,9-76	0,12
CAC (µg/mg)	118,7±341,4	97,9±575,3	-20,8	-138,4-96,5	0,729

En la tabla 40 se muestran los resultados de la regresión logística multivariante para determinar los factores independientes asociados con la presencia de complicaciones macrovasculares en esta cohorte de pacientes con DMT2. Las complicaciones macrovasculares se relacionaron una mayor edad, el sexo varón y la presencia de dislipemia y no existió relación con el grado de control glucémico en los dos años previos ni durante la realización del estudio. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,316, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son capaces de explicar el 31,6% de la afectación macrovascular.

Tabla 40. Factores asociados a la presencia de afectación macrovascular en el análisis de regresión logística multivariante.

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	1,1	1-1,2	0,002
Sexo varón	4,1	1,9-8,8	< 0,0001
Tiempo de evolución \geq 5 años	0,9	0,4-2,2	0,883
HbA1c inicial (%)	1,2	0,8-1,7	0,474
HbA1c final (%)	1,1	0,8-1,7	0,474
HbA1c en los dos años previos (%)	0,9	0,6-1,4	0,568
HTA	2,1	0,8-5,9	0,144
Dislipemia	15,7	3,4-72,5	< 0,0001
Tabaquismo	1,4	0,5-3,8	0,502
ND	1,5	0,7-3,2	0,336
Afectación ocular	0,8	0,3-1,9	0,628

En la tabla 41 se pueden ver a modo de resumen los factores que de manera independiente se asocian con la presencia de complicaciones (ND, RD y complicaciones macrovasculares) en la regresión logística multivariante en esta cohorte de pacientes con DMT2 incluidos en el estudio.

Tabla 41. Factores asociados a la presencia de complicaciones en el análisis de regresión logística multivariante. Tabla resumen.

Complicación	Factores asociados	OR
ND	Sexo varón	2,8
	HbA1c inicial (%)	1,7
	HbA1c en los dos años previos (%)	2
	HTA	2,5
	Afectación ocular	3,1
RD	Tiempo de evolución \geq 5 años	3,7
	HbA1c en los dos años previos (%)	1,9
	ND	2,4
Complicación macrovascular	Edad	1,1
	Sexo varón	4,1
	Dislipemia	15,7

7. Discusión

7.1. CONTROL GLUCÉMICO Y DEL RESTO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Existen evidencias de la importancia que tiene el control metabólico en la aparición y progresión de las complicaciones relacionadas con la DM^{5,97,98}. Sin embargo, alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico supone un reto en la práctica clínica habitual, y además, esta dificultad no sólo se refleja en lo referente al control glucémico, sino también en el abordaje del resto de los factores de riesgo asociados. La hipoglucemia y la ganancia de peso son las dos barreras fundamentales para alcanzar un control glucémico óptimo en los pacientes con DMT2^{53,99}.

Existen un gran número de trabajos españoles que analizan el grado de control en los pacientes con DM. En un estudio realizado en 3.268 pacientes con DMT2 seguidos durante tres años en centros de AP de la Comunidad de Madrid¹⁰⁰, el porcentaje de sujetos que alcanzaban el objetivo de control glucémico (HbA1c < 7%) era de 56,3%, el objetivo de control tensional (PAS < 130 mmHg y PAD < 80 mmHg) era de 39,3 y 60,6% y de control lipídico (cLDL < 100 mg/dL, cHDL > 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres y triglicéridos < 150 mg/dL) era de 44,6, 58,3 y 69,2% respectivamente. En este estudio tras los tres años de seguimiento se producía una mejoría de todos los parámetros de control en los pacientes incluidos.

En otro estudio transversal realizado en consultas de AP de todo el territorio nacional¹⁰¹ en el que se analizaron datos de 5.382 pacientes, el 48,6% de los participantes presentaban una HbA1c < 7%. Los pacientes con una HbA1c ≥ 7% tenían un mayor tiempo de evolución de la DMT2 y una mayor prevalencia de complicaciones asociadas. Además, la prevalencia del resto de FRCV en este estudio también fue elevada. El 43,4% presentaban una obesidad, el 74,7% HTA, el 14,8% tabaquismo y el 72,9% dislipemia.

En otro estudio transversal realizado en Cataluña¹⁰², en el que se incluyeron 286.791 con DMT2 con una media de tiempo de evolución de 6,5 años y seguidos en centros de AP, el 56,1% de los sujetos presentaban una HbA1c ≤ 7%, el 31,7% alcanzaban el grado

de objetivo de control tensional definido con $PA \leq 130/80$ mmHg y el 37,9% presentaban un $cLDL < 100$ mg/dL. En este estudio, sólo el 12,1% alcanzaban el objetivo combinado de $HbA1c \leq 7\%$ juntos con $TA \leq 130/80$ mmHg y $cLDL < 100$ mg/dl.

Existen discrepancias entre los distintos estudios realizados en AP entre la asociación del género y la edad con el grado de control glucémico, pero parece claro que un tiempo de evolución más largo de la enfermedad y el tratamiento con insulina se asocian con una mayor probabilidad de control glucémico insatisfactorio¹⁰²⁻¹⁰⁴.

También se han publicado trabajos en pacientes con DM seguidos en AE en los que la consecución de objetivos de control tampoco es adecuada. La progresiva dificultad para mantener un buen control en los pacientes con DMT2 se demostró en el estudio UKPSD, en el que a los 9 años de seguimiento, de los pacientes que recibían tratamiento en monoterapia con dieta, metformina, SFU e insulina, sólo el 9, 13, 24 y 28% respectivamente alcanzaron un nivel de $HbA1 < 7\%$.

En un estudio realizado en 343 pacientes con DM (17,5% tenían una DM tipo 1 y el 82,5% una DMT2), únicamente el 26,5% de los pacientes con DMT2 seguidos durante 4 años en una consulta de endocrinología alcanzaban un objetivo de control glucémico adecuado¹⁰⁵. No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de $HbA1c$ al inicio del estudio y tras 4 años de seguimiento ni en los pacientes con DM tipo 1 ni en aquellos con una DMT2. No obstante, sí que se objetivó una mejoría del control lipídico a expensas del $cLDL$ y una mejoría del control tensional en los pacientes con DMT2.

En otro trabajo publicado en el que se incluyeron 1.177 pacientes con un tiempo de evolución de la DMT2 mayor de 10 años, únicamente el 30,4% de los participantes presentaban una $HbA1c < 7\%$ tras 3 años de seguimiento en AE, mientras que sólo el 9,2% de los pacientes alcanzaban un objetivo combinado de $HbA1c < 7\%$ y $cLDL < 100$ mg/dl¹⁰⁶.

El estudio Melodía¹⁰⁷ es un estudio transversal y multicéntrico llevado a cabo en 41 hospitales del territorio español. Se incluyeron 1.159 pacientes con DM de más de 10 años de evolución, de los cuales el 48% tenían una DM tipo 1. La presencia de otros

FRCV asociados a la DM fue muy elevada. Así, el 49,7% presentaban HTA, el 63,9% dislipemia, el 44,3% tabaquismo y el 28,4% obesidad. El 25,5% presentaban una HbA1c < 7% y únicamente el 4,3% de los pacientes con DM alcanzaban un objetivo combinado glucémico, lipídico y tensional (definido por HbA1c < 7%, PAS < 130 mmHg y PAD < 80 mmHg y cLDL < 100 mg/d junto con cHDL > 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres y triglicéridos < 150 mg/dl) mientras que el 41% de los pacientes no alcanzaban ninguno de los objetivos de control.

En un estudio trasversal realizado en todo el territorio nacional sobre prevalencia de DMT2 en médicos de AP (estudio PRISMA), en el que se incluyeron 495 sujetos, la prevalencia de prediabetes fue del 16% mientras que la prevalencia de DM fue del 11,1% (en un 3% de los casos era desconocida). En aquellos médicos de AP que sabían que tenían una DM el grado de control fue variable puesto que aunque el 62,5% presentaban una HbA1c < 7%, el 15% presentaban una HbA1c > 8,5%. El 87,5% de los médicos incluidos presentaban cifras de TA < 140/90 mmHg pero en aquellos que además asociaban una enfermedad macrovascular, sólo el 42,9% tenían un cLDL < 100 mg/dl¹⁰⁸.

En nuestro trabajo, la prevalencia de FRCV también es elevada. El porcentaje de pacientes con HTA no se modifica a lo largo del estudio y aunque desciende el porcentaje de pacientes con obesidad, esta disminución no es significativa. Sin embargo, se produce un aumento del porcentaje de pacientes que presentan una dislipemia, probablemente porque, inicialmente, el 13,7% de los pacientes no presentaban un perfil lipídico en los 6 meses previos al inicio del estudio, y por tanto, el porcentaje inicial de pacientes con dislipemia puede estar infraestimado.

Los factores que de forma independiente se asociaron a un mal control metabólico inicial en este trabajo eran la presencia de un mal control glucémico en los dos años previos antes de ser remitidos a la consulta de AE y la glucosa plasmática inicial. Estos datos ponen de manifiesto la inercia terapéutica, definida como la falta de inicio o intensificación del tratamiento cuando está indicado¹⁰⁹, presente en el manejo de las enfermedades crónicas en general y de la DMT2 en particular. Esta inercia puede afectar al 30-70% de los pacientes con DM y ser una de las principales causas de mal

control glucémico, junto con la falta de cumplimiento por parte del paciente y las limitaciones organizativas del propio sistema sanitario¹¹⁰. En el estudio *Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)*¹¹¹ llevado a cabo en Estados Unidos, se analizaron datos de 1.093 pacientes con DMT2 y HbA1c > 7% seguidos durante 18 meses, y se observó que la HbA1c media a partir de la cual se realizaba intensificación, bien con ADO o bien con insulina, era de 8,9%, con un rango entre 7,9% y 11,3%. En nuestro medio son pocos los estudios que evalúan la inercia terapéutica. Se ha publicado recientemente un trabajo llevado a cabo en a partir de los registros informáticos de AP en Cataluña¹¹². En este trabajo se analiza la inercia terapéutica en una cohorte de 23.678 pacientes con DMT2 tratados con 2 o más ADO y que presentaban una HbA1c > 7% en el año 2010 y que fueron seguidos durante 5 años. En el conjunto de la cohorte no se intensificó el tratamiento en el 26,2% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera intensificación fue de 17,1 meses cuando los valores de HbA1c eran entre 8-9,9% y de 10,1 meses en los pacientes con HbA1c > 10%. La media de HbA1c para la intensificación con un ADO fue de 8,7%±1,3 y para la intensificación con insulina de 9,4%±1,5.

En nuestro estudio se produjo una mejoría del control glucémico, con una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c a las 26 semanas de seguimiento independiente de la edad, sexo, tiempo de evolución de la DMT2, motivo de derivación, de si el paciente había sido valorado de forma previa en endocrinología o del tratamiento hipoglucemiante que recibían. Únicamente no se producía una mejoría del control metabólico estadísticamente significativa en aquellos pacientes que inicialmente ya presentaban un buen control glucémico. Esto pone de manifiesto que no eran remitidos a la consulta de endocrinología únicamente los pacientes con mal control metabólico, lo que podría condicionar un sesgo de selección, sino que hubo pacientes que a pesar de presentar un buen control, fueron derivados por la presencia de complicaciones agudas o crónicas asociadas a la DM o para el control de otras patologías endocrinológicas.

Por otra parte, se produjo un incremento del porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de HbA1c < 7% sin aumento del número de hipoglucemias moderadas o graves.

Los parámetros que se relacionaron de forma independiente con un descenso de la HbA1c de al menos el 0,8% fueron un peor control metabólico inicial, una duración menor de la DMT2, lo que probablemente esté relacionado con un menor deterioro en la secreción de insulina por parte de la célula β del páncreas, y el cambio de tratamiento hipoglucemiante. En este trabajo también la edad se ha asociado con una mayor probabilidad de mejoría del control metabólico. Este fenómeno se ha observado en otros estudios en el que los pacientes de mayor edad presentaban un mejor control glucémico, lo que pone en entredicho un menor grado de intervención en estos pacientes^{101,113}. A pesar de la mejoría del control glucémico, en el 28,4% de los pacientes no se alcanzan cifras de HbA1 < 7% tras su valoración en endocrinología e intensificación del tratamiento hipoglucemiante. Esto indica que probablemente, como los objetivos de la DM deben de individualizarse en función de las características de los pacientes, y aunque en determinados casos no se persiga un control glucémico tan estricto, debemos de cambiar en ocasiones nuestra estrategia terapéutica, con medidas dirigidas a promover la autonomía del paciente con DMT2.

Por otro lado, en este estudio también se produjo una mejoría del resto de parámetros (PAS, PAD, cLDL, triglicéridos e IMC), lo que indica que se realizaba un manejo global de todos los FRCV. No se produjo una mejoría de la cifra de cHDL, aunque sí del porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de cHDL en objetivo tras 26 semanas de seguimiento. También se produjo un incremento del porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo combinado glucémico, tensional y lipídico, aunque este porcentaje sigue siendo muy bajo, al igual que en otros trabajos publicados, como el estudio Melodía ya comentado previamente¹⁰⁷, o el estudio epidemiológico del paciente diabético atendido en centros de AP (EPIDIAP)¹¹³, en que se incluyeron 679 pacientes con DM, siendo el 11,5% sujetos con DM tipo 1, mientras que el resto de participantes eran pacientes con DMT2 que podían estar o no en tratamiento con insulina. En este estudio se objetivó que sólo el 5,8% de los participantes cumplían los objetivos de la ADA. Además, en este trabajo sólo en el 40% de los pacientes con control insatisfactorio el médico declaró su intención de modificar tratamiento, lo cual aumentó discretamente cuando se analizó el grupo de pacientes que presentaban una HbA1c > 8%, lo que significa que, pesar de encontrarse lejos de los objetivos de

control, casi en la mitad de los casos se decidió no modificar tratamiento. Este dato vuelve a poner de manifiesto la inercia terapéutica presente en el manejo de los pacientes con DM y la limitación fundamental que suponen las hipoglucemias a la hora de conseguir un control glucémico adecuado.

7.2. TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES

El tratamiento hipoglucemiante que reciben los pacientes con DMT2 ha sido analizado en varios estudios. En un artículo publicado en el año 2014¹¹⁴ en el que se incluyeron 286.791 pacientes diagnosticados de DMT2 antes de julio del año 2009 y seguidos en AP, el 24,4% eran manejados exclusivamente con modificaciones en el estilo de vida. En cuanto al tratamiento farmacológico, el 35,1, 21 y 2,8% recibían tratamiento con 1, 2 y 3 ADO respectivamente, mientras que el 17,7% recibían tratamiento con insulina (en monoterapia en el 7,7% de los casos o en combinación con ADO en el 10% de los casos). El 41,2% de los sujetos incluidos estaban en tratamiento con metformina en monoterapia o asociada con otros ADO o insulina excepto en pacientes con un FG < 30 ml/min/1,73². El 17,4% de los pacientes con DMT2 incluidos recibían tratamiento con SFU mientras que el 2,5% recibían tratamiento con otro tipo de ADO. Al igual que en nuestro trabajo, el tratamiento con insulina se utilizaba en aquellos casos con mayor evolución de la DMT2 o ante la presencia de enfermedad renal grave.

En otro estudio transversal publicado en el año 2014, en el que se incluyeron pacientes con DMT2 seguidos en AP entre los años 2011 y 2012, y al que se ha hecho referencia con anterioridad¹⁰¹, el 76,8% de los pacientes realizaban un seguimiento de dieta y el 53% una actividad física de forma habitual. En este caso, todos los pacientes recibían tratamiento farmacológico para la DMT2, y no había pacientes en los que el manejo se realizara exclusivamente con medidas higiénico-dietéticas. El 59,1% de los pacientes recibían tratamiento con dos o más ADO. El 22,3% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina, sobre todo asociada a algún tipo de ADO. Los pacientes con HbA1c ≥ 7% recibían terapia hipoglucemiante más compleja, que en el 77% de los casos incluía la insulina, mientras que el seguimiento de la dieta y la práctica de ejercicio habitual fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con HbA1c < 7%. La

proporción de pacientes con HbA1c < 7% fue inferior en los pacientes tratados con combinación de fármacos hipoglucemiantes y con insulina, especialmente en los tratados con 3 o más fármacos y con dos o más 2 dosis de insulina. Al igual que sucede en nuestro estudio, los pacientes en tratamiento con insulina presentaban un peor control glucémico. Este aspecto se ha observado en varios estudios^{104, 114-116} lo que sugiere un intento de adaptar el tratamiento hipoglucemiante a las necesidades del paciente, aunque no siempre se consiga como refleja la falta de consecución del objetivo de control glucémico.

En otro estudio publicado recientemente, en el que se incluyeron pacientes con DMT2 seguidos en AP entre los años 2007-2013¹¹⁶, el porcentaje de sujetos que recibían tratamiento farmacológico era de 71,9% en el año 2007 y aumentó hasta el 81,6% en el año 2013. El porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con ADO (en monoterapia o en combinación) era del 54,4% en el año 2007 y aumentó hasta el 61,6% en el año 2013, al igual que el tratamiento con insulina (sola o con ADO) que aumentó desde 17,5% hasta el 20% en el año 2007 y 2013 respectivamente. En este estudio también se evaluaron los datos en función del tipo de ADO. Desde el año 2007 al año 2013 se produjo un aumento del porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con metformina, glinidas, IDPP-4 y a-RGLP1. Sin embargo, descendió el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con SFU, ID y glitazonas. Los I-SGLT2 no estaban incluidos en este trabajo al no encontrarse comercializados en España en el año 2013.

En nuestro trabajo, se cambió el tratamiento hipoglucemiante en el 75,1% de los pacientes. Tras 26 semanas de seguimiento, se aumentó el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento combinado con ADO + insulina así como el número de ADO que recibían los pacientes de forma estadísticamente significativa. Aumentó el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con metformina, a-RGLP1 e I-SGLT2. También se produjo un aumento en la utilización de IDPP-4 y glinidas aunque no de forma estadísticamente significativa y una disminución en la utilización de SFU e ID, mientras que el porcentaje de pacientes que recibe tratamiento con TZD permaneció estable. Existen múltiples trabajos que describen un aumento en la utilización de

metformina en pacientes con DMT2 y una disminución en el uso de SFU^{117,118}. Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes que están en tratamiento con glinidas en nuestro caso, superior al de otros trabajos publicados¹¹⁶.

La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar una DMT2, pero además es un factor asociado a un peor control metabólico en los pacientes con DMT2¹¹⁹. Los fármacos hipoglucemiantes que existen en la actualidad tienen efectos diferentes sobre el peso corporal. Globalmente se podría decir que los fármacos que estimulan la secreción de insulina incrementan el peso corporal, pero los resultados difieren según los estudios. La mayoría de consensos admiten que la insulina y determinados ADO (SFU, glinidas y TZD) producen un incremento en el peso corporal, aunque probablemente en el caso de las TZD se deba a una retención hídrica. Sin embargo, los a-RGLP1 y los I-SGLT2 se asocian a una pérdida de peso, mientras que existen otros ADO (metformina, I-DPP4 e ID) que producen un efecto neutro en el peso¹²⁰. En nuestro caso se produjo un aumento en la utilización de a-RGLP1 e I-SGLT2, lo que explica en parte la disminución del IMC tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de AE, a pesar de la mejoría del control metabólico.

Las hipoglucemias constituyen una de las principales complicaciones agudas del tratamiento de la DM⁹⁹, y existen algunos factores de riesgo que aumentan su frecuencia como la ERC, el consumo de alcohol, el tratamiento intensivo para la DM, el tratamiento hipoglucemiante utilizado (fundamentalmente la insulina y los ADO segretagogos) y la edad avanzada. Las hipoglucemias pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden tener complicaciones invalidantes o mortales. No obstante, en muchos casos las hipoglucemias pueden ser asintomáticas, como se ha observado en estudios con monitorización continua de la glucosa, en los cuales casi la mitad de los pacientes puede tener alguna hipoglucemia bioquímica sin presentar la clínica típica¹²¹.

Los datos de que disponemos actualmente sobre el riesgo de hipoglucemias de las diferentes familias de antidiabéticos provienen de los resultados observados en ensayos clínicos y en estudios observacionales¹²². Estos últimos tienen mucho más interés, puesto que se han realizado en población general, mientras que en los ensayos

clínicos se excluyen habitualmente los pacientes con pluripatología o de edad avanzada, que son los que tienen más riesgo de hipoglucemias. Prácticamente todos los fármacos han presentado algún grado de hipoglucemias incluida la metformina o los I-DPP4. En el estudio UKPDS, ya se comprobó que los enfermos con tratamiento únicamente dietético también presentaron alguna hipoglucemia no grave, debido a la mejoría de la sensibilidad a la insulina endógena consecuente de la pérdida de peso. No obstante, el gran volumen de las hipoglucemias, y especialmente las graves (que requieren de la asistencia de otra persona para revertir el cuadro clínico), se concentra en los usuarios de SFU, repaglinida e insulina. Existe una enorme variabilidad en la incidencia de hipoglucemias en función de los estudios dada la falta de homogeneidad (las incidencias pueden llegar a alcanzar valores de 50 episodios por paciente y año)¹²³.

En nuestro trabajo se produce una mejoría del control metabólico sin un aumento de las hipoglucemias moderadas o graves. Esto se puede explicar porque aunque se produce un aumento del porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con insulina asociada a ADO tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología, sobre todo se produce un aumento en la utilización de ADO con menos capacidad de producir hipoglucemias. Por otra parte se produce un descenso en la utilización de SFU y el aumento en la utilización de glinidas no es significativo.

7.3. COMPLICACIONES MICROVASCULAR Y MACROVASCULARES ASOCIADAS A LA DIABETES MELLITUS

Al igual que en nuestro estudio, la prevalencia de complicaciones asociadas a la DM ha sido estudiada ampliamente.

La ND es una grave complicación microvascular que se desarrolla tanto en los pacientes con DMT2 como en los pacientes con DM tipo 1, con una importante repercusión sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, puesto que su evolución natural lleva al fracaso renal y además, se asocia a ECV, con una alta tasa de mortalidad. En nuestro país, los pacientes con DM y ERC asociada son más mayores y presentan una mayor morbilidad cardiovascular (dislipemia, EC, insuficiencia cardíaca o EAP) que la población sin DM con ERC¹²⁴.

Aunque el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares con un tratamiento optimizado se ha reducido de forma importante en las últimas décadas, la DM sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en todo el mundo y la incidencia de ND aumenta en paralelo al aumento de la prevalencia de DMT2. Según datos del año 2010 de la Sociedad Española de Nefrología, la DM representa la principal causa de ERC avanzada y es la responsable del 24,7% de los casos de tratamiento sustitutivo renal, aunque en algunos casos como en las Islas Canarias, esa tasa alcanza el 45%¹²⁵.

En el estudio UKPDS se objetivó que el 6,5% de los pacientes con DMT2 presentaban microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico de la DM, mientras que a los 10 años de evolución, el riesgo de presentar microalbuminuria era del 25%, el de presentar proteinuria del 5% y el de requerir trasplante renal del 0,8%. El riesgo anual de aparición de microalbuminuria fue del 2% y de su progresión a proteinuria del 2,8%⁹².

En un estudio publicado en el año 2013 realizado en población española, en el que se incluyeron 1.145 pacientes con DMT2 con un tiempo de evolución medio de 9,1 años y una HbA1c media de 7,3%, la prevalencia de ERC fue de 27,9%. El 75,1% de los pacientes presentaban además HTA, el 46,5% obesidad y el 13,8% eran fumadores activos. En el análisis multivariante, los factores que de manera independiente se asociaron con la presencia de ERC fueron la edad, el sexo femenino, la PAS > 150 mmHg, la duración más prolongada de la DM y la presencia de afectación macrovascular asociada¹²⁶.

En el estudio de Perez A et al del que ya se ha comentado de forma previa¹⁰¹, también se evaluó la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la DM aunque no analizaron los factores asociados. En este caso, la prevalencia de ND fue menor (13,9%). Además, el 19,5% de los pacientes presentaban una ERC estadio 3 (FG estimado ≥ 30 ml/min/1,73m² y < 60 ml/min/1,73m²), el 1% una ERC estadio 4 (FG estimado ≥ 15 ml/min/1,73m² y < 30 ml/min/1,73m²) y el 0,5% una ERC estadio 5 (FG estimado ≤ 15 ml/min/1,73m²).

Otros estudios realizados en diferentes países han encontrado que en la población con DMT2 la prevalencia de microalbuminuria (que es la manifestación más precoz de ND) y de proteinuria es del 27-43% y del 7-10% respectivamente¹²⁷⁻¹²⁹.

En otro trabajo publicado recientemente¹³⁰, en el que se realiza un análisis transversal de los datos demográficos y clínicos registrados en la base de datos IDIBAPS Biobank y en el que se incluyeron datos de 1.397 pacientes con DMT2, el porcentaje de ND fue del 29,3%. En este caso la presencia de ND se asoció con la edad, con la presencia de afectación macrovascular y RD asociada y con la presencia de HTA. Además, los pacientes que tenían ND presentaban un peor control glucémico y recibían con más frecuencia tratamiento con insulina como tratamiento hipoglucemiante.

En nuestro trabajo, la prevalencia de ND fue del 25,1%, similar a los trabajos publicados en población española^{126,130}, aunque cabe destacar que el 13,3% de los casos no se realizó el despistaje, bien porque no disponíamos de datos de forma previa a la inclusión en el estudio o bien porque los pacientes no acudieron a la revisión o no

se realizaron la analítica correspondiente, puesto que se trata de un estudio realizado en práctica clínica habitual. En nuestro caso, los datos que se asociaron a la presencia de RD en el análisis multivariante fueron el sexo varón, el grado de control glucémico (HbA1c media en los dos años previos a la inclusión en el estudio y también HbA1c inicial), la presencia de HTA y la presencia de afectación ocular asociada. No se encontró relación con la presencia de afectación macrovascular como en otros trabajos^{126,130}, ni con la edad o el tiempo de evolución de la DMT2.

Las complicaciones oculares asociadas a la DM (RD, afectación macular, glaucoma y cataratas), además de disminuir la calidad de vida de los pacientes con DM, suponen un elevado coste económico¹³¹. Por otro lado, la RD supone un aumento de la mortalidad¹³². En el año 2002 la OMS estimaba que en el mundo había unos 161 millones de personas con deficiencia visual y de éstas, 37 millones sufrían ceguera (4,8% debida a la presencia de RD)¹³³. En España, según la Organización Nacional de Ciegos (ONCE), entre el total de sus afiliados en el año 2017, el 5,74% tienen RD, ocupando el sexto lugar entre las causas más frecuentes de ceguera o disminución de la agudeza visual¹³⁴.

La prevalencia de RD se relaciona fundamentalmente con los años de evolución de la DM y con el grado de control metabólico^{34, 135,136}. En la DMT2 la prevalencia de RD en el momento del diagnóstico puede oscilar entre el 6-30%¹³⁶. En el estudio UKPDS en paciente con DMT2 de reciente diagnóstico, el 39% de los varones y el 35% de las mujeres presentaban RD¹³⁷. El estudio epidemiológico de Wisconsin reveló que, a los 15 años del diagnóstico, el 98% de los pacientes con DM tipo 1 y el 78% de los pacientes con DMT2 presentaban RD¹³⁸. No obstante, estos trabajos ya no son representativos de la situación actual. En un metanálisis publicado en el año 2013 en el que se incluyeron 72 estudio de 33 países¹³⁹, se encontró una prevalencia de RD que variaba desde el 10% al 61% en población con DM conocida y del 1,5 al 31% en pacientes con DM de reciente diagnóstico. La prevalencia de RD además fue mayor en los países en desarrollo.

También existen varios trabajos nacionales que evalúan la prevalencia de RD. En un estudio retrospectivo publicado en el año 2015 en el que se incluyeron 108.723

pacientes con DMT2 en los que el despistaje de RD se realizó mediante fotografía de retina, la prevalencia de cualquier grado de RD fue del 12,3% (el 7,5% presentaban una RD no proliferativa leve, el 3,3% una RD no proliferativa moderada, el 0,86% una RD no proliferativa severa, el 0,36% una RD proliferativa y el 0,18% un EM)¹⁴⁰. En este estudio los factores que se asociaron con la presencia de RD fueron la duración de la DM (6,9% de los participantes con < de 5 años de evolución presentaban una RD frente al 23,7% de aquellos en los que la duración de la DM era > 15 años), el grado de control metabólico (prevalencia de 8,4% en sujetos con HbA1c ≤ 7% frente al 22,9% en aquellos con HbA1c > 9%), la presencia de HTA y el tratamiento con insulina.

En otro estudio publicado también en el año 2015 realizado en Cataluña entre los años 1993 y 2002, se analizaban la calidad de los cuidados en los pacientes con DMT2 y su impacto sobre el grado de control metabólico y las complicaciones asociadas. La prevalencia de RD en 1993 fue del 19,3% mientras que esta preveleció disminuyó al 10% en el año 2002¹⁴¹.

En el estudio de Perez A et al del que ya se ha comentado de forma previa¹⁰¹, la prevalencia de RD fue del 11,4%, mayor en aquellos pacientes que presentaban un peor control glucémico.

Por último, el estudio *DM HOPE Study* es un estudio transversal, multicéntrico realizado en población española y que ha sido publicado recientemente¹⁴². Se han incluido 14.266 pacientes con DMT2 valorados entre los años 2009-2011. El tiempo de evolución medio de la DMT2 fue de 9 años y la media de HbA1c fue de 7,3%. Además, el 49,8% presentaba obesidad, el 74,1% dislipemia y el 72,9% HTA. La prevalencia de RD fue del 14,9%. En este trabajo, los factores que se asociaron con la presencia de RD en el análisis de regresión logística multivariante fueron un mayor tiempo de evolución de la DMT2, un FG < 60 ml/min/1,73m², un peor control glucémico y la presencia de HTA.

En nuestro trabajo, la prevalencia de afectación ocular asociada a la DM fue del 21,9%, siendo oftalmología el servicio remitente a la consulta de AE en el 4,7% de los casos. En nuestro trabajo no sólo se incluyó la presencia de RD, sino también el EM, mucho más

frecuente en los pacientes con DMT2 y que represente la principal causa de disminución de la agudeza visual en el conjunto de pacientes con DM. En el análisis de regresión logística multivariante, los datos que se asociaron con la presencia de afectación ocular fueron el tiempo de evolución de la DMT2, el grado de control glucémico en los dos años previos a la inclusión de los pacientes en el estudio y la presencia de ND. En nuestro caso, no se encontró relación con la presencia de HTA, a diferencia de los estudios comentados de forma previa^{140,142}. Además, en el 16,3% de los pacientes incluidos no se realizó despistaje de afectación ocular asociada a la DMT2, bien porque los pacientes no tenían fondo de ojo en el año previo a la inclusión en el estudio o bien porque no se solicitó o no se realizó tras su valoración en endocrinología. Aunque las últimas recomendaciones de la ADA⁸³ son que si no existe evidencia de RD en uno o más exámenes oculares y siempre que el paciente presente un buen control glucémico, se debe considerar realizar un fondo de ojo cada 2 años (nivel de recomendación B), en los pacientes con un tiempo de evolución de la DM prolongado se debería replantear la necesidad de seguir realizando el fondo de ojo de forma anual.

El pie diabético supone una complicación grave de la DM por su elevada morbimortalidad. La prevalencia de úlceras en la población con DM se ha estimado entorno al 6,3%¹⁴³. La tasa de amputaciones de miembros inferiores de personas con DM en España casi dobla la de los países de nuestro entorno¹⁴⁴. En un estudio realizado en España y publicado en el año 2014¹⁴⁵ se analizó la tendencia de amputaciones en miembros inferiores tanto en población con DM como en población sin DM durante el período de tiempo 2001-2008. Para la elaboración de este trabajo se obtuvieron datos a partir de los informes de alta con los diagnósticos codificados. Durante este período de tiempo se realizaron en España 46.536 amputaciones menores de miembros inferiores y 43.528 amputaciones mayores. El 64,5% de estas amputaciones se realizaron en pacientes con DM, fundamentalmente en pacientes con DMT2. Durante este período de tiempo se produjo un descenso tanto de amputaciones mayores como menores en pacientes con DM tipo 1 y en pacientes con DMT2.

En un estudio publicado en el año 2017 se analizaron las características y la mortalidad de los pacientes atendidos en una unidad multidisciplinar de pie diabético. Se incluyeron todos los pacientes (345 sujetos con DM tipo 1 y DMT2) seguidos en una unidad de pie diabético durante los años 2008-2014. El 65,8% eran varones con una mediana de HbA1c de 7,9% y una mediana de tiempo de evolución de la DM de 14 años¹⁴⁶. La prevalencia de complicaciones crónicas asociadas era muy elevada puesto que el 60,2% presentaban un RD, el 43,2% una disfunción renal, el 39,4% una cardiopatía isquémica y el 16,8% una enfermedad cerebrovascular. En este estudio los pacientes fueron seguidos durante un máximo de 8,1 años y se produjo el fallecimiento en el 36,5% de los casos. En el 54,8% de los casos la causa responsable de la muerte fue la ECV y llama la atención que en el 7,1% de los casos la causa responsable de la muerte fuera por fracaso multiorgánico o sepsis asociada a la lesión del pie. En este trabajo, las variables que de forma independientes se asociaron a una disminución de la supervivencia fueron una mayor edad, la presencia de una amputación previa, el tabaquismo activo, la ECV, enfermedad cerebrovascular y la presencia de disfunción renal.

En nuestra cohorte de pacientes la prevalencia de pie diabético o amputación de miembros inferiores fue del 6,9%. Dada la baja prevalencia de esta complicación, en este trabajo no se realizó en análisis de los factores asociados.

La DM condiciona un importante incremento de ECV, tanto de EC como de enfermedad cerebrovascular, fallo cardíaco y EAP. Los sujetos con DMT2 tienen de 2-4 veces más riesgo cardiovascular que aquellos sin DM. Este riesgo es más elevado en mujeres que en varones. Tener una DM duplica el riesgo de EC en varones y lo cuadruplica en mujeres¹⁴⁷. Además, la ECV es la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM. En España, hay estudios que señalan que la patología vascular es la responsable de la mortalidad en la mitad de los individuos con DM¹⁴⁸, e incluso hay estudios que la sitúan en cifras más elevadas, en torno al 75-80%¹⁴⁹. El tratamiento agresivo multifactorial de la hiperglucemia, la dislipemia, la HTA y la antiagregación plaquetaria producen reducciones efectivas de las complicaciones vasculares y de la mortalidad en la población con DMT2 tal y como reflejó el estudio Steno-2, en el que

se incluyeron 160 pacientes con DMT2 que fueron seguidos durante 13,3 años. En este estudio, tras una intervención a nivel de todos los FRCV, se obtuvo una reducción de la mortalidad cardiovascular del 57% y una reducción en la mortalidad global del 46%⁹⁷. Este estudio ha sido recientemente actualizado y ha puesto de manifiesto que un tratamiento intensivo durante los primeros 7,8 años se asocia a un aumento de la esperanza de vida media de 7,9 años, tras un periodo de seguimiento de 21 años⁹⁸.

Recientemente se ha analizado la tendencia entre 1990 y 2010⁴⁹ de las complicaciones crónicas de la DM en Estados Unidos y, a lo largo de estos 20 años, se han observado reducciones de un 68% en la incidencia de IAM, un 53% en el caso del ictus, un 52% en amputaciones de extremidades inferiores y un 29% en insuficiencia renal terminal. Asimismo, diversos estudios realizados exclusivamente en países desarrollados, han puesto de manifiesto una reducción de la mortalidad durante las dos últimas décadas de entre un 15 y un 40% cada 10 años¹⁵⁰, a pesar del aumento de la incidencia y prevalencia de la DM. Son varias las explicaciones para este descenso: la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica e ictus isquémico, la reducción del tabaquismo, el diagnóstico cada vez más precoz de casos de DM y la implementación de medidas terapéuticas establecidas en las distintas guías de práctica clínica para controlar cada vez más eficazmente la hiperglucemia y el resto de FRCV.

En futuros análisis de tendencias de mortalidad cabe esperar que, con la llegada en los últimos 8 años de diversos fármacos hipoglucemiantes que reducen la mortalidad cardiovascular y global, el impacto en los análisis de la mortalidad será más esperanzador. Hay dos estudios que analizan la mortalidad cardiovascular con fármacos hipoglucemiantes I-SGLT2: *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOMES)*¹⁵¹, publicado en el año 2015, y *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS)*¹⁵², publicado en el año 2017. Por otro lado, hay dos estudios que analizan la mortalidad cardiovascular con los a-RGLP1: *Liraglutide and Cardiovascular Outcome in Type 2 Diabetes (LEADER)*¹⁵³ y *Semaglutide Cardiovascular Outcome in Patients with Type 2 Diabetes*¹⁵⁴, ambos publicados en el año 2016 y . En el estudio EMPA-REG se incluyeron 7.028 pacientes con DMT2 y ECV establecida. Los pacientes fueron

aleatorizados a placebo, empagliflozina 10 mg o empagliflozina 20 mg añadida al tratamiento convencional y se realizó seguimiento durante 3,7 años. En este estudio se produce una reducción del 13% del objetivo combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus no mortal), una reducción del 38% de mortalidad por causa cardiovascular, del 32% de muerte por cualquier causa y del 35% de hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el estudio CANVAS se incluyeron 10.142 pacientes con DMT2 y ECV establecida o mayores de 50 años con ≥ 2 FRCV. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo, canagliflozina 100 mg o canagliflozina 300 mg añadida al tratamiento convencional y se realizó seguimiento durante 3,6 años. En este trabajo se produce una reducción del 14% del objetivo combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus no mortal) y una reducción del 13% de mortalidad por causas cardiovascular. Sin embargo, no se produce una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa. En el estudio LEADER se incluyeron 9.340 sujetos con DMT2 mayores de 50 años con ECV establecida o mayores de 60 años con al menos un FRCV asociado. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo y liraglutide 1,8 mg o la dosis máxima tolerada y se realizó seguimiento durante 3,8 años. En este trabajo se produce una reducción del 13% del objetivo combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus no mortal), del 22% de muerte por causa cardiovascular y del 15% de mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, no se produce una reducción los episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca de forma estadísticamente significativa. En el estudio realizado con Semaglutide, a-RGLP1 no comercializado de momento en España, se incluyeron 3795 pacientes con las mismas características que en estudio LEADER. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo o semaglutide 0,5-1 mg semanal y se realizó seguimiento durante 2 años. En este trabajo se produce una reducción del 26% del objetivo combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus no mortal), sin encontrarse diferencias en el análisis de muerte por causa cardiovascular.

En España, los estudios longitudinales publicados que indican la incidencia de episodios cardiovasculares en los individuos con DM son escasos. En el trabajo de Tomás et al¹⁵⁵, en el que se incluyeron 1.059 varones con una edad comprendida entre los 30-59 años y en los que se realizó un de seguimiento de 28 años, se observó una

incidencia acumulativa estimada de EC ajustada por la edad del 17,6% para los individuos que presentaban una glucemia inicial superior a 110 mg/dl o habían sido diagnosticados anteriormente de DM.

Rius et al¹⁵⁶ publicaron un estudio longitudinal clínico basado en pacientes ambulatorios llevado a cabo en 176 pacientes sin ECV y en los que se realizó un seguimiento de 6,3 años. En este trabajo, la incidencia acumulada de macroangiopatía, definida como EC, ictus o claudicación intermitente fue del 15,9% (6,3% para EC, 8% para enfermedad cerebrovascular y 4% para EAP).

Por otra parte, varios estudios transversales han presentado estimaciones brutas de la prevalencia de las complicaciones macrovasculares en España, aunque la prevalencia es muy variable en función de las diferentes metodologías utilizadas y las distintas características clínicas de la población^{100-102,108}. La prevalencia de cardiopatía isquémica en estos estudios oscila entre 2-11,9%, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular entre 1-5,5% y de EAP entre 2,9-10,1%. Arteagoitia et al¹⁵⁷ estudiaron a 2.920 pacientes con DMT2 del País Vasco utilizando una red de consultas médicas centinela durante el año 2000. Observaron una prevalencia de enfermedad macrovascular del 21,6% en casos de DM de reciente diagnóstico y de un 33% en casos de DM ya conocida.

En nuestro trabajo, la prevalencia de complicaciones macrovasculares fue del 27,1%, siendo la más frecuente la EC (19,8%). No obstante, probablemente esta prevalencia esté infradiagnosticada puesto que no se consideró como enfermedad macrovascular la presencia de insuficiencia cardíaca ni de fibrilación auricular. Es frecuente que la insuficiencia cardíaca y la DMT2 coexistan y que cada una de ellas afecte de forma adversa a curso natural de la otra. Los estudios en poblaciones con insuficiencia cardíaca revelan una prevalencia de DMT2 del 12-30%^{159,159}. Además, la insuficiencia cardíaca es la causa principal de hospitalización en los pacientes con DMT2 con albuminuria asociada¹⁶⁰ y a la inversa, la DMT2 aumenta la hospitalización en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁶¹. Por otra parte, la DMT2 es frecuente en los pacientes con fibrilación auricular. La DMT2 y a fibrilación auricular comparten FRCV

asociados comunes como la HTA y la obesidad. No obstante, no se ha establecido el papel independiente de la DM en el desarrollo de fibrilación auricular¹⁶². Los factores que de manera independiente se asociaron a la presencia de afectación macrovascular en esta cohorte de pacientes fueron una mayor edad, el sexo varón y a presencia de dislipemia. No se encontraron diferencias en cuanto al control glucémico en los dos años previos a la inclusión en el estudio ni en los valores de HbA1c al inicio del estudio.

7.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta una serie de limitaciones.

- Los pacientes incluidos son aquellos que acuden a dos de las cuatro consultas de endocrinología del Hospital Universitario de Guadalajara y por tanto, no se pueden extrapolar los datos a todos los pacientes con DMT2 derivados a AE en nuestra área sanitaria, aunque presumiblemente las características de los pacientes sean similares en las cuatro consultas dado que no existe una consulta monográfica para el manejo de los pacientes con DMT2.
- Existe un elevado porcentaje de pacientes que no presentan determinación de HbA1c en los 6 meses previos de su valoración inicial, incluso aunque el motivo de derivación sea la DM, así como el elevado porcentaje de pacientes que no acuden a la revisión. Estos datos apoyan la necesidad de mejorar el manejo de los pacientes con DMT2, pero limita la interpretación de los datos relativos a la mejoría del control glucémico.
- Los objetivos de control glucémico que se han propuesto (HbA1c < 7%) no son individualizados en función de las características de los pacientes y las comorbilidades asociadas.
- El seguimiento de los pacientes se ha realizado a 26 semanas, lo que impide realizar estudio sobre la incidencia de complicaciones asociadas a la DM. Por tanto, se ha calculado la prevalencia de complicaciones asociadas a la DM a lo largo del trabajo, sin evaluar la diferencia de las mismas al inicio o final del estudio.

8. Conclusiones

De este estudio se extraen una serie de conclusiones que pueden ayudar a la hora de mejorar el seguimiento de los pacientes con DMT2 en nuestro medio:

- 1.- Los pacientes son derivados a la consulta de AE, mayoritariamente, cuando la DMT2 presentan un mal control metabólico. Además, con frecuencia asocian otros FRCV y complicaciones crónicas que a su vez requieren un abordaje integral.
- 2.- En este trabajo se observa una mejoría del control glucémico de los pacientes con DMT2 tras su valoración en AE, aunque en muchas ocasiones los objetivos terapéuticos sean difíciles de alcanzar en la práctica clínica habitual. Esta mejoría del control es independiente a las características de los pacientes y únicamente no se produce en aquellos sujetos que ya presentan un buen control metabólico previo.
- 3.- La mejoría del control metabólico se debe, en parte, a que tras la valoración de los pacientes se modifica el tratamiento hipoglucemiante y se rompe con la inercia terapéutica observada en este estudio. Por tanto, sería importante plantear tanto a las administraciones sanitarias como a los médicos de AP y del resto de especialidades que, en aquellos pacientes con DMT2 en los que de forma sistemática no se alcanzan los objetivos de control, se realice una valoración por parte de endocrinología.
- 4.- En este trabajo se observa una mejoría del resto de objetivos de control propuestos por la ADA en el manejo de los pacientes con DMT2.
- 5.- La prevalencia de complicaciones crónicas es elevada. Se debe de hacer un despistaje adecuado y un tratamiento de estas complicaciones puesto que aumentan la morbimortalidad en los pacientes con DMT2.

La DMT2 supone una de las grandes epidemias del siglo XXI a las que se enfrenta la sociedad en general, y los sistemas sanitarios en particular, y por tanto, se debe de realizar un abordaje multidisciplinar en el que están implicados el endocrinólogo, la enfermera educadora y el médico y la enfermera de AP así como los propios pacientes con DMT2, para lograr los objetivos de control.

9. Bibliografía

- 1.- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. World Health Organization. 1999.
- 2.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:s81-s90.
- 3.- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
- 4.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:s62-s69.
- 5.- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. 2017;40:s1-s132.
- 6.- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- 7.- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21:1236-1239.
- 8.- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33:562-568.
- 9.- World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series no, 844. Geneva: World Health Organization;1994.
- 10.- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160–3167.

- 11.- World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125. Último acceso: febrero de 2015.
- 12.- World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Disponible en: URL: <http://www.who.int/diabetes/publications/reportha1c2011.pdf?ua=126>.
- 13.- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, EzkurraLoyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Rev Clin Esp. 2015;215:117-129.
- 14.- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med. 2007;24:451-63.
- 15.- DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care. 2003;26:61-69.
- 16.- Umpierrez GE, González A, Umpierrez D, Pimentel D. Diabetes mellitus in the Hispanic/Latino population: an increasing health care challenge in the United States. Am J Med Sci. 2007;334:274-282.
- 17.- Davis TM. Ethnic diversity in type 2 diabetes. Diabet Med 2008;25 Suppl 2:52-6.
82. Abate N, Chandalia M. Ethnicity and type 2 diabetes: focus on Asian Indians. J Diabetes Complications. 2001;15:320-327.
- 18.- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2000;49:2201-2207.
- 19.- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:1773-1779.

20. Ong KJ, Theodoru E, Ledger W. Long-term consequence of polycystic ovarian syndrome. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2006;16:333-336.
- 21.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta nacional de Salud (ENSE 2011/12) [consultado 14 Ene 2013]. Disponible en:
<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- 22.- Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3337-3353.
- 23.- Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC, Jr., et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116:1942-1951.
- 24.- Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, Rolandsson O, Overvad K, Forouhi NG, et al. Long term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med*. 2012;9:e1001230.
- 25.- McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>. Último acceso: 23 de febrero de 2015.
- 26.- Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, Ros E, Salas-Salvadó J. Prevention of diabetes with mediterranean diets. *Ann Intern Med*. 2014;161:157-158.
- 27.- NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. Issued July 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>. Último acceso: 23 de febrero de 2015.
- 28.- Beagley J, Guariguata L, Weil C, et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:150-160.
- 29.- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8ª edición. 2017. Disponible en: URL:<http://www.diabetesatlas.org>

- 30.- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol. 2002;55:657-670.
- 31.- Valdés S, Rojo-Martínez G y Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. Med Clin (Barc). 2007;129:352-355.
- 32.- Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, et al. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. Gac Sanit. 2010;24:233-40.
- 33.- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414:782-787.
- 34.- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:837-853.
- 35.- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-986.
- 36.- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. Diab Vasc Dis Res. 2014;11:133-173.
- 37.- Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tebar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). Clin Investig Arterioscler. 2015;27:181-192.
- 38.- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984;102:527-532.
- 39.- Simo R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy

based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:160-180.

40.- Wu L, Fernández-Loaiza P, Sauma J, Hernández-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4:290-294.

41.- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD008143.

42.- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376:124-136.

43.- 43.- Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:156-86.

44.- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341:1127-1133.

45.- Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy - where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:641-647.

46.- Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12:s34-s41.

47.- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-2222.

48.- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-841.

- 49.- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N England J Med.* 2014;370:1514-1523.
- 50.- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-113.
- 51.- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-31.
- 52.- The ACCORD study group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N England J Med.* 2008;358:2545-2559.
- 53.- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N England J Med.* 2008;358:2560-2572.
- 54.- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
- 55.- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52: 2288-2298.
- 56.- Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347:f4533.
- 57.- Schofield C, Libby G, Brennan G, MacAlpiene R, Morris A. Mortality and Hospitalization in patients after amputation. *Diabetes Care.* 2006;29:2252-2256.
- 58.- Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, et al. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* 2010; 52:s17S-s22S.

- 59.- Hasan R, Firwana B, Elraiyyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg.* 2016;63:s22–s28.
- 60.- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-841.
- 61.- Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz Cadorniga F. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnósticada, diabetes no diagnósticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:528-534.
- 62.- World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2015.
63. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2016.
- 64.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. 2012. Disponible en: URL: https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjgY3_g4jYAhXHyRQKHbvODXYQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.msps.es%2Forganizacion%2Fsns%2FplanCalidadSNS%2Fpdf%2Fexcelencia%2Fcuidado%2Fspaliativos-diabetes%2FDIABETES%2FEstrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf&usg=AOvVaw0i_ptA1fAsFZHoj-QZMho8
- 65.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.
- 66.- Vicente Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Lopez González AA. Costes de la incapacidad temporal en España derivados de la diabetes mellitus y sus complicaciones. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:447-455.

- 67.- Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45:5-12.
- 68.- Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetes patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27:2616-2621.
- 69.- Kanavos P, Van den Aardweg S, Schurer W. Diabetes Expenditure, Burden of Disease and Management in 5 EU Countries. London School of Economics. 2011.
- 70.- López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. Los costes socioeconómicos de la diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2002;29:145-159.
- 71.- Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16:511-520.
- 72.- Ballesta MJ, Carral F, Olveira G, Girón JA, Aguilar M. Economic costs associated with type II diabetes in Spanish patients. *Eur J Health Econ*. 2006;7:270-275.
- 73.- Crespo C, Brosa M, Soria Juan A, López Alba A, López Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol*. 2013;29:182-189.
- 74.- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596-615.
- 75.- Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:s13-s17.
- 76.- Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2149-2153.
- 77.- Jones S, Castell C, Goday A, Smith HT, Nicolay C, Simpson A, et al. Increase in direct diabetes-related costs and resource use in the 6 months following initiation of insulin in patients with type 2 diabetes in five European countries: Data from the INSTIGATE study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:383-393.

- 78.- Costi M, Smith H, Reviriego J, Castell C, Goday A, Dilla T. Direct health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus six months after starting insulin treatment in Spain: The INSTIGATE Study. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:274-282.
- 79.- Hammer M, Lammert M, Monereo-Mejías S, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 2009;12:281-290.
- 80.- Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes. Implications for long term prognosis. *Diabetes.* 2004;53:s39-s47.
- 81.- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38:140-149.
- 82.- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm. *Endocrine Practice.* 2017;23:207-235.
- 83.- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. 2018;41:s1-s172.
- 84.- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681.
- 86.- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97:1837-1847.
- 87.- Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11:309-317.
- 88.- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the

context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

89.- Hansson L, Zanchetti A, George S, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.

90.- ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.

91.- ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamida on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2007;370:829-840.

92.- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317:703-713.

93.- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:888-892.

94.- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007:7-48.

95.- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.

96.- American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-1249.

- 97.- Gaede P, Lund Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
- 98.- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetología.* 2016;59:2298-2307.
- 99.- Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45:937-48.
- 100.- Arrieta F, Piñera M, Iglesias P, Nogales P, Salinero-Fort MA, Abanades JC, Botella-Carretero JI, Calañas A, Balsa JA, Zamarrón I, Rovira A, Vázquez C, in represent of ESD Group. Metabolic control and chronic complications during a 3-years follow up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2014;61:11-17.
- 101.- Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González-Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Rev Clin Esp.* 2014;214:429-36.
- 102.- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, Castell C, Franch-Nadal J, Bolibar B, Mauricio D. Control of glucemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35:774-9.
- 103.- De Pablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, De Rivas-Otero B, García-Sánchez R y Viguera-Ester P. Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en sujetos con diabetes tipo 2: resultados en España del estudio PANORAMA. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:18-26.
- 104.- Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc).* 2012;138:505-11.

- 105.- Llamazares Iglesias O, Sastre Marcos J, Peña Cortes V, Luque Pazos A, Canovas Gaillemín B, Vicente Delgado A, Marco Martínez A, López López J. Control metabólico y de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus. Resultados a 4 años. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:117-24.
- 106.- Roca-Rodríguez MM, Carral-San Laureano F, Baena-Nieto G, Aguilar-Diosdado A. Evaluación del grado de consecución de objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:434-9.
- 107.- Comi-Díaz C, Miralles-García JM, Cabrerizo L, Pérez M, Masramon X, De Pablos-Velasco P. Grado de control metabólico en una población diabética atendida en servicios de endocrinología por el grupo de Investigadores del Estudio Melodía de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2010;5:472-478.
- 108.- Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalencia and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. PRISMA Study. *Endocrinol Diabetes Nutri.* 2017;64:265-271.
- 109.- Phillips LD, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001; 135:825-834.
- 110.- Mata Cases M. Inercia terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica.* 2017;8:s1-s20.
- 111.- McEwen LN, Bilik D, Johnson SL, Halter JB, Karter AJ, Mangione CM, Subramanian U, Waitzfelder B, Crosson JC, Herman WH. Predictors and impact of intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2009;32:971-976.
- 112.- Mata Cases M, Franch Nadal J, Real J, Gratacós M, López Simarros E, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care. Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2018;1:103-112.

- 113.- De Pablos Velasco P, Franch J, Banegas JR, Fernández S, Sicras S, Díaz S. Estudio epidemiológico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria (estudio EPIDIAP). *Endocrinol Nutr.* 2009;56:233–40.
- 114.- Mata M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermosilla E, Fina F, et al. Treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetic patients in a primary care population database in a Mediterranean area (Catalonia, Spain). *J Diabetes Metab.* 2014;5:338. doi: 10.4172/2155-6156.1000338.
- 115.- Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Bohler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117:6-14.
- 116.- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ open.* 2016;6:e012463. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012463.
- 117.- Leal I, Romio SA, Schuemie M, et al. Prescribing pattern of glucose lowering drugs in the United Kingdom in the last decade: a focus on the effects of safety warnings about rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:861–868.
- 118.- Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S. 1997–2012. *Diabetes Care.* 2014;37:985-992.
- 119.- Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo s, Damçi T, Liebl A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: 3337-3353.
- 120.- Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPs, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clin Esp.* 2015;215:505-514.
- 121.- Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring

system is useful for detecting unrecognised hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153-1157.

122.- Álvarez Guisasola F, Tofé Povedano s, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns off Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:s25-s32.

123.- UKPDS Study Group: Effect of intensive blood-glucose with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-865.

124.- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, de Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: The MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12:53.

125.- Lorenzo V, Martín Urcuyo B. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*. 2000;20:s77-s81.

126.- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tudiro X, Barrot-De la Fuente J, Coll-de Tuero G and RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 Study. *BMC Nephrology*. 2013;14:46.

127.- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. 2006;69:2057-2063.

128.- Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*. 2006;185:140-144.

129.- KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations For diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:s12-s54.

130.- Brugnara L, Novials A, Ortega R, De Rivas B. Clinical characteristics, complications and management of patients with type 2 diabetes with and without diabetic kidney disease (DKD): a comparison of data from clinical database. *Endocrinol Diabetes Nutri.* 2018;61:30-38.

131.- Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1754-1760.

132.- Van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, Polak BC, Fuller JH, Sjolie AK, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care.* 2005;28:1383-1389.

133.- 11. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82:844-851.

134.- Datos estadísticos-Web de la ONCE. Disponible en:
www.once.es/new/afiliacion/datos-estadisticos

135.- Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2001;44:2203-2209.

136.- Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review. *Eye.* 2004;18:963-983.

137.- Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulindependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:297-303.

138.- Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27:230-238.

- 139.- Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med.* 2013;30:387-398.
- 140.- Rodriguez Poncelas A, Miravet Jiménez S, Casellas A, Barrot de la Puerta JF, Franch Nadal J, López Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1628-1633.
- 141.- Bodicoat DH, Mundet X, Davies MJ, Khunti K, Roura P, Franch J, Mata-Cases M, Cos X, Franciso Cano J; GEDAPS Study Group. The impact of a programme to improve quality of care for people with type 2 diabetes on hard to reach groups: The GEDAPS study. *Prim Care Diabetes.* 2015; 9:211-228.
- 142.- López M, Cos FX, Álvarez Guisasola F, Fuster E. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. DM2 Hope Study. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology.* 2017;9:61-65.
- 143.- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2016;3:1-11.
- 144.- OECD. Health care quality indicators. OECD Health Data. Paris:OECD; 2009.
- 145.- López de Andrés A, Martínez Huedo MA, Carrasco Garrido P, Henández Barrera V, Gil de Miguel A, Jiménez García R. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes Care.* 2011;34:1570-1576.
- 146.- Rubio JA, Jiménez S, Álvarez J. Características clínicas y mortalidad de los pacientes atendidos en una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64:241-249.
- 147.- Avorago A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment and geographic location. *Diabetes Care.* 2007;30:1241-1247.

- 148.- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:s14-s21.
- 149.- Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:264-274.
- 150.- Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:537-547.
- 151.- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
- 152.- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
- 153.- Marso S, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:380-382.
- 154.- Marso S, Bain S, Cansoli A, Eliaschewitz F, Jodar E, et al. Semaglutide Cardiovascular Outcome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
- 155.- Tomás-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer-Vintro I. Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1146-1154.
- 156.- Ríus-Riu F, Salinas Vert I, Lucas-Martín A, Romero-González R, Sanmartí-Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications*. 2003;17:235-242.

157.- Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Pinies JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia*. 2003;46:899-909.

158.- Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28:612-616.

159.- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.

160.- Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*. 2003;26:855–860.

161.- Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:914–922.

162.- Grupo de trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el estudio de la diabetes. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diabetes, prediabetes t enfermedad cardiovascular en colaboración con la Sociedad Europea para el estudio de la Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;136:e1-e56.

10. Anexos

Los resultados del trabajo de investigación de la presente Tesis Doctoral han sido presentados en las siguientes Congresos nacionales e internacionales:

- **Evolution of the degree of glycemic control in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. Study o 26 weeks. Herranz S, Álvarez V, Torralba M. 20th European Congress of Endocrinology. 2018.**
- **Estudio de evolución de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras su valoración en endocrinología. Estudio a 26 semanas. Álvarez de Frutos V, Herranz Antolín S, Torralba González Suso M. 59 Congreso Nacional Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2017.**
- **Clinical characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. Herranz Antolín S, Álvarez de Frutos V, Sutil Folgado MA, Mateo Pascual MD, Platero Rodrigo E. 17th European Congress of Endocrinology. 2015.**
- **Características de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una consulta de Endocrinología general. Herranz Antolín S, Álvarez de Frutos V, Sutil Folgado MA, Mateo Pascual MD. 57 Congreso Nacional Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2015.**
- **Características de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una consulta de Endocrinología general. Herranz Antolín S, Álvarez de Frutos V, Marcuello Foncillas C, Sutil Folgado A, Ocaña Carreño M. 56 Congreso Nacional Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2014.**

ORIGINAL

Evolución clínica de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras su valoración en endocrinología. Estudio a 26 semanas



Sandra Herranz-Antolín^{a,*}, Visitación Álvarez-de Frutos^a y Miguel Torralba^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Unidad de Investigación, Universidad de Alcalá de Henares, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Recibido el 26 de julio de 2017; aceptado el 8 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Control glucémico;
Hemoglobina
glucosilada

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de control metabólico y los tratamientos hipoglucemiantes en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tras su valoración en endocrinología.

Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo. Se incluyeron 465 pacientes con DM2 que no realizaban seguimiento en una consulta de endocrinología. Se recogieron datos de control glucémico y tratamientos recibidos en una visita inicial y tras 26 semanas de seguimiento.

Resultados: La hemoglobina glucosilada (HbA1c) inicial fue de $8,3 \pm 1,8\%$, mientras que tras 26 semanas de seguimiento fue de $6,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes con HbA1c $< 7\%$ ascendió de 33,1 a 71,3% ($p < 0,0001$). En el 59,9% de los pacientes se observó un descenso $\geq 0,8\%$ de HbA1c. En el análisis multivariante, las variables que predijeron una mejoría en el grado de control metabólico fueron una mayor edad (OR 1,038; IC 95%: 1-1,07; $p = 0,041$), una mayor HbA1c inicial (OR 5,51; IC 95%: 3,4-9; $p < 0,0001$), un tiempo de evolución de la DM2 < 5 años (OR 4,63; IC 95%: 1,6-13,3; $p = 0,005$) y el cambio de tratamiento hipoglucemiante (OR 2,77; IC 95%: 1,1-6,9; $p = 0,03$). En el 75,1% de los sujetos con DM2 incluidos en el estudio se modificó el tratamiento hipoglucemiante. El porcentaje de pacientes que no recibía tratamiento disminuyó del 7% al 0,3% tras 26 semanas de seguimiento ($p < 0,0001$), así como el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con antidiabéticos orales (60,9 vs 55,5%) ($p = 0,003$) e insulina (10,5 vs 6,2%) ($p = 0,021$). Sin embargo, aumentó el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con insulina combinada con antidiabéticos orales de 21,1% a 38% ($p < 0,0001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: herranzantolin@gmail.com (S. Herranz-Antolín).

Conclusiones: se produce una mejoría del control metabólico en esta cohorte de pacientes con DM2 tras su valoración en una consulta de endocrinología. No obstante, en el 28,7% no se alcanza un HbA1c < 7%, lo que pone de manifiesto la dificultad en conseguir un buen control en la práctica clínica.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Blood glucose control;
Glycosylated hemoglobin

Clinical course of a cohort with type 2 diabetes mellitus after endocrine assessment. A 26-week study

Abstract

Objective: To assess the degree of metabolic control and hypoglycemic treatments in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after evaluation in an endocrinology clinic.

Material and methods: A prospective cohort study on 465 patients with T2DM who were not being monitored at an endocrinology clinic. Blood glucose control data and treatments received were recorded at an initial visit and after 26 weeks of follow-up.

Results: Baseline glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was $8.3 \pm 1.8\%$, as compared to $6.6 \pm 0.9\%$ after 26 weeks of follow-up ($P < .0001$). The proportion of patients with HbA1c levels < 7% increased from 33.1% to 71.3% ($P < .0001$). In 59.9% of patients, a decrease $\geq 0.8\%$ in HbA1c was seen. In the multivariate analysis, variables predicting for an improvement in the degree of metabolic control were older age (OR 1.038; 95%CI 1-1.07; $P = .041$), higher baseline HbA1c values (OR 5.51; 95%CI 3.4-9; $P < .0001$), T2DM duration < 5 years (OR 4.63; 95%CI 1.6-13.3; $P = .005$), and change in hypoglycemic treatment (OR 2.77, 95%CI 1.1-6.9; $P = .03$). Hypoglycemic therapy was changed in 75.1% of study patients with T2DM. After 26 weeks of follow-up, decreases were seen in both the proportion of patients who received no treatment (from 7% to 0.3%, $P < .0001$) and the proportions of patients on oral antidiabetic therapy (60.9% vs 55.5%, $P = .003$) and insulin (10.5% vs 6.2%, $P = .021$). However, the proportion of patients receiving insulin combined with oral antidiabetic drugs increased from 21.1% to 38% ($P < .0001$).

Conclusions: An improved metabolic control was seen in this cohort of patients with T2DM after their evaluation in an endocrinology clinic. However, HbA1c levels < 7% were not achieved in 28.7% of patients, which shows the difficulty to achieve adequate control in clinical practice.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye un importante problema de salud pública y presenta una gran repercusión sanitaria y social debido a las complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas asociadas y a la alta mortalidad cardiovascular que comporta¹. El tratamiento de esta enfermedad y de sus complicaciones supone un gran impacto económico en el sistema sanitario español. El estudio Seccaid² indica que el coste directo anual de la DM asciende en España a 5.809 millones de euros, lo que representa el 8,2% del gasto sanitario.

La prevalencia de DM está aumentando de forma importante en los últimos años, fundamentalmente a expensas de la DM tipo 2 (DM2), que representa el 85-95% de la totalidad de casos en los países desarrollados³. De acuerdo con la *International Diabetes Federation*, la prevalencia mundial estimada en el año 2015 fue de 415 millones y se prevé que aumente a 642 millones de personas en el año 2040 si no se toman medidas urgentes⁴. En el estudio Di@bet.es⁵, realizado en una muestra representativa de la población española, la prevalencia de cualquier alteración en el metabolismo de hidratos de carbono (DM, glucemia basal alterada

o intolerancia oral a la glucosa) fue del 30%. La prevalencia de DM fue del 13,8%, de la cual cerca de la mitad se correspondía con casos no conocidos (6%). En el estudio PREDIMERC, realizado en la Comunidad de Madrid, la prevalencia de DM2 fue del 8,1%, siendo más elevada en hombres (10,2%) que en mujeres (6%)⁶. Algunas de las causas que pueden explicar esta epidemia de DM como la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento poblacional están íntimamente ligadas a la sociedad de consumo de los países occidentales y a los cambios en el estilo de vida de los países en vías de desarrollo⁷. En el año 2012 el 53,7% de la población española mayor de 18 años padecía sobrepeso u obesidad, mientras que el 41,3% se declaraba sedentaria⁸. La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar una DM2, y además es un factor asociado a un peor control metabólico⁹.

En España la DM2 se diagnostica y maneja principalmente por profesionales de atención primaria (AP) y especialistas en endocrinología. El que se atiende en un nivel u otro depende generalmente de la complejidad de la enfermedad y de los tratamientos. El estudio Pathways, que evalúa los motivos de derivación de pacientes con DM2 entre AP y atención especializada (AE), recoge que el criterio de derivación

hacia AE más frecuente fue la presencia de inestabilidad metabólica (80,5% de los casos), mientras que hacia AP fue la consecución de objetivos terapéuticos (96,5% de los casos)¹⁰.

El tratamiento de los pacientes con DM2 se basa tanto en la optimización del control glucémico como en el abordaje del resto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para prevenir la aparición de complicaciones crónicas y la mortalidad^{11,12}, aunque en la práctica clínica los objetivos de control sean difíciles de alcanzar.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el grado de control metabólico, FRCV y tratamientos hipoglucemiantes recibidos en una cohorte de pacientes con DM2 que no realizaban seguimiento habitual en una consulta de endocrinología, y la evolución de estos parámetros a las 26 semanas de ser valorados en AE.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivo realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara. Desde noviembre de 2013 hasta marzo de 2016 se reclutaron un total de 465 pacientes con DM2 que acudieron de forma consecutiva por primera vez a una consulta de endocrinología como pacientes nuevos, y también se incluyeron aquellos pacientes que no habían sido vistos en el año previo y que, o habían abandonado el seguimiento o habían sido dados de alta, y volvían a ser remitidos a la consulta como pacientes nuevos. Para el diagnóstico de la DM2 se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹³. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con otras formas de DM (DM gestacional, DM tipo 1 o DM asociada a defectos genéticos de la célula β) y aquellos pacientes que hubieran sido revisados en el año previo. Se valoró a ese mismo grupo a las 26 semanas de seguimiento habitual en la consulta de endocrinología. Del grupo inicial se perdieron 106 pacientes (22,8%): 72 (67,9%) porque no acudieron a la revisión, 15 (13,3%) por exitus (8 pacientes debido a su proceso neoplásico de base, 5 por enfermedad cardiovascular y 2 por causa infecciosa), 15 (14,3%) por ser dados de alta en la primera visita y no realizar seguimiento posterior al tratarse de un estudio realizado según la práctica clínica habitual y 4 (3,8%) por gestación.

Se recogieron las siguientes variables clínicas:

1. Variables sociodemográficas: edad y sexo.
2. Tiempo de evolución de la DM2. Se clasificó a los pacientes en 4 grupos: < 1 año de evolución; ≥ 1 y < 5 años de evolución; ≥ 5 y < 10 años de evolución y ≥ 10 años de evolución.
3. FRCV iniciales y a las 26 semanas de seguimiento: hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y obesidad. Se consideró que los pacientes tenían HTA si la presión arterial sistólica (PAS) medida en el momento de la visita era ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) era ≥ 90 mm Hg y/o recibían tratamiento hipotensor. Se consideró que los pacientes tenían dislipidemia si presentaban valores de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 130 mg/dl o triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o recibían tratamiento hipolipidemiante. Por último, se empleó el criterio recomendado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad publi-

cado en el año 2007¹⁴ para definir la obesidad como el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². En la visita inicial se valoró la presencia de tabaquismo definido como el consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes.

4. Variables antropométricas iniciales y a las 26 semanas: peso, talla, IMC, PAS y PAD.
5. Variables analíticas: glucosa, filtrado glomerular (FG), cLDL, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Estas variables se recogieron inicialmente (durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio) y tras 26 semanas de seguimiento. Una mejoría del control glucémico se definió como el descenso $\geq 0,8\%$ de HbA1c. En aquellos pacientes con DM2 de más de 2 años de duración se analizó además la media de HbA1c en los 2 años previos a su inclusión en el estudio. La medición de HbA1c se realizó por cromatografía de alta presión de intercambio iónico (Menarini), método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado al método de referencia del DCCT (valores de normalidad: 4-6%). El FG se determinó utilizando la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza¹⁵.
6. Grado de control metabólico (glucémico, lipídico y tensional): se utilizaron las recomendaciones de la ADA¹³. Se consideraron como objetivos de buen control: HbA1c < 7%, cLDL < 100 mg/dl, cHDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dl, PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg.
7. Presencia de hipoglucemias moderadas o graves en el año previo a la inclusión en el estudio y a las 26 semanas de seguimiento. Se definió la hipoglucemia moderada o grave como aquella que se presentaba con clínica neuroglucopélica o pérdida de conocimiento, y precisaba de la ayuda de una tercera persona para solventar el episodio.
8. Tratamientos recibidos inicialmente y a las 26 semanas:
 - Tratamiento con ADO exclusivamente. Se valoró tanto el número como el tipo de ADO: metformina, sulfonilureas (SFU), glinidas, tiazolidindionas (TZD), inhibidores de las disacaridasas (ID), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP-4), agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (a-RGLP1) e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2).
 - Tratamiento con insulina exclusivamente. Se valoró la dosis diaria expresada como UI/kg/día. Se definieron 5 pautas de insulinización: insulina basal en una o 2 dosis diarias; pauta basal-plus, pauta basal-bolus, insulinas premezcladas en 2 o 3 dosis diarias e insulina rápida según control de glucemia capilar.
 - Tratamiento con insulina y ADO.
 - Se consideró cambio del tratamiento hipoglucemiante cuando se modificaba el tipo de ADO y/o se añadía tratamiento con insulina y/o se cambiaba la pauta de insulina. No se consideró cambio en el tipo de tratamiento hipoglucemiante cuando se modificaba la dosis o de un ADO que ya tomaba previamente o de insulina.

9. Tratamiento con fármacos hipotensores y fármacos hipolipemiantes inicialmente y a las 26 semanas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara. Se recogió el consentimiento informado de cada paciente antes de la participación en el estudio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE). Para comparar variables cualitativas y cuantitativas se empleó la prueba de la Chi cuadrado y la «t» de Student para muestras independientes respectivamente. Para la comparación de datos relacionados entre los 2 periodos se utilizó la prueba de McNemar o Wilcoxon para variables cualitativas y la «t» de Student para muestras relacionadas para variables cuantitativas. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple con exclusión escalonada paso a paso, utilizando como variable dependiente la mejoría del control metabólico (descenso de HbA1c $\geq 0,8\%$) entre los 2 periodos de tiempo. Como variables independientes se incluyeron aquellas que eran predictoras de control glucémico en otros estudios. Todos los test fueron de 2 colas y el umbral de significación que se adoptó para todas las pruebas fue $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS V 20.

Resultados

La media de edad fue de $63,4 \pm 12,5$ años, siendo el 61,5% varones. El motivo de derivación de la consulta de endocrinología fue la DM en el 73,3% de los casos, mientras que el 9%, 8,6% y 4,5% fueron remitidos para valoración ponderal, estudio de enfermedad tiroidea y valoración del estado nutricional, respectivamente, y el 4,5% restante fue remitido por otros motivos. El tiempo de evolución de la DM2 fue

< 1 año en el 8,6% de los casos, ≥ 1 y < 5 años en el 21,5%, ≥ 5 y < 10 años en el 24,3% y ≥ 10 años en el 45,6%. En aquellos pacientes en los que el motivo de derivación fue la DM, el tiempo de evolución de la misma fue < 1 año en el 8,2% de los casos, ≥ 1 y < 5 años en el 18,2%, ≥ 5 y < 10 años en el 23,2% y ≥ 10 años en el 50,4% ($p=0,03$). El 25,4% de los pacientes había sido visto de forma previa en la consulta de endocrinología. El número de solicitudes de HbA1c en los 2 años previos que presentaban aquellos pacientes con más de 2 años de evolución de la DM2 era de $2,3 \pm 1,4$ y la media era de $7,9 \pm 1,7\%$. El 36,5% de los pacientes presentaba una HbA1c en los 2 años previos < 7%, mientras que el 23,6%, 28,2% y 11,7% presentaban una HbA1c $\geq 7\%$ y < 8%, $\geq 8\%$ y < 10% y $\geq 10\%$ respectivamente. El 80% de los pacientes presentaba HTA inicialmente y el 80,6% a las 26 semanas ($p=0,35$). Por otro lado, el 78,6% presentaban dislipidemia inicialmente, y ese porcentaje ascendió al 83,1% a las 26 semanas ($p=0,009$). El 16,8% de los sujetos presentaba tabaquismo inicialmente, y ese dato no se recogió al final del estudio. Por último, el 61,5% frente al 59,8% presentaba obesidad inicial y a las 26 semanas del estudio ($p=0,082$). En la [tabla 1](#) se describe la evolución de los datos clínicos y antropométricos en esta cohorte de pacientes, y en la [figura 1](#) la consecución de objetivos terapéuticos según la ADA. Inicialmente, el 33,1% de los pacientes presentaba una HbA1c < 7%, mientras que el 17%, 32% y 17,9% presentaban una HbA1c $\geq 7\%$ y < 8%, $\geq 8\%$ y < 10% y $\geq 10\%$ respectivamente. A las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología el 71,6% de los pacientes presentaba una HbA1c < 7%, mientras que el 21%, 6,3% y 1,1% presentaban una HbA1c $\geq 7\%$ y < 8%, $\geq 8\%$ y < 10% y $\geq 10\%$ respectivamente ($p < 0,0001$). El 25,9% de pacientes no presentaba una determinación de HbA1c en los 6 meses previos a la visita inicial, siendo este porcentaje del 23,1% en aquellos pacientes cuyo motivo de derivación a la consulta de AE era la DM.

En el 75,1% de los sujetos con DM2 incluidos en el estudio se modificó el tratamiento hipoglucemiante. Aquellos pacientes en los que se cambió el tratamiento presentaban de promedio una HbA1c en los 2 años previos a la inclusión

Tabla 1 Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología

	Inicial (n = 465)	26 semanas (n = 359)	Diferencia de medias	IC 95%	p
PAS (mm Hg)	141,1 \pm 81,1	135,5 \pm 20,3	5,6	3,1-7,9	< 0,0001
PAD (mm Hg)	78 \pm 13,6	75,7 \pm 12,9	2,3	0,9-3,8	0,002
IMC (kg/m ²)	33,2 \pm 7,4	32,4 \pm 6,8	0,8	0,6-1	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	182,5 \pm 66,3	136,7 \pm 44,6	45,7	37,9-53,6	< 0,0001
HbA1c (%)	8,3 \pm 1,8	6,6 \pm 0,9	1,7	1,4-1,9	< 0,0001
HbA1c (%) en pacientes remitidos por DM	8,7 \pm 1,8	6,7 \pm 1	1,9	1,7-2,3	< 0,0001
HbA1c (%) en pacientes remitidos por otro motivo	6,9 \pm 1,4	6,3 \pm 0,8	0,6	0,3-0,9	0,001
HbA1c (%) en pacientes vistos de forma previa en AE	8 \pm 1,7	6,8 \pm 1,2	1,2	0,9-1,8	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	104,7 \pm 34,2	91 \pm 29,9	13,7	9,6-17,8	< 0,0001
cHDL (mg/dl)	42,8 \pm 11,9	43,4 \pm 10,6	-0,6	-1,8-0,7	0,395
Tg (mg/dl)	163,7 \pm 124,4	128,6 \pm 81,1	35,1	22,3-47,9	< 0,0001

AE: atención especializada; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Tg: triglicéridos.

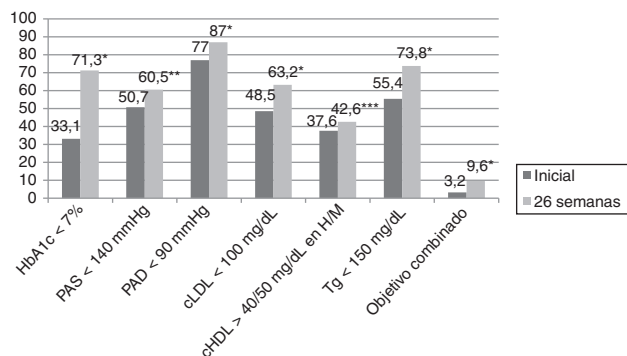


Figura 1 Cumplimiento de objetivos terapéuticos según la Asociación Americana de Diabetes.

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; H: hombres; HbA1c: hemoglobina glucosilada; M: mujeres; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Tg: triglicéridos; objetivo combinado glucémico, lipídico y tensional.

*p < 0,0001.
 **p = 0,003.
 ***p = 0,027.

en el estudio 0,83% mayor que los pacientes en los que no se cambió el tratamiento (IC 95%: 0,4-1,2; p < 0,0001). También presentaban una HbA1c en la visita inicial 1,1% mayor (IC 95% 0,6-1,6; p < 0,0001) y una glucosa plasmática 35,3 mg/dl mayor (IC 95% 21,5-49,1; p < 0,0001). Sin embargo, el cambio de tratamiento no se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la DM2, la presencia de otros FRCV (HTA, DL, obesidad) ni con el tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los sujetos. En la figura 2 se describe el tipo de tratamiento hipoglucemiante que recibían los pacientes inicialmente y a las 26 semanas. En la primera visita los pacientes que nunca habían sido valorados de forma previa en la consulta de AE no recibían tratamiento farmacológico en el 9,2% de los casos, mientras que este porcentaje disminuía a 2,5% en el caso de haber sido vistos de forma previa. Por otro lado, el 66,3% de los pacientes no valorados vs el 44,9% de los vistos previamente recibían tratamiento con ADO, y el

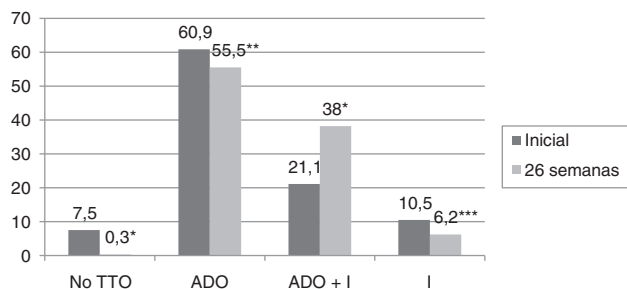


Figura 2 Tipo de tratamiento hipoglucemiante que reciben los pacientes con DM2 inicialmente y a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología.

ADO: antidiabéticos orales; I: insulina; TTO: tratamiento.
 *p < 0,0001.
 **p = 0,003.
 ***p = 0,021.

24,5% vs 52,6% con insulina (exclusivamente o asociada a ADO) (p < 0,0001). Tal y como se puede ver en la figura 2, a las 26 semanas de seguimiento el 44,2% de los sujetos con DM2 recibían tratamiento con insulina (sola o asociada a ADO). Los pacientes que recibían tratamiento con insulina presentaban de promedio un FG estimado 6 ml/min/1,73 m² menor (IC 95%: 1,3-10,9; p = 0,013). El tratamiento con insulina también se asoció con el tiempo de evolución de la DM2 (tratamiento con insulina en el 5,7%, 12%, 17,7% y 64,6% de los pacientes con < 1 año, ≥ 1 y < 5 años, ≥ 5 y < 10 años y ≥ 10 años de evolución respectivamente; análisis de tendencia lineal: p < 0,0001). Así mismo, se asoció con un peor control glucémico (HbA1c en los 2 años previos 1,5% mayor [IC 95%: 1,1-1,8; p < 0,0001], HbA1c en la visita inicial 1,5% mayor [IC 95% 1,1-1,9; p < 0,0001] y HbA1c a las 26 semanas de seguimiento 0,5% mayor [IC 95%: 0,3-0,7; p < 0,0001]). Sin embargo, el tratamiento con insulina en la visita final no se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo y la presencia de otros FRCV en esta cohorte de pacientes con DM2. En aquellos pacientes en tratamiento con insulina la dosis empleada fue de 0,53 ± 0,38 UI/kg/día inicialmente vs 0,52 ± 0,33 UI/kg/día a las 26 semanas de seguimiento (p = 0,42). En cuanto a las pautas de insulinización empleadas el 46,3% inicialmente vs el 54,1% a las 26 semanas realizaban tratamiento con insulina basal en una o 2 dosis, el 17,7% vs el 16,4% con una pauta bolo-basal, el 32% vs el 27% con insulinas premezcladas en 2 o 3 dosis, el 2% vs el 0,6% con una pauta de insulina rápida según control de glucemia capilar y el 2% vs el 1,9% con una pauta de insulina basal más una dosis de rápida (p = 0,261). En la figura 3 se muestran los tipos de ADO empleado. Inicialmente, el número de ADO fue de 1,7 ± 0,9, mientras que a las 26 semanas aumentó a 2,1 ± 0,8 (p < 0,0001). A las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología el 31% de los pacientes recibía tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2, con o sin insulina asociada. Este grupo de pacientes tenía de media 9 años menos que aquellos en los que se iniciaba otro tipo de ADO (IC 95%: 6,6-11,4; p < 0,0001) y un tiempo de evolución de la DM2 mayor (tratamiento con a-RGLP1 y/o I-SGLT2 en el 9,5%, 28,6%, 34,8% y 37,1% de los

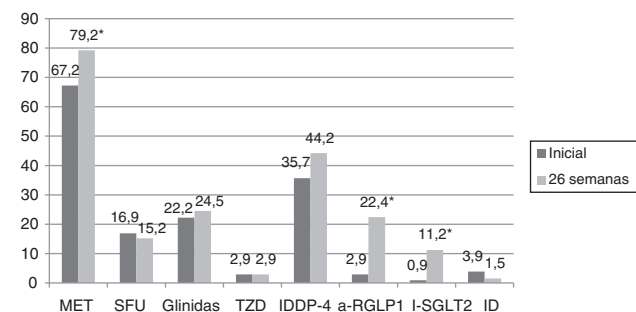


Figura 3 Tipos de antidiabéticos orales utilizados en los pacientes con DM2 inicialmente y a las 26 semanas de evolución.

a-RGLP1: agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón; ID: inhibidores de las disacaridasas; IDDP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; I-SGLT2: inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; SFU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.
 *p < 0,0001.

pacientes con < 1 año, ≥ 1 y < 5 años, ≥ 5 y < 10 años y ≥ 10 años de evolución respectivamente; análisis de tendencia lineal: $p=0,046$). La evolución de los parámetros analíticos y antropométricos en este grupo de pacientes se muestra en la [tabla 2](#).

Inicialmente el 71% de los pacientes con DM2 recibía tratamiento hipotensor, mientras que el 71,3% lo recibía a las 26 semanas ($p=0,083$). Sí que se observaron diferencias en cuanto al tratamiento hipolipidemiante, puesto que inicialmente el 62,6% recibía tratamiento y ese porcentaje aumentó hasta el 71,3% a las 26 semanas ($p < 0,0001$).

En este estudio se produce una mejoría del grado de control metabólico (descenso de HbA1c $\geq 0,8\%$) en el 59,9% de los sujetos. En la [tabla 3](#) se muestran los resultados de la regresión logística para determinar los factores asociados con una mejoría del grado de control metabólico. El coeficiente R cuadrado de Nagelkerke del presente modelo fue de 0,676, y por tanto, las variables incluidas en el modelo son capaces de explicar el 67,6% del descenso $\geq 0,8\%$ de la HbA1c.

Inicialmente, el 1,3% de los pacientes presentaron algún episodio de hipoglucemia grave en el año previo a su inclusión en el estudio, mientras que durante la realización de este, tras 26 semanas de seguimiento, fueron el 1,4% de los pacientes ($p=0,7$).

Discusión

Existen evidencias de la importancia que tiene el control metabólico en la aparición y progresión de las complicaciones relacionadas con la DM¹¹⁻¹³. Sin embargo, alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico supone un reto en la práctica clínica habitual. Esta dificultad no solo se refleja en lo referente al control glucémico, sino también en el abordaje del resto de los factores de riesgo asociados. La hipoglucemia y la ganancia de peso son las dos barreras fundamentales para alcanzar un control glucémico óptimo en los pacientes con DM¹⁶⁻¹⁸. Existen un gran número de trabajos españoles que analizan el grado de control en los pacientes con DM. En un estudio realizado en 3.268 pacientes con DM2 seguidos en AP en centros de la Comunidad de Madrid¹⁹, el porcentaje de sujetos que inicialmente alcanzaba el objetivo de control glucémico (HbA1c < 7%) era de 54,3%, el objetivo de control tensional (PAS < 130 mm Hg y PAD < 80 mm Hg) era de 35,3% y 51,4% y de control lipídico (cLDL < 100 mg/dL, cHDL > 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres y triglicéridos < 150 mg/dl) era de 32,7%, 57,3% y 66% respectivamente. En otro estudio realizado en consultas de AP de todo el territorio nacional²⁰, en el que se analizaron datos de 5.382 pacientes, el 49,7% de los participantes presentaba una HbA1c < 7%. Por último, en un estudio transversal realizado en Cataluña²¹, en el que se incluyeron 286.791 con DM2 seguidos en centros de AP, el 56,1% de los sujetos presentaba una HbA1c $\leq 7\%$, el 31,7% alcanzaba el grado de objetivo de control tensional definido con PA $\leq 130/80$ y el 37,9% presentaba un cLDL < 100 mg/dl. Existen discrepancias entre los distintos estudios realizados en AP entre la asociación del género y la edad con el grado de control glucémico, pero parece claro que un tiempo de evolución más largo de la enfermedad y el tratamiento con insulina se asocian con una mayor probabilidad de control

glucémico insatisfactorio²⁰⁻²³. También se han publicado trabajos en pacientes con DM seguidos en AE en los que la consecución de objetivos de control tampoco es adecuada, aunque probablemente se trate de pacientes más complejos. En un estudio realizado en 343 pacientes con DM (DM tipo 1 y DM2), únicamente el 26,5% de los pacientes seguidos durante 4 años en una consulta de endocrinología alcanzaba un objetivo de control glucémico adecuado²⁴. En otro trabajo publicado se incluyeron 1.177 pacientes con DM2 y únicamente el 30,4% de los participantes presentaba una HbA1c < 7% tras 3 años de seguimiento en AE, mientras que solo el 9,2% de los pacientes alcanzaba un objetivo combinado de HbA1c < 7% y cLDL < 100 mg/dl²⁵. En el estudio Mediodía²⁶, en el que se incluyeron 1.159 pacientes con DM de más de 10 años de evolución, de los cuales el 48% tenía una DM tipo 1, el 25,5% presentaba una HbA1c < 7% y únicamente el 4,3% de los pacientes con DM alcanzaba un objetivo combinado glucémico, lipídico y tensional. En nuestro trabajo se produce una mejoría del control glucémico, con una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c a las 26 semanas de seguimiento, independientemente del motivo de derivación y de si el paciente había sido valorado de forma previa en AE. Así mismo, se produce un incremento del porcentaje de pacientes que alcanzan cifras de HbA1c < 7% sin aumento del número de hipoglucemias moderadas o graves. Los parámetros que se relacionaron de forma independiente con un descenso de la HbA1c de al menos el 0,8% fueron un peor control metabólico inicial, una duración menor de la DM2, lo que probablemente esté relacionado con un menor deterioro en la secreción de insulina y el cambio de tratamiento hipoglucemiante, aunque no se ha tenido en cuenta si el cambio consistía en el aumento o cambio de ADO, inicio de tratamiento con insulina o cambio de la pauta de insulina. En este trabajo también la edad se asocia con una mayor probabilidad de mejoría del control metabólico. Este fenómeno se ha observado en otro estudio en el que los pacientes de mayor edad presentaban un mejor control glucémico, lo que pone en entredicho un menor grado de intervención en estos pacientes²⁰. A pesar de la mejoría del control glucémico, en el 28,4% de los pacientes no se alcanzan cifras de HbA1c < 7% tras su valoración e intensificación del tratamiento hipoglucemiante. Esto indica que probablemente, aunque en determinados casos no se persiga un control glucémico tan estricto, debemos de cambiar en ocasiones nuestra estrategia terapéutica, con medidas dirigidas a promover por una parte la autonomía del paciente con DM2 y, por otra parte, a romper con la inercia terapéutica presente en el manejo de la DM. Por otro lado, en este estudio también se produce una mejoría del resto de parámetros (PAS, PAD, cLDL, triglicéridos e IMC), lo que indica que se realiza un manejo global de todos los FRCV. No se produce una mejoría de la cifra de cHDL, aunque sí del porcentaje de pacientes que alcanza cifras de cHDL en objetivo tras 26 semanas de seguimiento. También se produce un incremento del porcentaje de pacientes que alcanza el objetivo combinado glucémico, tensional y lipídico, aunque este porcentaje sigue siendo muy bajo.

El tratamiento hipoglucemiante que reciben los pacientes con DM2 ha sido analizado en varios estudios. En un artículo publicado en el año 2014²⁷, en el que se incluyeron 286.791 pacientes diagnosticados de DM2 antes de julio de 2009 y seguidos en AP, el 24,4% era manejado exclusi-

Tabla 2 Evolución de los datos clínicos y antropométricos a las 26 semanas de seguimiento en la consulta de endocrinología en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón y/o inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2

	Inicial	26 semanas	Diferencia de medias	IC 95%	p
PAS (mm Hg)	142,4 ± 22,9	134,8 ± 20,9	7,6	3,9-11,2	< 0,0001*
PAD (mm Hg)	81,9 ± 14,2	78,3 ± 12,4	3,7	1,2-6,2	0,004*
IMC (kg/m ²)	38,3 ± 7,6	36,4 ± 7	1,9	1,5-2,3	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	193,3 ± 62,8	134,4 ± 31,9	58,9	45-72,3	< 0,0001
HbA1c (%)	8,3 ± 1,8	6,5 ± 0,9	1,9	1,2-6,2	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	102,6 ± 32,6	89,1 ± 31,7	13,5	6,1-20,9	< 0,0001**
cHDL (mg/dl)	41,7 ± 12,4	41,8 ± 10,3	0,12	(-2,5-2,2)	0,919**
Tg (mg/dl)	185,9 ± 146	145,1 ± 97,2	40,7	15,3-66,2	0,002**

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Tg: triglicéridos.

* No diferencias estadísticamente significativas en el número de fármacos hipotensores.

** Aumento estadísticamente significativo del número de fármacos hipolipidemiantes (0,7 ± 0,7 inicialmente vs 0,8 ± 0,7 a las 26 semanas; p = 0,027).

Tabla 3 Factores asociados con una mejoría del control glucémico (descenso de HbA1c ≥ 0,8%) en el análisis de regresión logística multivariante

	OR	IC 95%	p
Edad	1,038	1-1,07	0,041
Sexo	0,66	0,31-1,43	0,29
Tiempo de evolución < 5 años	4,63	1,6-13,3	0,005
HbA1c inicial (%)	5,51	3,4-9	< 0,0001
Glucosa plasmática inicial (mg/dl)	1,005	0,99-1,01	0,33
Tratamiento inicial con ADO	1,37	0,3-5,9	0,67
Tratamiento inicial con I (con o sin ADO)	0,7	0,1-3,8	0,68
Cambio de tratamiento hipoglucemiante	2,77	1,1-6,9	0,03

ADO: antidiabéticos orales; HbA1c: hemoglobina glucosilada; I: insulina.

vamente con modificaciones en el estilo de vida. En cuanto al tratamiento farmacológico el 35,1%, 21% y 2,8% recibían tratamiento con uno, dos y tres ADO respectivamente, mientras que el 17,7% recibía tratamiento con insulina (sola o en combinación con ADO). Al igual que en nuestro trabajo, el tratamiento con insulina se utilizaba fundamentalmente en aquellos casos de mayor evolución de la DM2, o ante la presencia de enfermedad renal grave. También existen otros estudios en los que, al igual que en nuestro caso, un peor control glucémico se asocia con una mayor utilización de insulina de forma aislada o asociada a un mayor número de ADO^{23,28}. Por último, en otro estudio publicado recientemente, en el que se incluyeron pacientes con DM2 seguidos en AP entre los años 2007-2013²⁹, el porcentaje de sujetos que recibía tratamiento farmacológico era de 71,9% en el año 2007 y aumentó hasta el 81,6% en el año 2013. El porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con ADO (en monoterapia o en combinación) era del 54,4% en el año 2007 y aumentó hasta el 61,6% en el año 2013, al igual que el tratamiento con insulina (sola o con ADO) que aumentó desde el 17,5% hasta el 20% en el año 2007 y 2013 respectivamente. En este último estudio también se evaluaron los datos en función del tipo de ADO. Desde el año 2007 al año 2013 se produjo un aumento del porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con metformina, glinidas, IDPP-4 y

a-RGLP1. Sin embargo, descendió el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con SFU, ID y glitazonas. En nuestro trabajo se cambió el tratamiento en el 75,1% de los pacientes. Tras 26 semanas de seguimiento se aumentó el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento combinado con ADO más insulina, así como el número de ADO de forma estadísticamente significativa. Aumentó el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con metformina, a-RGLP1 e I-SGLT2. También se produjo un aumento en la utilización de IDPP-4 y glinidas, aunque no de forma estadísticamente significativa y una disminución en la utilización de SFU e ID, mientras que el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con TZD permaneció estable. Existen múltiples trabajos que describen un aumento en la utilización de metformina en pacientes con DM2 y una disminución en el uso de SFU²⁹⁻³¹. En nuestro caso se produjo también un aumento en la utilización de a-RGLP1 e I-SGLT2, lo que explica en parte la disminución del IMC tras 26 semanas de seguimiento en la consulta de AE, a pesar de la mejoría del control metabólico. No obstante, se debe tener en cuenta que son fármacos que precisan o han precisado visado de inspección, lo que dificulta su utilización en AP. Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes que está en tratamiento con glinidas, superior al de otros trabajos publicados²⁹.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. Por un lado, los pacientes incluidos son aquellos que acuden a 2 de las 4 consultas de endocrinología del Hospital Universitario de Guadalajara, y por tanto no se pueden extrapolar los datos a todos los pacientes con DM2 derivados a AE en nuestra área sanitaria. Otra limitación que presenta este trabajo es el elevado porcentaje de pacientes que no presentan determinación de HbA1c en los 6 meses previos de su valoración inicial, incluso aunque el motivo de derivación sea la DM, así como el elevado porcentaje de pacientes que no acuden a la revisión. Estos datos apoyan la necesidad de mejorar el manejo de los pacientes con DM2, pero limita la interpretación de los datos relativos a la mejoría del control glucémico. Además, en este trabajo no se han recogido las intervenciones no farmacológicas, tales como seguimiento en consulta de la enfermera educadora o manejo nutricional. Por último, los objetivos de control glucémico que se han propuesto (HbA1c < 7%) no son individualizados en función de las características de los pacientes y las comorbilidades asociadas. No obstante, sí que se pueden extraer una serie de conclusiones, como que los pacientes con DM2 asocian con gran frecuencia otros FRCV que a su vez requieren un abordaje integral, y que se produce una mejoría del control glucémico en esta cohorte de pacientes con DM2 tras su valoración en AE, aunque en muchas ocasiones los objetivos terapéuticos sean difíciles de alcanzar en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, DiAgostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.
2. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost ciberdem-cabimer in diabetes). *Av Diabetol*. 2013;29:182-9.
3. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. En: *Technical report series no. 844*. Geneva: World Health Organization; 1994.
4. International Diabetes Federation, IDF. *Diabetes Atlas*. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>
5. Soriguer F, Goday A, Bosch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55 Suppl 1:88-93.
6. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, et al. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): The PREDIMERC study. *Gac Sanit*. 2010;24:233-40.
7. WHO. *Facstsheet Obesity and overweight. What are overweight and obesity?* 2006. Disponible en: <http://www.who.int/medicacentre/factsheets/fs311/index.html>
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., Encuesta nacional de Salud (ENSE). 2011/12 [consultado 14 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>.
9. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3337-53.
10. Escalada FJ, Ezkurra P, Ferrer JC, Ortega C, Roldan C, Font B, en nombre de los investigadores del Estudio Pathways. Análisis sobre los motivos de derivación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre atención primaria y atención especializada. *Estudio Pathways*. *Av Diabetol*. 2013;29:60-7.
11. Gaede P, Lund Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
12. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomized trial. *Diabetología*. 2016;59:2298-307.
13. Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):S1-S135.
14. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;7-48.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
16. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
17. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetología*. 2002;45:937-48.
18. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network metaanalysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810-20.
19. Arrieta F, Piñera M, Iglesias P, Nogales P, Salinero-Fort MA, Abanades JC, et al., in represent of ESD Group. Metabolic control and chronic complications during a 3-years follow up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2014;61:11-7.
20. Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González-Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Rev Clin Esp*. 2014;214:429-36.
21. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glucemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.
22. De Pablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, de Rivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en sujetos con diabetes tipo 2: resultados en España del estudio PANORAMA. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:18-26.
23. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:505-11.
24. Llamazares Iglesias O, Sastre Marcos J, Peña Cortes V, Luque Pazos A, Canovas Gaillemín B, Vicente Delgado A, et al. Control metabólico y de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus. Resultados a 4 años. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:117-24.
25. Roca-Rodríguez MM, Carral-San Laureano F, Baena-Nieto G, Aguilar-Diosdado A. Evaluación del grado de consecución de objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:434-9.

26. Comi-Diaz C, Miralles-García JM, Cabrerizo L, Pérez M, Masramon X, de Pablos-Velasco P. Grado de control metabólico en una población diabética atendida en servicios de endocrinología por el grupo de Investigadores del Estudio Melodía de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2010;5:472–8.
27. Mata M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermsilla E, Fina F, et al. Treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetic patients in a primary care population database in a Mediterranean area (Catalonia, Spain). *J Diabetes Metab.* 2014;5:338.
28. De Pablos Velasco P, Franch J, Banegas Banegas JR, Fernandez Anaya S, Sicras Mainar A, Diaz Cerezo S. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinol Nutr.* 2009;56:233–40.
29. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: A population-based study. *BMJ Open.* 2016;6:e012463, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012463>.
30. Leal I, Romio SA, Schuemie M, Oteri A, Sturkenboom M, Trifiro G. Prescribing pattern of glucose lowering drugs in the United Kingdom in the last decade: A focus on the effects of safety warnings about rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:861–8.
31. Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S. 1997-2012. *Diabetes Care.* 2014;37:985–92.

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración el proyecto de investigación TÍTULO: "CARACTERÍSTICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA PRIMERA VISITA EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA GENERAL"

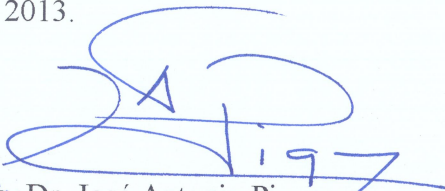
Investigadora Principal: Dr^a. SANDRA HERRANZ ANTOLÍN Y Dr^a VISITACIÓN ÁVAREZ DE FRUTOS

El Comité Ético de Investigación Clínica ha valorado el proyecto antedicho en su sesión del 29 de octubre de 2013 y ha decidido que:

La resolución es: APROBADO

Guadalajara a, 30 de octubre de 2013.




Fdo. Dr. José Antonio Piqueras
EL SECRETARIO DEL C.E.I.C

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración la solicitud de ampliación de plazo del proyecto de investigación “*CARACTERÍSTICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA PRIMERA VISITA EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA GENERAL*”, hasta noviembre del 2015, para poder reclutar un mayor número de sujetos y así sacar conclusiones que podrían ser de gran utilidad en el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2.

Investigadora Principal: Dr^a. SANDRA HERRANZ ANTOLÍN Y Dr^a VISITACIÓN ÁVAREZ DE FRUTOS

El Comité Ético de Investigación Clínica ha valorado la solicitud de ampliación de plazo del proyecto antedicho en su sesión del 24 de junio de 2014 y ha decidido que queda: **APROBADA**.

Guadalajara a, 24 de junio de 2014



Fdo. Andrés Moya López
Secretario del C.E.I.

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración la nueva versión del protocolo del proyecto de Investigación:

TÍTULO:

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE DE PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO A 26 SEMANA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Sandra Herranz Antolín del Servicio de Endocrinología.

El Comité Ético de Investigación Clínica aprobó este proyecto en la fase inicial en el Acta 7/2013, y esta nueva versión del protocolo del proyecto antedicho la ha valorado en sesión ordinaria del **28 de noviembre de 2017** y ha decidido que queda:

APROBADO

Guadalajara a 28 de noviembre de 2017

Fdo.: Dña. Carmen Susana Ramírez Molina



Secretaria del C.E.I.