



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

## INDIVIDUALIZACIÓN DE LAS METAS DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PRESENTA:

**DR. ANTONIO FELIPE DEL RÍO PRADO**

ASESOR DE TESIS:

**DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**

PROFESOR TITULAR:

**DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ**

MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CÁTEDRA EN ENDOCRINOLOGÍA



TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

PRESENTA:

**DR. ANTONIO FELIPE DEL RÍO PRADO**

ASESOR DE TESIS: DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2014

---

Dr. Sergio Hernández Jiménez

Asesor de Tesis

INCMNSZ

---

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Profesor Titular de Endocrinología y Metabolismo

INCMNSZ

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina, UNAM

---

Dr. Sergio Ponce de León

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

INCMNSZ

División de Estudios de Posgrado

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**

**DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**

**Grupo de Trabajo de Consulta de Diabetes.**

Dra. Cristina Martínez Berdeja

Dra. Nicole Marie Iñiguez Ariza

Dra. Lidia Moreno Castañeda

Dr. Miguel Ángel González Sámano

Dr. Ronald Cadima Fernández

Dr. Paolo Sosa Schaje

Dr. Marco Cazorla Dután

Dr. José Juan Ceballos Macías

Dra. Cristina García Ulloa

**DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN .....  | 1  |
| ANTECEDENTES .....  | 2  |
| EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS A NIVEL MUNDIAL Y EN MÉXICO ..... | 2  |
| ENSAYOS CLÍNICOS RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LA DIABETES .....          | 4  |
| INDIVIDUALIZACIÓN DE LAS METAS DE GLUCOSA .....                         | 15 |
| APLICABILIDAD DE LAS GUÍAS CLÍNICAS .....                               | 21 |
| POSIBLES SOLUCIONES .....   | 25 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....  | 28 |
| PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN .....                                      | 29 |
| JUSTIFICACIÓN .....   | 30 |
| HIPÓTESIS .....   | 30 |
| OBJETIVOS .....   | 31 |
| DISEÑO DE ESTUDIO .....   | 32 |
| - TIPO DE ESTUDIO.  |    |
| - POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA                           |    |
| - CRITERIOS DE SELECCIÓN  |    |
| MATERIAL Y MÉTODOS .....  | 33 |
| DESCRIPCIÓN DE ESTUDIO .....  | 34 |
| - PLAN DE PROCESAMIENTO DE LOS DATOS                                    |    |
| - PLAN DE ANÁLISIS  |    |
| - LIMITACIONES DEL ESTUDIO  |    |
| - PLAN DE UTILIZACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS                      |    |
| RESULTADOS .....  | 35 |
| DISCUSIÓN .....   | 38 |
| CONCLUSIÓN .....  | 39 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS  |    |

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:

Figura 1. Personalización de las metas de HbA1c en individuos con DM2.

Tabla 1. Impacto del control intensivo en diabetes.

Tabla 2. Características para individualizar la meta de glucosa.

Tabla 3. Guías clínicas para el manejo de la diabetes tipo 2: Metas de control glucémico.

Tabla 4. Subgrupos de pacientes.

Tabla 5. Metas en pacientes con diabetes mellitus.

Tabla 6. Metas de Hb A1c propuestas de acuerdo a las características de los pacientes.

Tabla 7. Individualización de los grupos dependiendo de las características de los pacientes.

Tabla 8. Características de los grupos de acuerdo a sus características.

Tabla 9. Resultados de perfil de lípidos.

Tabla 10. Metas de hemoglobina glucosilada A1c (%).

Tabla 11. Esquema de tratamiento.

Tabla 12. Esquema de tratamiento (2).

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es un desorden metabólico caracterizado por altos niveles de glucosa en la sangre y por complicaciones microvasculares y cardiovasculares que aumentan de forma sustancial la morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad reduciendo la calidad de vida (1).

El incremento en la resistencia a la insulina y la disminución de la secreción de insulina por deterioro de la célula beta pancreática constituyen la principal causa de hiperglucemia crónica en el paciente con diabetes mellitus. La resistencia a la insulina está típicamente presente algunos años antes a la realización del diagnóstico y se manifiesta como una disminución en la estimulación de los transportadores de glucosa en músculo y tejido adiposo acompañado de una inadecuada supresión de la producción hepática de glucosa en respuesta a insulina. Sin embargo, la euglucemia se mantiene debido a que las células beta del páncreas secretan grandes cantidades de insulina. Con el paso del tiempo, los niveles de insulina disminuyen debido al deterioro progresivo de las células beta y alteración en su función secretoria, múltiples estudios longitudinales en diferentes poblaciones han encontrado una disminución del 50% o más respecto a la función de la célula beta al momento de realizarse el diagnóstico de diabetes.

La falla en la célula beta es mediada por factores genéticos y la exposición crónica a niveles elevados de glucosa (glucotoxicidad) y ácidos grasos libres (lipotoxicidad). La mayoría de las anormalidades genéticas identificadas en pacientes con diabetes mellitus han sido relacionadas con disfunción de la célula beta (2).

Es bien conocido que el control intensivo de la glucosa reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a diabetes, sin embargo antes se deben de considerar múltiples factores como la edad, presencia o ausencia de comorbilidades, duración de la enfermedad, tendencia a la hipoglucemia, motivación y capacidad del paciente de autocuidado y la meta de HbA1c adecuada para cada paciente, debe establecerse de manera individual.

Actualmente existen múltiples guías que nos orientan al manejo del paciente con diabetes mellitus con el propósito de optimizar los niveles de HbA1c y reducir los riesgos de complicaciones a futuro, sin embargo tenemos que ser cuidadosos, la decisión de indicar un tratamiento hipoglucemiante conservador o intensivo debe basarse en una evidencia sólida. El extrapolar las metas terapéuticas a la población diabética en general es erróneo.

## **ANTECEDENTES**

### **EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS A NIVEL MUNDIAL Y EN MÉXICO.**

En las últimas tres décadas el número de personas con diabetes mellitus ha incrementado a más del doble globalmente y es uno de los problemas más importantes a nivel de salud pública para todas las naciones. La diabetes mellitus tipo 2 y la prediabetes ha incrementado entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes. Las causas de esta epidemia se deben a un gran número de interacciones genéticas y epigenéticas al igual que el comportamiento social e influencias ambientales.

La prevalencia global de la diabetes mellitus está rápidamente en incremento como resultado de una mayor expectativa de vida, urbanización y cambios en el estilo de vida. En el 2010, un estimado de 285 millones de personas a nivel mundial tenía diabetes mellitus y las cifras se han proyectado a futuro a 439 millones para el 2030, lo cual representa el 7.7% de la población a nivel mundial con edad de entre 20 y 79 años.

La epidemia global de la diabetes mellitus va en incremento paralelamente con el sobrepeso y la obesidad tanto en adultos como en jóvenes. La prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel mundial en la población adulta era de alrededor del 33% en el 2005 y se espera que incremente al 57.8% para el año 2030 <sup>(3)</sup>.

Durante las últimas décadas México no es la excepción, el número de personas que padece diabetes se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Los datos del ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes, sin embargo lamentablemente existen aún muchos pacientes que no están diagnosticados. La prevalencia de diabetes mellitus en México incrementó al doble respecto al 2000, siendo alrededor del 14.4%. La prevalencia de sobrepeso del 38.8% y de obesidad del 32.4% (respecto al 38% y 20.9% en 1994). Por género las mujeres representan el 37.5% y los hombres el 26.8% del grupo de obesidad <sup>(4)</sup>.

La diabetes es la principal causa de enfermedades cardiovasculares, ceguera, amputaciones no traumáticas e insuficiencia renal. Alrededor de 83,000 personas murieron de diabetes en el 2010 la edad media de fallecimiento fue de 66.7 años. En los últimos años ha existido una mejoría en el control de la diabetes en México con una reducción de 2.4% puntos en el valor de HbA1c en el período de 2006 a 2012 y alrededor del 25.4% de la población diabética en México se encuentra con un nivel de HbA1c por debajo de 7%, respecto al 3% en el 2006.

Con estos resultados es importante consolidar una política integral para la prevención y control del sobrepeso, obesidad, diabetes y riesgo cardiovascular, así como establecer programas de prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

## **ENSAYOS CLÍNICOS RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LA DIABETES MELLITUS.**

Ya desde comienzos de este siglo se postuló una relación entre las complicaciones de la diabetes y los elevados niveles de glucosa en sangre. Algunos de estos estudios también han demostrado que los tratamientos que reducen los altos niveles de glucosa en la sangre también reducen los riesgos de retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía. Son muy notables los resultados del estudio clínico "Estudio del Control de la Diabetes y de sus Complicaciones" (DCCT) <sup>(5)</sup>. Este estudio mostró de forma inequívoca en la diabetes de tipo 1 que la reducción de los niveles de glucosa en sangre retrasa el inicio y la progresión de las complicaciones microvasculares. La reducción del riesgo para estas complicaciones oscilaron entre el 35%.

La mejora en la glucemia también estuvo asociada a una reducción de los episodios cardiovasculares en el DCCT, si bien las diferencias no fueron significativas. Probablemente esto fue debido a que la mayor parte de los pacientes eran jóvenes y la incidencia de eventos cardiovasculares fue muy baja. Posteriormente se estudio que el uso de la terapia con control intensivo respecto al grupo estándar afectaba la incidencia de enfermedad cardiovascular a largo plazo. El estudio DCCT (que se realizó entre 1983 y 1993) aleatorizó a 1441 pacientes, con diabetes mellitus tipo 1 a manejo intensivo y estándar, que fueron tratados durante una media de 6.5 años. El 93% de los pacientes del estudio tuvieron un seguimiento hasta febrero de 2005 durante el estudio observacional epidemiológico de intervenciones en diabetes y estudio de complicaciones (DCCT/EDIC) <sup>(6)</sup>. Se estudió la enfermedad cardiovascular (definida como infarto no fatal, evento vascular cerebral, muerte por cualquier causa cardiovascular, angina confirmada, revascularización coronaria). Durante un seguimiento de una media de 17 años, 46 eventos cardiovasculares ocurrieron en 31 pacientes que habían recibido tratamiento intensivo en el DCCT, comparado con 98 eventos en 52 pacientes que habían recibido tratamiento estándar. El grupo del tratamiento intensivo redujo el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 42% (IC 95%: 9 a 63%,  $p=0.02$ ), y el riesgo de infarto no fatal, evento vascular cerebral, y muerte por cualquier causa en un 57% (IC 95%: 12 a 79%,  $p=0.02$ ).

La disminución de los valores de HbA1c durante el estudio DCCT tuvo un efecto positivo en el riesgo cardiovascular en los pacientes del grupo de control intensivo. La microalbuminuria se asoció con un incremento en el riesgo cardiovascular. La terapia intensiva tuvo un control benéfico a largo plazo en el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Muchos otros estudios clínicos también apoyan la correlación entre el control glucémico y las complicaciones en los pacientes con diabetes de tipo 2, tenemos ahora los resultados del mayor y más largo estudio jamás realizado en pacientes con diabetes de tipo 2. El Estudio Prospectivo sobre Diabetes del Reino Unido (*United Kingdom Prospective Diabetes Study -UKPDS-*) (7) reclutó 5,102 pacientes con diabetes de tipo 2 recién diagnosticada en 23 centros del Reino Unido entre 1977 y 1991. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 10 años para determinar:

1) si una terapia intensiva para reducir los niveles de glucosa en sangre resultaba en un beneficio clínico (p.ej. en una reducción de las complicaciones cardiovasculares y microvasculares).

2) si el uso de varias sulfonilureas, metformina o de insulina produce beneficios terapéuticos específicos o inconvenientes.

Además, los pacientes con diabetes tipo 2 que también eran hipertensos fueron también aleatorizados a un "estricto" y un "menos estricto" control de la presión arterial para determinar los beneficios de una reducción de ésta y los beneficios y desventajas relativos de un inhibidor de la ECA (captopril) o de un beta-bloqueador (atenolol).

Los resultados del UKPDS demuestran que la retinopatía, la nefropatía y posiblemente, la neuropatía se benefician de la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa en la diabetes de tipo 2 cuando se establece una terapia intensiva que reduce la HbA1c a una media del 7% en comparación con la terapia convencional que reduce la HbA1c a 7.9%. Las complicaciones microvasculares fueron reducidas en conjunto en un 25%. Estos resultados aumentan la evidencia de que la hiperglucemia causa estas complicaciones o es el mayor contribuyente. El análisis epidemiológico de los datos del estudio UKPDS muestra una relación continua entre los riesgos de complicaciones microvasculares y la glucemia, de tal forma que cada punto porcentual de reducción en la HbA1c (por ejemplo del 9 al 8%) ocasiona una reducción del 35% en el riesgo de estas complicaciones. El análisis epidemiológico mostró una relación continua entre el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la glucemia de tal forma que por cada punto porcentual de reducción en la HbA1c había una reducción del 25% en todas las muertes relacionadas con la diabetes, en un 7% de las muertes debidas a cualquier causa y del 18% en la incidencia de infartos de miocardio mortales o no mortales. La mayor incidencia anual de episodios de hipoglucemia fue del 2.3% de los pacientes por año en aquellos que recibieron terapia con insulina. El estudio mostró que la reducción de la presión arterial disminuía de forma significativa las muertes relacionadas con la diabetes, evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, las complicaciones microvasculares y la pérdida de la vista.

Los resultados del estudio sobre la presión arterial también indican que un tratamiento agresivo es benéfico incluso en el caso de una hipertensión ligera o moderada. La continua reducción de la presión arterial hacia los valores normales resultó en un menor número de complicaciones. Posteriormente se reportaron los resultados a 10 años de seguimiento del estudio UKPDS (8), respecto a las complicaciones microvasculares y macrovasculares, en donde se evidenció que en el grupo de sulfonilurea e insulina

persistía una reducción en el riesgo de cualquier desenlace adverso asociado a diabetes en un 9% ( $p=0.04$ ), enfermedad microvascular 24% ( $p=0.001$ ) y reducción en infarto de miocardio de 15% ( $p=0.01$ ) y muerte por cualquier causa del 13% ( $p=0.007$ ). En el grupo de metformina persistió una reducción en el riesgo de desenlace adverso asociado a diabetes en un 21% ( $p=0.01$ ), infarto de miocardio de 33% ( $p=0.005$ ) y muerte por cualquier causa del 27% ( $p=0.002$ ). Esto demostró una continuación en la reducción del riesgo respecto a complicaciones microvasculares, infarto agudo de miocardio y muerte por cualquier causa durante el seguimiento a 10 años en los pacientes sometidos a control intensivo.

Ambos estudios durante el seguimiento DCCT y UKPDS demuestran que el beneficio en la estrategia de control intensivo persiste hasta 10 años después del cese de la intervención. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de este efecto sostenido en el control glucémico intensivo no están claros. A este fenómeno se le ha determinado como “memoria metabólica” en el contexto de que el efecto del control intensivo en la glucosa mejora las complicaciones asociadas a diabetes a largo plazo.

Aunque el UKPDS no establece directamente cualquier efecto de la reducción de la glucemia sobre las complicaciones cardiovasculares, el uso de la insulina, sulfonilureas o metformina (y quizás de la metformina en combinación con las sulfonilureas) no parece aumentar el riesgo de problemas cardiovasculares. No hay, por tanto, ningún impedimento para que los profesionales no intenten alcanzar los objetivos de un control de glucemia y presión arterial. Sin embargo ambos estudios incluyeron pacientes en los que todavía no se habían desarrollado complicaciones microvasculares, y además el riesgo de hipoglucemias en esta población de pacientes era menor. El estudio UKPDS ha proporcionado un fuerte soporte para las recomendaciones de las diversas Asociaciones de Diabetes que indican que un enérgico y pronto tratamiento de la diabetes puede reducir la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad, previniendo sus complicaciones crónicas.

Los resultados muestran inequívocamente que la reducción de los niveles de glucosa en sangre reducen la incidencia de complicaciones microvasculares igual que ocurría en los pacientes con diabetes de tipo 1. Adicionalmente, la reducción de la presión arterial en aquellos diabéticos que son hipertensos, reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares, igual que ocurre en los individuos no diabéticos, disminuyendo también las complicaciones microvasculares.

Sin embargo nuevos ensayos clínicos fueron desarrollados y generaron nueva y valiosa información respecto a los beneficios y riesgos de un control estricto de glucosa, principalmente en otro tipo de población a los estudios previos, estos estudios incluían individuos con mayor tiempo de evolución, presencia de complicaciones microvasculares, con algún factor de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades.

El estudio más representativo fue el ACCORD <sup>(9)</sup>, un estudio que se diseñó específicamente para determinar si la estrategia terapéutica de llevar la hemoglobina glucosilada a límites normales (< 6%) reduce el riesgo de problemas cardiovasculares, cuando se compara con una estrategia terapéutica que tenga como meta llevar la hemoglobina glucosilada a valores entre 7 y 7.9% en pacientes adultos maduros y de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2. Es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado que tuvo una duración promedio de 3.5 años. Se llevó a cabo en 77 centros de Estados Unidos y Canadá y patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y hemoglobina glucosilada > 7.5%, con una edad entre 40 y 70 años, con enfermedad cardiovascular o bien, entre 55 y 79 años que tuvieran evidencia anatómica de aterosclerosis significativa, albuminuria, hipertrofia de ventrículo izquierdo o por lo menos 2 factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo actual u obesidad). Se excluyeron los pacientes con episodios recientes o frecuentes de hipoglucemia severa, IMC > 45, creatinina > 1.5 mg/dl, con alguna enfermedad seria o que fueran incapaces de realizar automonitoreo de glucosa o de inyectarse la insulina.

Se aleatorizaron 10,251 pacientes para recibir el tratamiento intensivo con meta de HbA1c < 6% o bien tratamiento estándar para llevar la HbA1c a niveles entre 7 y 7.9%. Con un diseño de doble aleatorización, 4733 pacientes se distribuyeron en dos grupos para recibir tratamiento intensivo de la presión arterial y alcanzar una meta de presión sistólica < 120 mmHg o un tratamiento convencional (meta de presión sistólica < 140 mmHg). Además 5,518 pacientes se asignaron al azar para recibir fenofibrato o placebo, mientras se mantenían en tratamiento con simvastatina con el objeto de mantener un buen control en las concentraciones de colesterol de LDL. Los pacientes se trataron con fármacos hipoglucemiantes, seleccionados de un formulario previamente diseñado. Los desenlaces evaluados fueron infarto no fatal, evento vascular cerebral no fatal, o muerte por causa cardiovascular (infarto, insuficiencia cardíaca, arritmias, intervención cardiovascular invasiva, causas cardiovasculares después de cirugía no cardiovascular), evento vascular cerebral, muerte súbita. Las muertes por cualquier causa también fueron evaluadas.

Los resultados del estudio, se estudiaron a 10,251 pacientes con una edad promedio de 62.2 años y una HbA1c promedio de 8.1%. Cuatro meses después de la aleatorización, el promedio de HbA1c había bajado de 8.1% a 6.7% en el grupo de tratamiento intensivo y a 7.5% en el grupo de tratamiento estándar. Al año se consiguieron promedios de 6.4% y 7.5% para los dos grupos y se mantuvieron estables durante el seguimiento del estudio. El grupo de tratamiento intensivo requirió el uso de mayor número de hipoglucemiantes que los pacientes en tratamiento estándar. El grupo de tratamiento intensivo también requirió un mayor número de modificaciones de tratamiento (4.4 veces por año) que el grupo de tratamiento estándar (2 veces por año) y presentó más hipoglucemias, mayor ganancia de peso y de retención de líquidos. El porcentaje anualizado de episodios de hipoglucemia que requirió asistencia médica fue de 3.1% en el grupo de tratamiento intensivo y de 1% en el grupo de tratamiento estándar.

En el grupo de tratamiento intensivo el porcentaje de infarto miocárdico no fatal fue más bajo que en el grupo de tratamiento estándar (3.6% vs 4.6%, OR: 0.76. IC 95% 0.62 a 0.92,  $p = 0.004$ ). El porcentaje de muerte de causa cardiovascular fue más alto en el grupo de tratamiento intensivo (2.6% vs 1.8% OR: 1.35. IC 95% 1.04-1.76,  $p = 0.02$ ). No hubo diferencia significativa en la presentación de evento vascular cerebral no fatal. El porcentaje de muerte por cualquier causa fue más alta en el grupo de tratamiento intensivo (5% vs 4%, HR 1.22, IC 95%: 1.01 a 1.46,  $p=0.04$ ). Los porcentajes de muerte empiezan a separarse al año de seguimiento y persistió a lo largo del estudio. Hubo 257 muertes en el grupo de tratamiento intensivo vs 203 muertes en el grupo de tratamiento estándar. Este 20% de diferencia en la mortalidad condujo a los investigadores a la suspensión del estudio.

Otro de los grandes estudios en este subgrupo de pacientes en específico fue el estudio ADVANCE <sup>(10)</sup>, diseñado para evaluar los efectos que sobre las complicaciones vasculares mayores puede tener una estrategia de tratamiento que tenga como meta bajar la HbA1c a 6.5% o menos. Es un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico que se llevó a cabo en 215 centros, en 20 países de Asia, Australia, Europa y Norteamérica. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de entre 30 y 55 años de edad y una historia de enfermedad macrovascular mayor o microvascular o por lo menos un factor de riesgo de enfermedad vascular. No hubo criterios de inclusión o de exclusión relacionados con la HbA1c. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir control intensivo de la glucosa con glicazida (liberación prolongada 30 a 120 mg/día) y suspender cualquier otra sulfonilurea. Para alcanzar la HbA1c deseada se aumentó la dosis de glicazida y paulatinamente se agregó metformina, tiazolidinedionas, acarbosa o insulina, hasta alcanzar la meta. A los pacientes del grupo de tratamiento estándar se les continuó su tratamiento habitual, a menos que estuvieran en tratamiento con glicazida, entonces se les sustituyó el fármaco por otra sulfonilurea.

Los desenlaces evaluados fueron complicaciones macrovasculares definidas como: muerte por causa cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o evento vascular cerebral no fatal. Complicaciones microvasculares definidas como inicio o progresión de nefropatía (desarrollo de microalbuminuria o aumento al doble de la creatinina o más necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal o muerte por enfermedad renal) e inicio y progresión de la retinopatía. Los dos desenlaces secundarios evaluados fueron muerte por cualquier causa, eventos coronarios mayores, eventos cerebrovasculares mayores, insuficiencia cardíaca, aparición o progresión de retinopatía y aparición o progresión de nefropatía, desarrollo de microalbuminuria, deterioro visual, declinación de la función cognitiva y hospitalización por más de 24 horas.

Se estudiaron 11,140 pacientes con características basales similares. El promedio de HbA1c basal fue de 7.5% y de glucosa en plasma de 153 mg/dl. La duración promedio del seguimiento fue de 5 años. Al final del periodo de seguimiento el promedio de HbA1c fue de 6.5% en el grupo intensivo y de 7.3% en el grupo de tratamiento estándar. El tratamiento intensivo redujo la incidencia de eventos macrovasculares y microvasculares mayores combinados, al compararse con el tratamiento estándar (18.1% vs 20%, OR 0.90; IC 95%: 0.82 a 0.98,  $p = 0.01$ ). También disminuyeron los eventos microvasculares en el grupo en tratamiento intensivo (9.4% vs 10.9%, OR 0.86; IC 95%: 0.77 a 0.97,  $p=0.01$ ) principalmente por una reducción en la incidencia de nefropatía (4.1% vs 5.1%, OR 0.79; IC 95%: 0.66 a 0.93,  $p = 0.006$ ), sin efecto significativo en la retinopatía ( $p = 0.50$ ). No se observó reducción de los eventos macrovasculares en ninguno de los dos grupos (OR con control intensivo de 0.93; IC 95%: 0.83-1.06,  $p = 0.32$ ) ni en las muertes por enfermedad cardiovascular (OR 0.93; IC 95%: 0.83-1.06,  $p = 0.28$ ). Las hipoglucemias severas fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo (2.7% vs 1.5% en el grupo de tratamiento estándar, OR 1.86; IC 95%: 1.42-4.20;  $p < 0.001$ ).

Estos dos estudios tienen en común que evalúan una meta de HbA1c menor a la ya establecida de 7% y su efecto sobre el riesgo cardiovascular; sin embargo, fuera de estas coincidencias, los estudios tienen muchas diferencias entre sí. Ninguno de los dos estudios demostró que una meta de HbA1c más baja a la ya establecida disminuya el riesgo cardiovascular de los pacientes, por el contrario, el estudio ACCORD fue suspendido a los 3 años de seguimiento, porque aumentó el número de muertes por cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo; el estudio ADVANCE alcanzó a demostrar que una HbA1c más baja produce una reducción del 21% en la nefropatía, sin ningún efecto sobre la enfermedad cardiovascular. En realidad, aunque al grupo de tratamiento intensivo del grupo ACCORD le fue peor que al grupo de tratamiento estándar, el porcentaje de muertes tanto cardiovasculares, como de cualquier causa fue mayor en el ADVANCE, con la diferencia de que en éste se obtuvieron mejores resultados en el grupo de tratamiento intensivo al compararse con su grupo de tratamiento estándar <sup>(11)</sup>.

Los pacientes de estos dos estudios eran pacientes de edad avanzada, con complicaciones cardiovasculares o con factores de riesgo preexistentes, por lo que en este grupo no es conveniente bajar la meta de HbA1c a un nivel muy estricto (6.5%). Sin embargo, en pacientes jóvenes, con diabetes de corta evolución, sin otros factores de riesgo cardiovascular puede considerarse obtener beneficios con una meta de control mas estricta, siempre y cuando se eviten las hipoglucemias.

Posteriormente se desarrolló un estudio similar en veteranos de guerra (Estudio VADT) <sup>(12)</sup>, con el propósito de comparar los efectos de una terapia intensiva y estándar en los eventos cardiovasculares. El diseño del estudio incluyó pacientes con diabetes mellitus

tipo 2 en descontrol, los criterios de exclusión fueron que tuvieran HbA1c menor a 7.5%, la presencia de algún evento cardiovascular en los últimos 6 meses, falla cardíaca congestiva, angina severa, expectativa de vida menor a 7 años, índice de masa corporal mayor a 40, creatinina sérica mayor a 1.6 mg/dl y transaminasas por encima de 3 veces su valor normal.

Se aleatorizaron 1791 pacientes con una media de edad de 60.4 años, que tenían un control subóptimo de su diabetes y se asignaron a un control intensivo y estándar. El promedio de diagnóstico de diabetes mellitus fue de 11.5 años y el 40% de estos pacientes habían presentado algún evento cardiovascular. La meta en el grupo de control intensivo era la reducción de 1.5% puntos de en el nivel de HbA1c, al compararlo con el grupo de control estándar. Todos los factores de riesgo cardiovascular modificables fueron tratados de igual forma en ambos grupos, respecto al control de la presión arterial, lípidos, dieta, ejercicio, educación en el cuidado de la diabetes y se les administró aspirina y estatina a excepción de si existía alguna contraindicación. Los desenlaces primarios evaluados fueron la presencia de cualquier evento cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral, muerte por cualquier causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, cirugía vascular, amputación por gangrena), los desenlaces secundarios incluían establecimiento de angina o empeoramiento, ataque isquémico transitorio, nueva claudicación intermitente y complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) el estudio tuvo un seguimiento durante 5.6 años.

Los resultados fue una HbA1c de 8.9% para el grupo en el control estándar y de 6.9% en el grupo de control intensivo. El desenlace primario ocurrió en 264 pacientes en el grupo de control estándar y en 235 pacientes en el grupo de control intensivo (OR para el grupo de control intensivo de 0.88; IC 95%: 0.74-1.05,  $p = 0.14$ ). No existió diferencia significativa entre los 2 grupos respecto a las complicaciones cardiovasculares ni en mortalidad por cualquier causa. (OR de 1.07; IC 95%: 0.81 a 1.42,  $p=0.62$ ).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a complicaciones microvasculares. Los eventos adversos principalmente la hipoglucemia fue del 17.6% en el grupo de control estándar contra un 24.1% en el grupo de control intensivo.

Los pacientes diabéticos con pobre control glucémico que estuvieron en el grupo de control intensivo no presentaron efectos significativos en cuanto a eventos cardiovasculares, muerte o complicaciones microvasculares (excepto en progresión de la albuminuria,  $p=0.01$ ) respecto al grupo de control estándar.

Los resultados de estos tres últimos estudios (ACCORD, ADVANCE, VADT), evidencian que el control intensivo en este tipo de poblaciones no disminuye el riesgo cardiovascular ni la mortalidad, al contrario el ACCORD demostró que lo incrementa, y los estudios ADVANCE y VADT no encontraron diferencia significativa respecto al control estándar. Por el contrario el estudio UKPDS nos indica que pacientes jóvenes, con diabetes de corta evolución, sin otros factores de riesgo cardiovascular, puede convenir bajar la HbA1c, siempre tratando de evitar las hipoglucemias severas. Por lo que es fundamental individualizar las metas de glucosa dependiendo de las diferentes características de los pacientes.

**Tabla 1. Impacto del control intensivo en diabetes.**

| ESTUDIO                     | Microvascular | Enfermedad Cardiovascular | Mortalidad |
|-----------------------------|---------------|---------------------------|------------|
| UKPDS                       | ↓             | ← →                       | ← →        |
| UKPDS (seguimiento 10 años) | ↓             | ← →                       |            |
| DCCT                        | ↓             | ↓                         | ← →        |
| DCCT/EDIC                   | ↓             | ↓                         | ← →        |
| ACCORD                      | ?             | ← →                       | ↑          |
| ADVANCE                     | ↓             | ← →                       | ← →        |
| VADT                        | ← →           | ← →                       | ← →        |

## **INDIVIDUALIZACIÓN EN LAS METAS DE GLUCOSA.**

Uno de los primeros pasos en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus es establecer metas y la individualización de estas se ha enfatizado recientemente. El considerar una meta específica de HbA1c requiere considerar algunos factores como comorbilidades, estado psicosocial, capacidad de autocuidado, consideración económica, soporte familiar, social y la edad pues juegan un rol clave en la intensidad de la terapia.

La individualización ha ganado mayor importancia después de que ensayos clínicos recientes en pacientes de mayor edad y con larga duración de la diabetes no mostraron beneficio en desenlaces cardiovasculares ni en mortalidad con el control intensivo.

Ismail – Begi et al, es uno de los grupos que más se ha involucrado en la individualización de las metas de glucosa dependiendo de las diferentes características de los pacientes y trató de determinar cuáles eran los principales factores a considerar para establecer una meta de HbA1c (13).

Las diferentes comorbilidades en el paciente diabético pueden limitar la sobrevida, además el tener un mayor número de enfermedades incrementa el número de medicamentos que el paciente recibe lo cual puede ocasionar confusión, errores, pobre adherencia, incremento de efectos colaterales, costos, interacciones medicamentosas y frustración. Los pacientes con otras enfermedades reducen su expectativa de vida por lo que su control glucémico no debe ser tan estricto.

La edad del paciente, la presencia de complicaciones y la duración de la diabetes son consideraciones importantes, por ejemplo pacientes menores de 40 años y con diagnóstico reciente de diabetes mellitus son una población en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas prematuras por lo que son candidatos a establecer un control

intensivo de glucosa a diferencia de pacientes de edad avanzada, con mayor presencia de comorbilidades y menos expectativa de vida. La presencia de enfermedad cardiovascular previa y complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos incrementa el riesgo de recurrencia y tienen mayor riesgo de mortalidad, por lo que un control estricto no sería lo más recomendable.

La historia de hipoglucemia severa es un impedimento para lograr un control estricto de glucosa y es más frecuente en personas con deterioro cognitivo, edad avanzada y larga duración de la diabetes. Un estudio multicéntrico (215 centros en 20 países) examinó la relación entre hipoglucemia severa (cifra de glucosa menor a 50 mgs/dl, o la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia sin alguna otra causa aparente) y el riesgo de eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía), macrovasculares y muerte (muerte por cualquier causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, evento vascular cerebral), en 11,140 pacientes con diabetes mellitus 2. Durante el seguimiento por 5 años, 231 pacientes (2.1%) presentaron al menos un episodio de hipoglucemia severa, 150 habían sido asignados a un control de glucosa intensivo (2.7% de 5571 pacientes en este grupo) y 81 al control de glucosa estándar (1.5% de 5569 en este grupo). La hipoglucemia severa fue asociada con un incremento significativo en la presencia de complicaciones macrovasculares (OR 2.88; IC 95%: 2.01 – 4.12), eventos microvasculares (OR 1.81; IC 95%: 1.19 – 2.74) y muerte cardiovascular (OR 2.68; IC 95%: 1.97-3.67)  $p = 0.01$  para todas las comparaciones, la media entre el episodio de hipoglucemia y el evento microvascular, macrovascular y muerte fue de 1.5, 0.99 y 1.05 años respectivamente. En conclusión, el estudio mostró que la hipoglucemia severa estaba asociada con el desarrollo de eventos clínicos adversos en pacientes con diabetes mellitus 2 de larga duración, los posibles mecanismos por los que la hipoglucemia pueden causar afección cardiovascular son activación simpatoadrenal, repolarización cardíaca anormal, incremento en trombogénesis, inflamación y vasoconstricción <sup>(14)</sup>.

Otro estudio analizó a 77,611 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 e investigó la relación de hipoglucemia con mortalidad y eventos cardiovasculares incluyendo evento vascular cerebral, enfermedad coronaria y cualquier causa de hospitalización. Se presentaron 1,844 eventos de hipoglucemia siendo los más vulnerables los pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad renal, cáncer, evento vascular cerebral y enfermedad cardíaca. Los pacientes diabéticos con hipoglucemia tenían un incremento significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares (OR 2.09; IC 95%: 1.63-2.67), todas las causas de hospitalización (OR 2.51; IC 95%: 2.0-2.16) y mortalidad global (OR 2.48; IC 95%: 1,41-4.38) <sup>(15)</sup>.

La presencia de más eventos de hipoglucemia en pacientes con deterioro cognitivo y demencia está bien establecido, pues alteran la plasticidad neuronal e incrementan la cantidad de glutamato (neurotóxico) y afectan la integridad de la barrera hematoencefálica. Una cohorte longitudinal analizó a 16,667 pacientes con una edad media de 65 años y diabetes mellitus 2, con una duración media de la diabetes de 10 años y seguimiento por 27 años. Al menos 1 episodio de hipoglucemia fue diagnosticado en 1465 pacientes (8.8%) y la demencia fue diagnosticada en 1822 pacientes (11%) durante el seguimiento; 250 pacientes tenían demencia y un episodio de hipoglucemia (16.95%). El riesgo atribuible de demencia entre los individuos con historia de hipoglucemias fue de 2.39% por año (IC 95%: 1.72%-3.01%). Entre los adultos con diabetes mellitus e historia de hipoglucemia severa el riesgo de demencia fue mayor, esto debido a que tienen menor reserva cerebral y disminución en la plasticidad cerebral que ocasiona alteración en los mecanismos de respuesta a la hipoglucemia <sup>(16)</sup>. Ensayos clínicos han considerado que durante la evaluación de pacientes con diabetes mellitus debe de evaluarse con regularidad la función cognitiva, debido a que la duración de la enfermedad puede asociarse con deterioro en la cognición. La implementación de pruebas como el mini mental puede detectar etapas tempranas de demencia y por lo tanto considerar otro tipo de metas en el tratamiento de la diabetes mellitus <sup>(17)</sup>.

La depresión produce resultados adversos en las enfermedades crónicas como la diabetes, favorece a que no exista un buen apego al tratamiento médico, se ha asociado a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en el sistema nervioso simpático, incremento de marcadores inflamatorios, así como alteración en la secreción de neurotransmisores y disminución en la respuesta inmune que pueden afectar el curso de la diabetes. Se ha asociado a la depresión con la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, además se ha considerado como un predictor de la mortalidad e indicador de discapacidad predominantemente en individuos de edad avanzada. Y es una de las condiciones que en múltiples ocasiones no se toma en cuenta como problema para lograr un adecuado control glucémico.

Un ensayo clínico analizó la asociación de diabetes – depresión y la mortalidad en un período de 2 años comparado con los diabéticos sin depresión, los resultados mostraron que 1657 pacientes (15.5%) de 10,704 participantes tuvieron diagnóstico de depresión por ICD-9 (escala para diagnóstico de depresión ya establecida), y se asoció con un incremento en la mortalidad del 38%. En conclusión en este estudio la depresión se asoció como un factor de riesgo significativo en la mortalidad en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus, el tratamiento con medicamentos antidepresivos puede estar asociado a una reducción en la mortalidad, mejoría del control glucémico, disminución de complicaciones y mejoría en la supervivencia, pues se ha determinado que la depresión influye en la motivación del paciente y en apego al tratamiento <sup>(18)</sup>.

Otro estudio retrospectivo analizó los datos del estudio epidemiológico en ancianos hispanos (EPESE), examinó los principales efectos e interacciones entre los síntomas depresivos y la diabetes, además de la relación con complicaciones macrovasculares (incluyendo enfermedad cardiovascular, evento vascular cerebral, enfermedad renal), complicaciones microvasculares (nefropatía, neuropatía, retinopatía y amputación), discapacidad funcional, y mortalidad por 7 años en una muestra de 2,830 mexicano-americanos mayores de 65 años. La interacción entre la diabetes y depresión fue

sinérgica, encontrando mayor mortalidad, presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, mayor discapacidad en la realización de actividades de la vida diaria. Esta interacción encontró una incidencia temprana de eventos adversos en pacientes de edad avanzada. La depresión es un indicador de baja motivación del paciente e incremento de pobres resultados y esto es de particular importancia porque la depresión es frecuentemente infradiagnosticada en pacientes de edad avanzada pues ya que el tratamiento adecuado puede mejorar estos resultados (19).

El contexto psicológico, social y económico para el autocuidado juega un papel fundamental en el establecimiento de metas de control. Estos aspectos deben de ser considerados durante la entrevista con el paciente y discutirlos detalladamente con la familia de forma apropiada como parte integral del tratamiento. La seguridad del paciente está frecuentemente relacionada con las condiciones de vida y apoyo familiar, por ejemplo no sería recomendable considerar un control intensivo de la glucosa en pacientes que viven solos o que no pueden tener automonitoreo de sus cifras de glucosa diario por algún familiar, vecino o amigo, y con esto incrementar el riesgo de hipoglucemia. El nivel educativo del paciente también influye de forma importante en los resultados, autocuidado y metas de glucosa.

El costo de algunos tratamientos, las tiras reactivas para monitoreo pueden ser de difícil acceso para cierto grupo de pacientes. Está bien establecido que la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus 2 es mayor en poblaciones de bajo ingreso económico. Se diseñó un estudio retrospectivo de 1994 a 2006, que comparó la mortalidad de acuerdo al ingreso económico en pacientes con diabetes mellitus 2 en Ontario, Canadá. Se establecieron diferentes grupos de pacientes de acuerdo al ingreso económico y se realizó una estandarización en relación a la edad y sexo para mortalidad.

La mortalidad global disminuyó de 4.05% en 1994/95 (IC 95%: 3.98%-4.11%) a 2.69% en el 2005/06 (IC 95%: 2.66-2.73%). La disminución fue significativa en el grupo de mayor ingreso económico (36%) comparado con un 31% en el grupo de bajo ingreso,  $p= 0.001$ . Esto fue más evidente en la población entre 30 y 64 años de edad.

El rango de mortalidad era mayor para hombres que en mujeres (4.18% vs 3.89%,  $p= 0.001$ ). La mortalidad disminuyó en un 45% en el grupo de alto ingreso contra un 22% en el grupo de bajo ingreso, en mujeres con edad entre 30 y 64 años. En mujeres mayores de 65 años, la mortalidad disminuyó en 25% en el grupo de alto ingreso contra un 21% en el grupo de bajo ingreso. Como conclusiones, se encontró una interacción significativa entre el ingreso y la mortalidad. Es bien conocido, que el costo en el cuidado de la diabetes ha incrementado, respecto a medicamentos, tiras reactivas, glucómetros, etc. Las poblaciones con bajo ingreso económico son más susceptibles a situaciones no saludables como tabaquismo, pobre apego a dieta y una vida sedentaria, además el diagnóstico de diabetes en esta población se detecta más tardíamente ya que no tienen un adecuado seguimiento por motivos económicos y educacionales (20).

La calidad de vida considera factores respecto a las necesidades, deseos y creencias del paciente que pueden influir también en las metas de control que amerita cada individuo. En base a lo anterior, se pueden deducir algunas recomendaciones. En pacientes jóvenes, con diagnóstico reciente de diabetes mellitus y sin presencia de enfermedad cardiovascular previa, se debe de considerar un control estricto en la meta de glucosa para prevenir el desarrollo de complicaciones. Por el contrario, un paciente de edad avanzada, con larga duración de la enfermedad, con evidencia de factores de riesgo cardiovascular no se requiere de un control intensivo. La meta de glucosa debe ser ajustada en base al contexto psicosocioeconómico del paciente. En resumen la meta de glucosa debe ser individualizada de acuerdo a las características del paciente, de acuerdo a su edad, duración de la enfermedad, presencia de complicaciones, tendencia a la hipoglucemia y comorbilidades.

Una consideración especial, debe de tomarse en cuenta respecto a la capacidad del paciente, apoyo familiar o de sistemas de salud, estado cognitivo, pronóstico, expectativa de vida, situación económica y motivación personal. Finalmente las metas de glucosa no deben ser vistas como objetivos fijos, sino que deben ser flexibles y adaptables a cada paciente dependiendo de sus condiciones de salud y de vida.

**Tabla 2. Características para individualizar la meta de glucosa.**

|  |
|--|
| Edad.  |
| Duración de la diabetes.   |
| Presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.       |
| Historia de hipoglucemia severa.                                     |
| Contexto psicosocioeconómico y cognitivo (riesgo de demencia).       |
| Pacientes que viven solos y que no tienen vigilancia por su familia. |
| Enfermedades asociadas.  |
| Depresión.   |
| Educación y motivación del paciente.                                 |
| Esperanza y calidad de vida.   |

### **APLICABILIDAD DE LAS GUÍAS CLÍNICAS**

El número de pacientes con diabetes mellitus y comorbilidades es frecuente. Múltiples guías clínicas en el manejo de diabetes mellitus han sido desarrolladas con el fin de mejorar el manejo integral en el paciente diabético, sin embargo el extrapolar las metas terapéuticas a la población diabética en general es erróneo. Generalmente las recomendaciones sólo son aplicables a poblaciones con características similares, y las diferentes asociaciones establecen metas de control estricto que no se debieran aplicar a todos en general.

**Tabla 3. Guías clínicas para el manejo de la diabetes tipo 2: Metas de control glucémico.**

| <b>Organización</b>  | <b>Meta de HbA1c (%)</b>  |
|--|---|
| Asociación Americana de Diabetes                                 | < 7   |
| Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos                  | < 6.5   |
| Asociación Americana de Geriátría                                | Evaluación de las comorbilidades e individualización de las metas de tratamiento en HbA1c   |
| Administración de Salud de Veteranos del Departamento de Defensa |   |
| Colegio Americano de Médicos                                     |   |
| Comité Nacional para Asegurar la Calidad (NCQA)                  | < 7 (pacientes de 18 a 65 años). Excepto en pacientes con alteraciones cardiovasculares, complicaciones avanzadas y demencia.<br>< 8 en pacientes de 18 a 74 años sin criterios de exclusión. |

Las guías tradicionales se enfocan en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades simples, sin embargo la mayoría de los pacientes incluidos los diabéticos tienen más de una comorbilidad (hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar, obesidad) por lo que la aplicabilidad de estas guías es cuestionable. El manejo de múltiples condiciones es complejo y la presencia de pacientes con múltiples comorbilidades en la práctica clínica es frecuente. Un estudio desarrollado por Lutenberg et al, exploró la aplicabilidad de guías de práctica clínica (incluidas guías para el manejo de diabetes mellitus) respecto a la evidencia y recomendaciones relacionadas a comorbilidades. Demostraron que la mayoría de las guías clínicas tienen aplicabilidad limitada con la presencia de comorbilidades, en promedio sólo se mencionan 3 recomendaciones por guía (rango de 0-26). El tema de comorbilidades se discute en general pero no se dan recomendaciones específicas para su manejo, y si se dan recomendaciones específicas, generalmente son con evidencia limitada de moderada o pobre calidad, por lo que concluyen que sería conveniente el desarrollo de ensayos clínicos futuros que deben incluir combinaciones de condiciones crónicas y orientar respecto a su manejo (21).

Incluso se han tratado de desarrollar algoritmos para determinar un control individualizado en las metas de glucosa, con el propósito de manejar a los pacientes diabéticos de forma efectiva, eficiente y segura. En un artículo desarrollado por Pozilli et al, se desarrollo un algoritmo “**ABCD**” (22) para optimizar el manejo en las metas de glucosa, dependiendo de las características de los pacientes:

**Age:** El riesgo de hipoglucemias y comorbilidades incrementan con la edad avanzada, por lo que las metas deben ser menos estrictas.

**Body weight:** El peso corporal es determinante en la respuesta terapéutica y puede influir en la selección del tratamiento. Por ejemplo en pacientes con sobrepeso y obesidad (metformina, análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV), ganancia de peso en pacientes con uso de sulfonilureas e insulina.

**Complications:** Neuropatía autonómica, nefropatía y retinopatía predisponen a mayor riesgo de hipoglucemia.

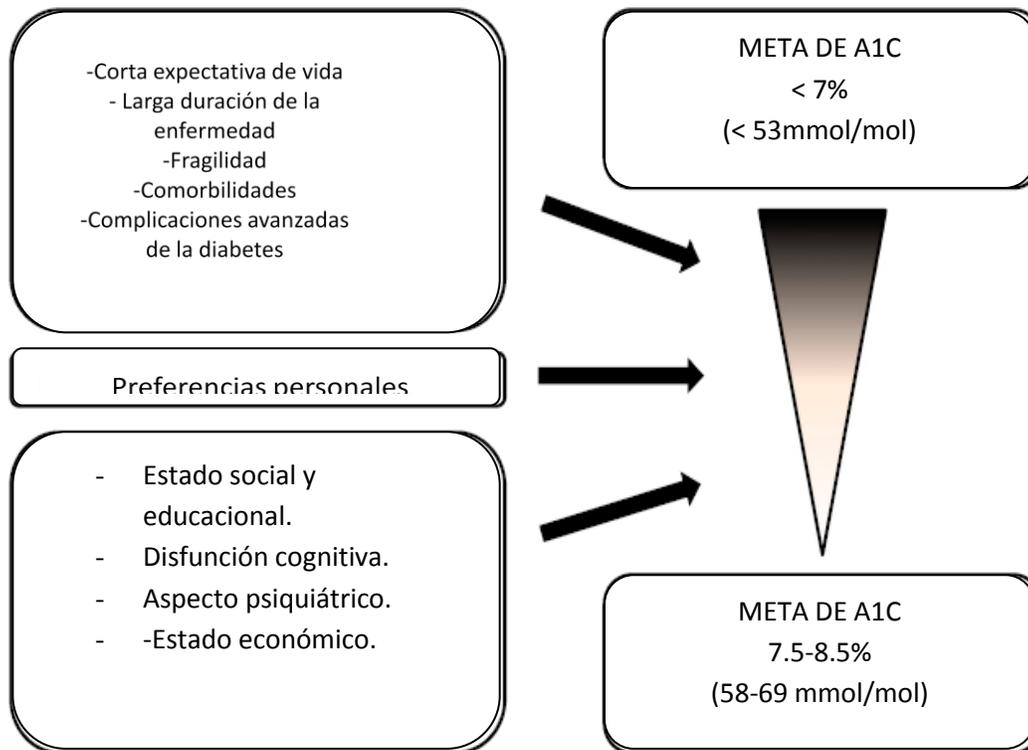
**Duration of diabetes:** Menor tiempo de evolución y pacientes jóvenes hay que considerar un control estricto para evitar complicaciones, una duración mayor a 10 años favorece a la presencia de complicaciones.

En abril de 2012 se publicó una declaración en conjunto entre la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea en el Estudio de Diabetes (EASD) sobre la posición del manejo de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus 2. Se establecieron recomendaciones considerando las necesidades, preferencias y tolerancias de cada paciente, haciendo énfasis en que la individualización del tratamiento es la piedra angular del éxito, siendo más flexibles y no tan algorítmicas como en guías pasadas. Con la intención de dar a conocer la variedad y progresión de la naturaleza de la diabetes tipo 2, el rol específico de cada fármaco, los factores tanto del paciente como de la enfermedad que impulsan a tomar las decisiones clínicas y las restricciones impuestas por la edad y comorbilidades.

La implementación de estas nuevas guías requerirá integrar evidencia reciente sobre el contexto específico de cada paciente (23).

Recientemente un panel de expertos en el manejo de diabetes mellitus publicó en la Asociación Americana de Diabetes sobre el concepto de “personalizar el manejo en la diabetes” y sobre tratar de desarrollar algoritmos estandarizados para individualizar el manejo de acuerdo a las diferentes características de los pacientes (24).

**Figura 1. Personalización de las metas de HbA1c en individuos con DM2.**



**POSIBLES SOLUCIONES.**

De acuerdo a los ensayos clínicos previamente descritos, se pueden implementar algoritmos de manejo para establecer el tratamiento adecuado y metas de control dependiendo de las características de los grupos, en donde el manejo sea diferente al resto de la población (25). Desafortunadamente, no hay suficientes estudios clínicos que analicen a estos subgrupos de pacientes, por esta razón la evidencia sólo se ha obtenido de meta análisis y revisiones sistemáticas disponibles en la literatura.

**Tabla 4. Subgrupos de pacientes.**

| Grupos de tratamiento según the Global Partnership for Effective Diabetes Management |
|--|
| 1. Diagnóstico reciente, sin complicaciones, sobrepeso/obesidad.                     |
| 2. Diagnóstico reciente, sin complicaciones, adultos delgados.                       |
| 3. Diagnóstico reciente, sin complicaciones, niños.                                  |
| 4. Historia de control inadecuado, sin complicaciones.                               |
| 5. Historia de control glucémico inadecuado y enfermedad cardiovascular.             |
| 6. Individuos con riesgo de hipoglucemia.  |

Es importante en todos los grupos la corrección de todos los aspectos de la enfermedad.

**Tabla 5. Metas en pacientes con diabetes mellitus (27).**

| Índice                                       | Ideal                |
|--|----------------------|
| Glucemia de ayuno (mg/dl)                    | < 130 mg/dl          |
| Glucemia postprandial (mg/dl)                | < 180 mg/dl          |
| Colesterol total (mg/dl)                     | < 200 mg/dl (< 170*) |
| Colesterol LDL (mg/dl)                       | < 100 mg/dl (< 70*)  |
| Colesterol HDL (mg/dl)                       | >40 mg/dl            |
| Relación colesterol total/HDL                | < 3 (< 2.5*)         |
| Triglicéridos (mg/dl)                        | < 150 mg/dl          |
| TA sistólica                                 | < 140                |
| TA diastólica                                | < 80                 |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | < 25                 |
| Suspender tabaquismo                         | Siempre              |
| Revisión de pies                             | Siempre              |

\*Pacientes con cardiopatía isquémica.

**Tabla 6. Metas de Hb A1c propuestas de acuerdo a las características de los pacientes (26).**

| Metas de Hb A1c (%) | Características de los pacientes   |
|---------------------|--|
| < 6.5%              | <p>Edad &gt;20 años y &lt; 65 años.<br/> Sin evidencia de complicaciones microvasculares o de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico.<br/> Reciente diagnóstico.<br/> Duración de la diabetes &lt; 10 años.<br/> Buena adherencia al tratamiento.<br/> Capacidad de monitorización adecuada.<br/> IMC &lt; 35 kg/m<sup>2</sup></p>   |
| < 7%                | <p>Edad &gt;20 años y &lt; 65 años.<br/> Evidencia de alteraciones microvasculares no complicadas (Retinopatía no proliferativa, neuropatía no incapacitante, albuminuria no nefrótica).<br/> Duración de la diabetes &gt; 10 años.<br/> Imposibilidad de llevar un control intensivo.<br/> IMC &lt; 35 kg/m<sup>2</sup><br/> Pacientes susceptibles de hipoglucemia.</p>  |
| 7.5-8%              | <p>Lactantes y pre-escolares.<br/> Adolescentes y adultos jóvenes (13-19 años).</p>  |
| < 8%                | <p>Edad 6 a 12 años y &gt;65 años.<br/> Duración de diabetes &gt; 15 años.<br/> Enfermedad cardiovascular presente (sintomática o documentada en estudios de gabinete).<br/> Escasos recursos psicosociales-afectivos.<br/> Hipoglucemias frecuentes y/o graves (&gt; 3 episodios).<br/> IMC &gt; 35 kg/m<sup>2</sup><br/> Complicaciones crónicas establecidas con limitación funcional.<br/> Neuropatía sensitivo-motora o disautonomía cardiovascular.<br/> Nefropatía con elevación de creatinina.<br/> Retinopatía proliferativa.</p> |

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un desorden heterogéneo, complejo y es imposible seguir un simple algoritmo de manejo en todos los pacientes. Sabemos que es una enfermedad que está experimentando una rápida transición epidemiológica y es considerada la principal causa de muerte en los últimos años, fundamentalmente por complicaciones cardiovasculares tanto en hombres y mujeres.

Recientemente, múltiples ensayos clínicos han generado nueva y valiosa información respecto a los beneficios y riesgos de un control estricto de la glucosa, en diferentes poblaciones de pacientes.

Existen subgrupos de pacientes diabéticos en donde la aplicabilidad de las guías clínicas de manejo es cuestionable ( $Hb A1c < 7\%$ ), pues no todos los pacientes tienen las mismas características y por lo tanto es erróneo extrapolar las metas terapéuticas a la población diabética en general.

Ensayos clínicos demuestran que existe evidencia insuficiente sobre recomendaciones de manejo en pacientes con múltiples comorbilidades, los cuales son muy frecuentes en nuestra práctica clínica, y si existieran lineamientos sobre su manejo, estos son de muy limitada y pobre calidad.

## JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una de las principales causas de consulta externa en la mayoría de las instituciones. La presencia de pacientes diabéticos con múltiples comorbilidades y algún factor de riesgo cardiovascular son frecuentes en la práctica clínica.

Por lo que seguir un algoritmo para el manejo de la diabetes es complejo, pues no se puede lograr la misma meta para todos los pacientes.

Existen muy pocas recomendaciones sobre el manejo de pacientes con diferentes comorbilidades.

Actualmente existe gran interés y se están realizando estudios respecto a la individualización en el control de las metas de glucosa dependiendo de las diferentes características de los pacientes.

El presente trabajo pretende establecer la importancia sobre el manejo personalizado de la diabetes mellitus de acuerdo a las características de los pacientes y que no es la misma meta en general de Hb A1c.

Es importante la corrección en todos los demás aspectos de la enfermedad como presión arterial, lípidos, peso corporal y suspensión de tabaquismo para lograr mejores resultados y disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad. Se pretende establecer algoritmos que ayuden a considerar ciertos factores importantes para la toma de decisión de las metas de glucosa y con esto optimizar y limitar los riesgos de una terapia específica.

### Pregunta de Investigación:

¿Qué porcentaje de pacientes con diabetes se encuentra en control de HbA1c de acuerdo a las características de los sujetos?

- Metas individualizadas.

### Hipótesis.

Existe diferencia en el control glucémico (evaluado por HbA1c) en los pacientes con diabetes tras la individualización de las metas.

## OBJETIVOS

### **GENERAL:**

Describir el control glucémico (basado en HbA1c) de los pacientes con diabetes de acuerdo a sus características individuales.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Comparar HbA1c de los grupos de pacientes con diabetes con la meta de control propuesta según sus características.
2. Valorar el tratamiento específico de cada grupo.
3. Evaluar niveles de lípidos (triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol NO HDL).
4. Evaluar metas de presión arterial sistémica.
5. Determinar grado de índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### Tipo de estudio.

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo realizado en pacientes con diabetes mellitus valorados en la clínica de diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### Población, tamaño y selección de la muestra.

Se analizó la base electrónica de datos de los pacientes de la clínica de diabetes en el período de marzo de 2012 a febrero de 2013, para individualizar las metas de glucosa basado en los niveles de Hb A1c, según las diferentes características de los pacientes.

### Criterios de Selección.

#### **Criterios de inclusión.**

Registros de pacientes de la consulta de la clínica de diabetes del INCMNSZ:

- Edad.
- Peso.
- Talla.
- Tiempo de evolución de la diabetes.
- Evaluación de fondo de ojo.
- Creatinina sérica.

#### **Criterios de exclusión.**

Pacientes de la consulta de control intensivo y/o pie diabético.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo realizado en los pacientes con diabetes mellitus valorados en la clínica de diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se analizó la base electrónica en el periodo de marzo de 2012 a febrero de 2013, con el objetivo de individualizar las metas de glucosa basado en el nivel de HbA1c, dependiendo de las características de los pacientes. Se incluyeron registros de pacientes de la consulta de la clínica de diabetes del INCMNSZ. Se establecieron 4 grupos dependiendo de las diferentes características de los pacientes (edad, tiempo de evolución de la diabetes, complicaciones microvasculares, función renal e índice de masa corporal) y se realizó un análisis descriptivo en cuanto a niveles de hemoglobina glucosilada, presión arterial, creatinina, depuración de creatinina, perfil de lípidos y modalidades de tratamiento, para determinar las tendencias y el control individual de cada grupo. Una vez obtenidos los datos se realizó captura de la base de datos en programa Excel y posteriormente se realizó análisis descriptivo (determinación de media y desviación estándar para variables paramétricas y mediana e intervalo intercuartil para variables no paramétricas) en programa estadístico SPSS v20.0.

**Tabla 7. Individualización de los grupos dependiendo de las características de los pacientes.**

| <b><u>GRUPO 1</u></b><br><b>Meta Hb A1c</b><br><b>&lt; 6.5%</b> | <b><u>GRUPO 2</u></b><br><b>Meta Hb A1c</b><br><b>&lt; 7%</b> | <b><u>GRUPO 3</u></b><br><b>Meta Hb A1c</b><br><b>&lt; 8%</b> | <b><u>GRUPO 4</u></b><br><b>Meta Hb A1c</b><br><b>&lt; 8%</b> |
|---|---|---|---|
| < 65 años   | < 65 años   | >65 años  | --  |
| Tiempo de evolución de la diabetes < 10 años.                   | Tiempo de evolución de la diabetes > 10 años.                 | Tiempo de evolución de la diabetes > 10 años.                 | Tiempo de evolución de la diabetes > 10 años                  |
| Fondo de ojo normal   | Retinopatía No proliferativa                                  | Retinopatía Proliferativa                                     | --  |
| Creatinina < 1.5 mg/dl.   | Creatinina < 1.5 mg/dl.                                       | Creatinina > 1.5 mg/dl  | --  |
| Índice de masa corporal < 35 kg/m <sup>2</sup>                  | Índice de masa corporal < 35 kg/m <sup>2</sup>                | --  | Índice de masa corporal >35                                   |

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

### Plan de procesamiento de los datos.

Se trabajo en el programa de Microsoft Office Excel, donde se capturaron los datos de los pacientes de acuerdo a los grupos establecidos.

### Plan de análisis.

Se realizó análisis descriptivo.

- Media  $\pm$  Desviación estándar para variables paramétricas.
- Mediana e intervalo intercuartilar o mínimo – máximo para variables no paramétricas.
- Uso de SPSS v20.0.

### Limitaciones del estudio.

Estudio retrospectivo y descriptivo, con variabilidad en la muestra entre los grupos y el corto periodo de evaluación y seguimiento.

### Plan de utilización y difusión de resultados.

Para entrega de tesis recepcional y posteriormente publicación como artículo en una revista médica.

## RESULTADOS

**Tabla 8. Características de los grupos de acuerdo a sus características.**

|                            | <b>Grupo 1<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 6.5%<br/>N=115</b> | <b>Grupo 2<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 7%<br/>N=107</b> | <b>Grupo 3<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=9</b> | <b>Grupo 4<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=138</b> |
|----------------------------|---|---|---|---|
| Edad (años)                | 45±13   | 49±11   | 73±6  | 57±13   |
| Tiempo de evolución (años) | 6 (1-9)   | 15 (10-51)  | 30 (16-67)  | 13 (1-48)   |
| Peso                       | 67.8±13   | 70.7±13   | 72.3±8  | 93.6±13   |
| IMC                        | 26.1±4  | 27.0±4  | 27.0±1  | 38.5±4  |
| Glucosa                    | 152±68  | 169±80  | 140±52  | 157±62  |
| TA Sistólica               | 119±15  | 119±19  | 129±12  | 126±16  |
| TA diastólica.             | 74±10   | 72±11   | 69±9  | 77±11   |

Media y desviación estándar para variables paramétricas.

**Tabla 9. Resultados de perfil de lípidos.**

|                   | <b>Grupo 1<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 6.5%<br/>N=115</b> | <b>Grupo 2<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 7%<br/>N=107</b> | <b>Grupo 3<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=9</b> | <b>Grupo 4<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=138</b> |
|-------------------|---|---|---|---|
| Creatinina        | 0.75 (0.3-1.2)  | 0.78 (0.42-1.45)  | 2.3 (1.7-4.2)   | 0.85 (0.4-1.6)  |
| Dep Creat Calc*   | 109 ± 30  | 103 ± 32  | 30 ± 8  | 109 ± 45  |
| Triglicéridos     | 130 (61-1255)   | 143 (60-639)  | 115 (48-333)  | 150 (50-613)  |
| Colesterol Total  | 181 ± 49  | 190 ± 54  | 184 ± 60  | 181 ± 49  |
| Colesterol HDL    | 47 ± 12   | 48 ± 12   | 51 ± 6  | 47 ± 13   |
| Colesterol LDL    | 101 ± 30  | 107 ± 42  | 99 ± 46   | 95 ± 32   |
| Colesterol NO HDL | 133 ± 50  | 142 ± 51  | 134 ± 61  | 137 ± 49  |

\*Depuración de creatinina calculada.

Media y desviación estándar para variables paramétricas.

**Tabla 10. Metas de hemoglobina glucosilada A1c (%).**

|  | <b>Grupo 1<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 6.5%<br/>N=115</b> | <b>Grupo 2<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 7%<br/>N=107</b> | <b>Grupo 3<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=9</b> | <b>Grupo 4<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=138</b> |
|--|---|---|---|---|
| <b>HbA1c (%)</b>                                     | <b>8.4<br/>(5.1-16.5)</b>                                     | <b>9.1<br/>(5.8-15.8)</b>                                   | <b>8.6<br/>(6.5-10.6)</b>                                 | <b>8.9<br/>(5.0-16.5)</b>                                   |
| Casos que alcanzan meta de control glucémico deseada | 14<br>(12.2%)   | 11<br>(10.2%)   | 2<br>(22.2%)  | 32<br>(23.1%)   |

**Tabla 11. Esquema de tratamiento.**

|                   | <b>Grupo 1<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 6.5%<br/>N=115</b> | <b>Grupo 2<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 7%<br/>N=107</b> | <b>Grupo 3<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=9</b> | <b>Grupo 4<br/>Meta de Hb<br/>A1c<br/>&lt; 8%<br/>N=138</b> |
|-------------------|---|---|---|---|
| Sulfonilurea (mg) | 5<br>(0-15)   | 10<br>(5-20)  | 10  | 10<br>(5-20)  |
| Metformina (mg)   | 2550<br>(400-3000)  | 2550<br>(500-2550)  | 2550<br>(1500-2550)                                       | 2550<br>(250-3000)  |
| Insulina (u/kg)   | 0.53<br>(0.1-1.8)   | 0.47<br>(0.12-1.6)  | 0.43<br>(0.12-0.92)                                       | 0.36<br>(0.8-0.98)  |
| Esquema Insulina* | 2   | 2   | 2   | 2   |

\*2=Basal NPH fraccionado am y pm.

Tabla 12. Esquema de tratamiento (2).

|                            | <b>Grupo 1</b><br><b>Meta de Hb</b><br><b>A1c</b><br><b>&lt; 6.5%</b><br><b>N=115</b> | <b>Grupo 2</b><br><b>Meta de Hb</b><br><b>A1c</b><br><b>&lt; 7%</b><br><b>N=107</b> | <b>Grupo 3</b><br><b>Meta de Hb</b><br><b>A1c</b><br><b>&lt; 8%</b><br><b>N=9</b> | <b>Grupo 4</b><br><b>Meta de Hb</b><br><b>A1c</b><br><b>&lt; 8%</b><br><b>N=138</b> |
|----------------------------|---|---|---|---|
| Monoterapia                | 15<br>(17.2%)   | 9<br>(11.2%)  | --  | 15<br>(20.8%)   |
| Tratamiento combinado (2)* | 16<br>(18.3%)   | 6<br>(9.5%)   | --  | 9<br>(12.5%)  |
| Tratamiento Combinado (3)+ | 3<br>(3.4%)   | --  | --  | 1   |
| HO + insulina              | 28<br>(32.2%)   | 43<br>(53.7%)   | 5   | 24<br>(33.3%)   |
| Insulina                   | 25<br>(28.7%)   | 22<br>(27.5%)   | 2   | 23<br>(31.9%)   |

Los resultados se expresan en n(%)

\*Combinación metformina y sulfonilurea.

+Combinación metformina, sulfonilurea e inhibidor DDP-IV.

HO: Hipoglucemiantes orales.

## DISCUSIÓN

En ninguno de los grupos se obtienen las metas de control glucémico medido por hemoglobina glucosilada A1c. El tratamiento hipoglucemiante es similar entre los grupos a pesar de las diferentes características de cada uno, especialmente el esquema y dosis de insulina, por lo que falta intensificar de forma temprana el tratamiento del grupo que amerita una HbA1c < 7%, a través de incrementar la dosis de insulina, utilizar más combinación con insulina basal e insulina rápida o incluso aumentar a tres aplicaciones de insulina en el día. Se requiere de un tratamiento más flexible en pacientes que tienen como meta una HbA1c <8%, porque aún existe un pequeño porcentaje de pacientes que no se benefician del uso de hipoglucemiantes orales. Respecto a las dosis de hipoglucemiantes orales se necesita incrementar a dosis máximas estos fármacos en los grupos de control estricto (HbA1c < 7%) y aumentar el uso de combinaciones de sulfonilurea y metformina, de triple terapia con sulfonilurea, metformina e inhibidores de DPP IV y del uso de hipoglucemiantes orales con insulina basal. En cuanto a las metas de presión arterial y perfil de lípidos el control de todos los grupos es aceptable.

Es bajo el porcentaje de pacientes que se encuentran en metas de HbA1c de acuerdo a las diferentes características de los grupos por lo que es importante establecer algoritmos de manejo personalizado de acuerdo a las características de los pacientes y así determinar la mejor medida terapéutica con el agente apropiado. Se debe evitar la inercia clínica que es un problema importante en donde la mayoría de los clínicos no modifican los esquemas de tratamiento de forma oportuna. Mejorar la obtención de datos por medio de registro electrónico y establecer más variables que son importantes a considerar para la toma de decisión sobre la meta de glucosa en cada paciente.

## **CONCLUSIÓN**

Se ha generado un gran interés en el concepto de manejo personalizado de la diabetes mellitus. El rango de meta de glucosa por HbA1c en los pacientes diabéticos debe ser individualizado de acuerdo a la edad, evolución de la enfermedad, duración, presencia de complicaciones micro y macrovasculares, riesgo de hipoglucemia, apoyo socio económico, estado cognitivo y expectativa de vida. Las metas de glucosa no deben ser establecidas como metas fijas; tienen que adaptarse y ser flexibles de acuerdo a las condiciones de cada paciente para optimizar los beneficios y limitar los riesgos de la terapia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Barquera S, Campos I, Aguilar-Salinas C, et al. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Globalization and Health* 2013 9:3.
2. Ismail-Beigi F. Glycemic Management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1319-27.
3. Chen L, Magliano D, Zimmet P. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol* 2012;8:228-236.
4. Diabetes Mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. ENSANUT 2012. <http://ensanut.insp.mx>
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long – term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
6. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
7. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Diabetes Care*, Volume 25, Suppl 1, January 2002.
8. Holman R, Sanjoy P, Bethel A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
9. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
10. 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.

11. Dluhy R, McMahon G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-33.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
13. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554-559.
14. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
15. Hsu P, Sung S, Chieng H, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes. A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36:894-600.
16. Whitmer R, Karter A, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565-1572.
17. Alencar R, Cobas R, Gomes M. Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010, 2:10.
18. Katon W, Fan M, Unutzer J, et al. Depression and Diabetes: A potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008;23(10):1571-5.
19. Black S, Markides K, Ray L. Depression predicts increased incidence of Adverse Health Outcomes in Older Mexican Americans with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2822-2828.
20. Lipscombe L, Austin P, Manuel D, et al. Income-related differences in mortality among people with diabetes mellitus. *CMAJ* 2009. DOI:10.1503/cmaj.090495.
21. Lugtenberg M, Burgers J, Clancy C, et al. Current Guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: A systematic analysis of evidence – based guidelines. *PLoS ONE* 6(10): e25987.doi:10.1371/journal.pone.0025987.

22. Pozzilli P, Leslie RD, De Fronzo R, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-244.
23. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care Journal* (2012).
24. Raz I, Riddle M, Rosenstock J, et al. Personalized Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013;36:1779-1788.
25. Laiteerapong N, John P, Nathan A, Huang E. Public Health Implications of Recommendations to individualize glycemic targets in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:84-89.
26. Hernandez-Jimenez S, Aguilar Salinas CA, Mehta R, Rull JA, Gomez-Pérez FJ. Management of type 2 diabetes: More evidence is required to address the Clinical and Contextual facets. *Current Diabetes Reviews*, 2011, Vol. 7, No. 2, 1-7.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, Volume 36, suppl 1, January 2013.