



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

NIVEL DE CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON
DIABETES TIPO 2 EN SEGUIMIENTO POR LA CONSULTA EXTERNA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VÍCTOR HUGO VILLALOBOS ÁLVAREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHAVEZ

CD. DE MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INDICE

MARCO TEORICO	3
ANTECEDENTES	3
HISTORIA	3
DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO	6
PANORAMA MUNDIAL	8
PANORAMA NACIONAL	10
FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES	11
GENÉTICA	11
OBESIDAD	12
DISLIPIDEMIA	13
HIPERTENSIÓN	13
FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN CONTROL GLUCEMICO	14
VARIABILIDAD GLUCÉMICA	15
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y COMPLICACIONES	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y METODOS	18
DEFINICIÓN DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	22
RECURSOS DISPONIBLES	22
RECURSOS A SOLICITAR	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFIA	31



MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Las enfermedades crónico degenerativas son patologías que han tomado gran relevancia en el último siglo, aumentando su incidencia probablemente debido al aumento de promedio de vida debido a los avances en salud, y por otro lado, el cambio de estilo de vida. Entre las principales enfermedades degenerativas se encuentran obesidad, diabetes mellitus tipo dos e hipertensión arterial sistémica. El aumento en consumo de carbohidratos simples y la disminución en actividad física son los principales factores de riesgo para desarrollar obesidad, siendo ésta un factor de riesgo para desarrollar las enfermedades crónico degenerativas ya mencionadas.

Del 70 al 80% del total de muertes a nivel mundial son de origen cardiovascular, teniendo al menos un factor de riesgo, siendo obesidad y diabetes los principales. Los países mayormente afectados son los desarrollados, seguidos de aquellos que están en vía de desarrollo. Entre las principales causas de muerte cardiovascular se encuentre infarto agudo al miocardio y evento cerebro vascular de origen isquémico, la población mas afectada son los adultos entre 50 y 60 años.¹

HISTORIA

Diabetes mellitus es una enfermedad que ha planteado un gran reto al clínico desde su descripción científica a principios del siglo XX, cuando padecer esta enfermedad era prácticamente sentencia de muerte. Hasta nuestra época, donde contamos con un arsenal para su tratamiento, aun continua siendo una enfermedad de difícil control, debido a cuestiones socio económicas, siendo una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y muerte a nivel mundial.

La palabra diabetes es una palabra griega que significa “llave abierta”, utilizada para describir uresis incesante, acuñada por primera vez por Demetrios de Apamaia entre los años 200 y 250 a.c., aun que se cree que la palabra fue reintroducida por Aretaeus de Cappadocia, médico griego, entre los años 81 a 138 d.c., para describir una enfermedad desgastante que se presenta con orina excesiva; Galeno (129-200 d.c.) apoyo el termino para atribuir el efecto diurético secundario a cualquier patología renal, llamándola “diarrea de orina”.

Esta enfermedad fue mencionada en un antiguo papiro egipcio por un médico llamado Eesy-Ra, que data del año 1550 a.c., el cual fue encontrado en el año 1862 por Georg Ebers, donde describían una enfermedad que se presenta con excesiva orina, sin embargo, se cree que el primero en describir los síntomas de ésta enfermedad fue Cornelius Celsus de Grecia, entre los años 30 a.c. y 50 d.c., describiéndola como una enfermedad con orina excesiva y emaciación no dolorosa. En la india, un médico hizo la observación de que la orina de estos



pacientes era “dulce”, de acuerdo a la aglomeración excesiva de hormigas alrededor de ésta, en comparación con pacientes que no portaban ésta condición. En China en el año 200 d.c., se describe la triada clásica de ésta enfermedad; polidipsia, polifagia y poliuria. El tratamiento en esta etapa era basado en flebotomías. Durante los siguientes siglos no hubo avance significativo en la investigación de diabetes, siendo hasta 1682 que Johann Brunner realizó pancreatemia parcial en perros, observando la aparición de la sintomatología previamente descrita. En 1775, el médico francés y pionero de la endocrinología Theophile de Bodeu propuso que el cuerpo depende de diversas sustancias secretadas por algunos órganos para mantener un equilibrio, al año siguiente, en Inglaterra, Matthew Dobson confirmó la presencia de azúcar en sangre y orina de los pacientes enfermos. En 1778 Cowley realizó la primera autopsia en un paciente con diabetes determinando la relación del páncreas con ésta enfermedad.

El primer tratamiento basado en fisiopatología apareció en 1798, cuando un médico de la armada Británica llamado John Rollo, agregó el sufijo mellitus, de acuerdo a sus observaciones de que la concentración de azúcar en la orina variaba con ciertos alimentos, y disminuía al consumir carnes rojas, siendo el primer tratamiento para éstos pacientes.

En 1815 se establece que la azúcar encontrada en la orina es glucosa, la cual es utilizada por el organismo para mantener su funcionamiento, siendo ésta mal utilizada y probablemente eliminada por el riñón. Sin embargo, fue hasta el año 1840, cuando el pionero de la endocrinología moderna Claude Bernard realizó la ligadura del conducto pancreático principal en un perro, generando degradación del páncreas, desarrollando diabetes, estableciendo por primera vez la relación directa entre diabetes y páncreas. En 1869 Henry Noyes describió la asociación entre diabetes y complicaciones en ojo como retinitis y retinopatía. En 1886 un patólogo alemán llamado Julius Dreschfeld describió en detalle los factores clínicos de cetoacidosis diabética, resaltando la determinación de Beta-Hidroxibutirato y cetonas y su rol en esta patología.

Fue hasta el año 1893, cuando se identificó una sustancia secretada por los islotes previamente descritos por el médico Langerhans, que regula la concentración de glucosa en sangre, siendo este uno de los mas grandes avances que se habían dado hasta el momento. Aun que no se había identificado la sustancia, se propuso que la alimentación jugaba un papel importante en el control de ésta enfermedad.

En las primeras dos décadas del siglo XX, se experimentó con el “extracto de páncreas”, iniciando así la era de la insulina como tratamiento. En un principio, el uso de esta sustancia se asoció a hipoglucemia y reacción anafiláctica mortal, siendo hasta el año 1921 que Frederick Banting y colegas, purificaron el extracto e hicieron la prueba con un niño de 13 años, demostrando que la administración de ésta sustancia disminuía la excreción de glucosa y cetonas en orina, firmando un acuerdo con la compañía Lilly un año después para comercialización de dicha sustancia. Siendo hasta en 1934, que el bioquímico John Abel preparo la primera



insulina cristalina, desarrollándose dos años más tarde la primera insulina con protamina, agregando a su estructura zinc.²

A pesar de estos grandes avances, se observó que la deficiencia de insulina no era el único factor para el desarrollo de la enfermedad, y se postuló la resistencia a ésta como parte de la fisiopatogenia. En 1940 se crea la American Diabetes Association, con el objetivo de resolver los retos que ésta enfermedad planteaba. Debido a las numerosas inyecciones que el uso de la insulina conllevaba, se desarrolló el primer antidiabético oral en 1942, las sulfonilureas, una sustancia que fue probada en perros, la cual inducía hipoglucemia. En 1957 se desarrollan las biguanidas, siendo las primeras en producirse metformina y fenformina. Hasta éste punto aun no se disponía de medios ni criterios diagnósticos. En el año de 1969 se lanzan los primeros glucómetros al mercado, los cuales fueron recomendados por la ADA para prevenir episodios de hipoglucemia.

En 1971 se determinan las bases moleculares de la función de insulina y resistencia a la misma. En 1980 se desarrolla la primera clasificación para diabetes mellitus, la cual incluía insulino dependiente, no insulino dependiente, diabetes gestacional y diabetes asociada a otras condiciones.³

En la década de los 80's se desarrolla la primera insulina recombinante humana, y se lleva a cabo el estudio DCCT, publicado en 1993, el cual hace un aporte en cuanto al diagnóstico y tratamiento de éstos pacientes, proponiendo la hemoglobina glucosilada como estándar de oro para control y diagnóstico de ésta enfermedad, observándose que el control intensivo (hemoglobina glucosilada menor de 6) tenía un impacto en mortalidad cardiovascular (disminución hasta del 45%). En 1994 las incretinas fueron descubiertas iniciando la producción de nuevos antidiabéticos orales. En 1996, la ADA propone cambio de nomenclaturas, introduciendo los términos, diabetes mellitus tipo 1 y 2, y por primera vez daban recomendaciones para niveles de glucosa en ayuno (126mg/dL).

Con el inicio del siglo XXI, y el desarrollo de nuevas tecnologías, se hizo posible el tratamiento con metas estrechas de glucosa, demostrándose en diferentes estudios que el control más estricto genera beneficios en cuanto a riesgo cardiovascular y complicaciones. Se introduce la hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico y se proponen términos como glucosa anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa y prediabetes.

A pesar de que la enfermedad se describió hace miles de años, el avance tecnológico disponible en ese entonces no permitió el reconocimiento adecuado de la fisiopatología de la enfermedad y de su tratamiento, siendo en el último siglo cuando se dan grandes avances, sin embargo, los criterios diagnósticos aparecen durante la segunda mitad del siglo pasado, llegando a los criterios que hoy disponemos. Diabetes mellitus aun sigue siendo un reto, que ha venido creciendo junto a los avances tecnológicos, y a pesar de todo el arsenal terapéutico y el adecuado entendimiento de ésta enfermedad, aun quedan cuestiones por resolver.⁴



DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

Se define como una alteración en el metabolismo de carbohidratos asociado a un aumento en la resistencia a insulina y alteración en la producción de la misma, que incluye a múltiples órganos como hígado, riñón, intestino, tejido adiposo, páncreas, cerebro, endotelio, sistema inmunitario, músculo; ésta alteración predispone a un estado pro inflamatorio con producción de múltiples citosinas, que propician daño endotelial, hiperactividad del sistema simpático, generando mayor riesgo cardiovascular.⁵

Los mecanismos fisiopatológicos son muy variados, desde factores moleculares hasta factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de ésta patología. Se han identificado alrededor de 130 variables genómicas asociadas con diabetes mellitus tipo 2, explicando tan solo el 15% de enfermedad hereditaria, sin embargo, alteraciones en múltiples genes pueden coexistir. Algunas variantes como mutaciones en KCNQ1 han mostrado un fuerte patrón de herencia; se cree que estos pacientes presentan alteraciones a nivel de células beta de páncreas, lo que predispone a que no exista adecuada compensación en caso de que se desarrolle resistencia a insulina.⁶

Junto con los factores genéticos, el factor ambiente juega un papel crucial en la génesis de esta enfermedad. El consumo de cantidades excesivas de carbohidratos y disminución de la actividad física generan obesidad y sobrepeso, esto dará como resultado resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo, provocando una respuesta compensatoria por parte del páncreas, aumentando la producción de insulina, siendo ésta temporal, ya que en individuos predispuestos, esta respuesta excesiva sostenida genera cambios a nivel de las células beta los cuales producirán degeneración celular, con pérdida de la función, con hiperglucemia como resultado final.

En base a esto, se han propuesto diversos criterios diagnósticos, los cuales han sido modificados en base a estudios observacionales, siendo las principales ADA y AACE. Según la ADA 2018, el diagnóstico de diabetes se realiza por los siguientes criterios: Glucosa en ayuno igual o mayor a 126mg/dl, glucosa plasmática postprandial a las 2 horas igual o mayor a 200mg/dl, curva de tolerancia a glucosa mayor a 200mg/dl, hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6.5%, pacientes con sintomatología clásica de hiperglucemia o crisis hiperglucemia, con muestra aleatoria de glucosa plasmática igual o mayor a 200mg/dl.⁷

Obesidad como génesis de la diabetes

La obesidad, junto con la diabetes, es una enfermedad creciente en los últimos años, siendo una epidemia a nivel mundial. Como se comentó previamente, factores ambientales y genéticos tienen un papel importante en la génesis de esta enfermedad.



Éste estado genera resistencia a insulina en tejido adiposo, así como musculo y endotelio. A nivel endotelial, la disminución de la actividad de la insulina genera una disminución en la capacidad del endotelio para relajarse, esto a su vez, dará como resultado lesión endotelial, formación de placas de ateroma y mayor riesgo de evento cardiovascular.⁸ A nivel hepático, el aumento a la resistencia a la insulina genera mayor producción hepática de glucosa, favoreciendo hiperglucemia. El acumulo de tejido adiposo visceral propicia un estado pro inflamatorio, por producción de sustancias como interleucina 1B, FNT-alfa, adiponectina e interleucina 6. La producción de adiponectina toma un papel importante debido a que al interactúa con sus receptores genera la expresión de factor nuclear kB, el cual es responsable de la expresión de prostaglandinas y leucotrienos, generando así el estado inflamatorio.

A nivel pancreático, la presencia de hiperglucemia favorece la formación de radicales libres, alteraciones en la expresión de GLUT-4, y activación de vías apoptoticas, que darán como resultado degeneración de los islotes de Langerhans, empeorando hiperglucemia y aumentando la resistencia a insulina.⁹

La leptina es una sustancia producida por tejido adiposo que actúa a nivel hipotalámico, generando saciedad; se ha demostrado que los pacientes obesos presentan mayor resistencia a la leptina, dando como resultado una disminución en la saciedad y aumentando el consumo de alimentos. La leptina también tiene efectos pro inflamatorios, aumentando las especies reactivas de oxígeno a nivel endotelial, disminución de la acción de la insulina y aumento en la activación plaquetaria. Todos estos factores generan un círculo vicioso en el paciente obeso, que resulta en alteración en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, dando como resultado diabetes tipo 2.^{10 11}

Diabetes y síndrome metabólico

Originalmente descrito como síndrome X en 1988, el síndrome metabólico comprende una amplia gama de alteraciones a nivel de metabolismo de carbohidratos y lípidos, siendo uno de sus principales componentes la resistencia a insulina, compartiendo este mecanismo fisiopatológico con la diabetes tipo 2.

Esta patología ha cambiando su definición con el tiempo, siendo hasta el año 2009 cuando los criterios diagnósticos fueron unificados, los cuales incluyen: Aumento en la circunferencia abdominal, glucosa en ayuno mayor de 100mg/dl, presión arterial sistémica mayor a 130/85, triglicéridos mayor a 150 mg/dl, colesterol HDL menor de 40mg/dl en hombres y menor de 50mg/dl en mujeres.^{12 13}

Su prevalencia varía según la población estudiada y la definición utilizada. Hasta antes del 2009 existían al menos tres organizaciones que definían el síndrome metabólico de forma diferente (OMS, AHA, IDF, NIHLB), por lo que su prevalencia exacta previo a esta fecha es incierta. Posterior a la unificación de los criterios, se ha observado que la prevalencia en personas adultas llega hasta el 30% en estados unidos, aumentando en población Latinoamericana, llegando a ser hasta



un 40%.¹⁴ En la población mexicana, la coexistencia de síndrome metabólico y diabetes llega hasta el 87%, observándose hasta el 80% con obesidad.

La presencia de éste síndrome aumenta hasta 5 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo dos y 3 veces la probabilidad de enfermedad cardiovascular. Esto se podría explicar por que existe un daño a nivel endotelial en estos pacientes, debido al estado pro inflamatorio que el acumulo de tejido adiposo y resistencia a la insulina propician.¹⁵

El control estricto de los niveles séricos de glucosa, así como de múltiples factores de riesgo cardiovasculares, disminuyen de forma significativa la probabilidad de cualquier evento cardiovascular, así como daño micro vascular (neuropatía, nefropatía, retinopatía), demostrado por los estudios ACCORD, UKPDS y DCCT.

Las metas establecidas por diversas guías, son encaminadas a mantener glucemia plasmática lo más cercano a la normalidad, sin embargo, no se pierde de vista el control de otros factores de riesgo. Tanto la Federación Internacional de Diabetes (IFD), ADA y AACE cuentan con diferentes metas, precisamente tomando en cuenta los factores de riesgo cardiovascular. Según la IFD y AACE, las metas de control de glucosa en ayuno es menor a 110, hemoglobina glucosilada menor de 6.5% y glucosa postprandial menor a 140. Las metas establecidas por la ADA son diferentes, con glucosa en ayuno de 70 a 130 mg/dl, hemoglobina glucosilada menor de 7% y glucosa postprandial menor de 180.^{16 17}

¹⁸. Aun que se ha sugerido que el control intensivo de glucosa es mas efectivo disminuyendo la incidencia de complicaciones crónicas, en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular elevado, se ha visto que aumenta el riesgo de hipoglucemia de forma considerable, principalmente en pacientes con complicaciones como nefropatía y retinopatía, observándose mayor mortalidad en esta población.^{19 20}

PANORAMA MUNDIAL

En los últimos años, diabetes mellitus se ha convertido en un gran reto, debido a un aumento en su prevalencia. Es una de las pandemias más importantes a nivel mundial, estimándose que para el 2015, 1 de cada 11 adultos entre 29 y 79 años tenían diabetes mellitus, y se espera que para el año 2040, aumente de 415 millones de adultos a 642 millones, afectando principalmente a países con economías en desarrollo. La mayoría de los casos se tratan de Diabetes Mellitus tipo 2 (90%), siendo sus principales factores de riesgo obesidad (con un riesgo atribuible de 2.1), sedentarismo y alimentación rica en carbohidratos. Existe evidencia que muchos de estos casos pueden evitarse llevando un estilo de vida saludable. El inicio de ésta enfermedad se da previo a su diagnóstico, y hasta el 46% de todos los casos son estimados o no diagnosticados, aumentando el riesgo de complicaciones crónicas.^{21 22}

Las regiones mayormente afectadas son el pacífico y este medio, donde uno de cada 4 adultos de 35 a 64 años fallece debido a ésta enfermedad, siendo China e India los países que encabezan la lista, caracterizándose por presentar un índice



de masa corporal bajo y edad menor en comparación a occidente. Entre las principales naciones del pacífico afectadas se encuentran Samoa Americana (incidencia de hasta el 30% de la población) y Polinesia (incidencia del 25% de la población). Cada año, cerca de 3.2 millones de personas alrededor del mundo mueren por complicaciones asociadas a diabetes mellitus tipo dos, con un costo anual de 286 billones de dólares y se estima que para el año 2015 estos costos asciendan a 396 billones de dólares, representando alrededor del 13 % del presupuesto mundial para el cuidado de la salud, llegando hasta 40% en algunos países. En Latinoamérica los países con mayor gasto de salud (hasta el 25 % del presupuesto) son México y Brasil.²³

Tradicionalmente, las complicaciones de ésta enfermedad se han dividido en micro vasculares y macro vasculares, existen algunos estudios de cohorte donde se ha observado que los pacientes con diabetes mellitus tipo dos tiene 10 a 20 veces mayor riesgo de desarrollar complicaciones micro vasculares y de 2 a 4 veces mayor de riesgo de complicaciones macro vasculares en comparación con la población sana. Dentro de las principales complicaciones, las macro vasculares son las principales causas de muerte, encabezando la lista enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, desarrollándose 14.6 años más temprano, agravándose si existen otros factores de riesgo como tabaquismo, obesidad e hipertensión.^{24 25 26}

El riesgo de evento cardiovascular varía según la población, en el estudio ADVANCE, se incluyó población con diabetes mellitus tipo dos de varias regiones del mundo, estableciendo que la población de países asiáticos tiene menor riesgo de sufrir evento cardiovascular en comparación con la población del este de Europa. Incluso, se reporta que existe diferencia entre población asiática, ya que la población de la India tiene mayor riesgo de evento cardiovascular en comparación a la población China.²⁷

En cuanto a las complicaciones micro vasculares, dentro de las principales se encuentra nefropatía diabética, generando hasta el 10% de las muertes en pacientes con diabetes mellitus tipo dos. De todas las causas de enfermedad renal crónica en estadio final, se le atribuye hasta el 44% a diabetes mellitus tipo dos solo en los EE.UU.. Alrededor del 25 % de los pacientes presentan nefropatía diabética definida como albuminuria persistente, disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada de forma persistente o ambas. Otras complicaciones importantes son retinopatía diabética, presente hasta en el 28.5% de los pacientes diabéticos en los EE.UU., variando del 16 al 35% en países Asiáticos. Neuropatía diabética es una de las principales causas de amputación no traumática. En reino unido 1 de cada 3 amputaciones son por diabetes mellitus, llegando a ser hasta la mitad de las amputaciones en países como Australia.^{28 29}

El desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares parece tener una relación directa con el tiempo de duración de la enfermedad, siendo mas prevalente en aquellos con más de 5 años de diagnóstico, uno de los principales factores, el mal control metabólico, lográndose en aproximadamente 45% de los pacientes a nivel mundial.³⁰



PANORAMA NACIONAL

En México diabetes mellitus es un problema de salud grave, se estimó que en el 2014, la población mexicana con diabetes mellitus tipo dos era de 10 hasta 16% en su mayoría mujeres (60%), encontrándose que hasta el 70% tenían obesidad y sobre peso³¹. En un estudio realizado en el Hospital General de México, se demostró que 47% de los pacientes evaluados llevaba un control estricto, y que solo el 30% cumplía con metas de glucosa en ayuno según las metas establecidas por la ADA³².

México es el país de Latinoamérica que más contribuye a mortalidad, ocupando el tercer lugar a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte según el INEGI, llegando a 94 029 defunciones hasta el 2013. Se estima que por cada muerte debido a esta enfermedad, se diagnostican 7 casos más, aumentando cada vez mas su prevalencia en población menor de 40 años, lo cual genera altos índices de incapacidad debido a las complicaciones crónicas que se presentan en personas aun en edad productiva.

En cuanto al costo al sistema de salud mexicano, en el 2011 fue de 62 000 millones de pesos, requiriendo alrededor de 48 000 pesos para tratar esta enfermedad por persona. La mayor carga económica recae en la persona enferma, que no cuenta con seguro médico, seguido por el IMSS, SSA y finalmente el ISSSTE. Los costos se aumentan notablemente en aquellos pacientes diagnosticados con alguna complicación crónica. La complicación que más costo genera es enfermedad renal crónica, llevándose hasta el 75% del gasto, seguida de EVC (11%), retinopatía (9%) y neuropatía (3%). Los costos indirectos (debidos a incapacidad y muerte) que son absorbidos por las instituciones de salud, ascienden hasta los 4 304, 513, 579 pesos al año, repartándose en muerte prematura (5%), incapacidad permanente (93%) e incapacidad temporal (3%).³³

Los estados con mayor tasa de mortalidad son Ciudad de México (110 muertes por cada 100 000 habitantes), Tlaxcala (93 muertes por cada 100 000 habitantes), Puebla (92 muertes por cada 100 000), Morelos (90 muertes por cada 100 000 habitantes), Guanajuato (90 muertes por cada 100 000 habitantes), Coahuila (88 muertes por cada 100 000 habitantes), Michoacán (87 muertes por cada 100 000 habitantes), Colima (81 muertes por cada 100 000 habitantes) y Estado de México (81 muertes por cada 100 000 habitantes).³⁴ Las principales causas de muerte son las complicaciones micro y macro vasculares atribuidos al daño inducido por la hiperglucemia, a esto se suma que hasta el 50% de los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular, llegando a ser la tercera causa de muerte a nivel nacional. Los principales factores para mal control metabólico son sobrepeso y obesidad (encontrándose hasta en el 70% de los casos), los cuales pueden ser indicativos de diagnóstico reciente. En México, se reporta que hasta el 47% de los pacientes con diabetes tienen alteraciones en agudeza visual, 38% neuropatía,



13.9% daños en retina documentados, 2.8% ha presentado infarto, 2% se encuentran con amputaciones y 1.4% en diálisis. La complicación más reportada fue nefropatía diabética, mientras que la principal causa de muerte (hasta un 50%), fue secundaria a enfermedad cardiovascular.³⁵

FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES

Genética

Se ha postulado en trabajos previos que la diabetes mellitus tiene un fuerte componente genético, incluso mayor de que diabetes mellitus tipo 1. Pacientes con familiares con un miembro de la familia afectado por esta enfermedad tienen 40% de riesgo de desarrollar diabetes tipo dos en algún momento de su vida, aumentando hasta 70% si dos o más miembros están afectados. En gemelos monocigotos, la concordancia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 70%, siendo del 20 al 30% en pacientes dicigotos.³⁶

Dentro de los genes más asociados se encuentra el factor de transcripción 7 similar al 2 (TCF7L2), asociado a la expresión de péptido parecido a glucagón 1 (GLP-1), que tiene un rol importante en el metabolismo de carbohidratos, manteniéndose la hipótesis que existen variantes genéticas que afectan su acción y producción, que predisponen a desarrollar diabetes mellitus tipo dos. En un estudio realizado en 2009, donde se incluyeron 35 000 pacientes, de diferentes regiones del mundo, Yu Tong y col. demostraron que existe una relación de cuatro variantes del TCF7L2 con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.³⁷

Otro de los genes importantes, previamente mencionado, es el CAPN10, que codifica una proteasa de cisteína, que es parte de una familia de genes encargado de expresar proteínas que intervienen en el remodelado intracelular y señalización posreceptor, ubicado en el cromosoma 2, fue el primer gen asociado a diabetes mellitus tipo dos, sin embargo, su relación directa con el metabolismo de carbohidratos y desarrollo de diabetes no ha sido del todo entendida, existiendo diferencias en diversos estudios.³⁸

Existen otros genes que se asocian con alteraciones en la secreción y acción de la insulina, sin embargo, no se ha logrado asociar la presencia de éstos con un riesgo mayor en el desarrollo de diabetes. Algunos de éstos genes son IRS1, KCNJ 11, WKS1, HNF1A, HNF1B y HNF4A. Se requiere de más estudios para clarificar la relación entre estos genes y desarrollo de esta patología. Las alteraciones genéticas tienen un rol importante en la patogénesis de la enfermedad, y aun que solo se ha asociado de forma concreta a dos genes, se sabe que múltiples genes pueden generar defectos moleculares que no siempre se expresarán. Aun que se sabe que el riesgo de diabetes mellitus es mayor en aquellos pacientes con familiares afectados, el factor genético solo explica 1 de cada 5 casos de diabetes mellitus tipo dos, por lo que el factor ambiente puede



precipitar la activación de ciertos genes y encaminar a una alteración en el metabolismo de carbohidratos.³⁹

Obesidad

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollo de enfermedades crónico degenerativas se encuentra la obesidad, siendo éste un problema a nivel mundial, encontrándose en algunos estudios una incidencia global de hasta el 30-40%. Si bien es cierto, se ha asociado a factores genéticos, solo un 25% se ha asociado exclusivamente a alteraciones genéticas, siendo el factor ambiente el mayor problema.

Junto con los avances tecnológicos, ha existido una modificación radical del estilo de vida en los últimos 100 años, pasando de trabajos que requerían actividad física a trabajos que exigen mas trabajo mental, sin necesidad de gasto calórico mas allá del basal. Esto condiciona un aumento en consumo de alimentos, sin un gasto compensatorio de energía, predisponiendo a un acumulo de grasa visceral, que como ya se mencionó, tiene actividad endocrina, paracrina y autocrina, produciendo sustancias que a la postre generarán resistencia a la insulina y cambios en el metabolismo de carbohidratos y grasas.⁴⁰

Existen diversos factores que intervienen para el acumulo de grasa, en algunos estudios se demostró que aquellos niños nacidos de madres mal nutridas durante el embarazo presentan mayor riesgo de presentar obesidad a lo largo de su vida. Aquellos niños que nacen con sobre peso o que presentan una rápida ganancia de peso posterior a su nacimiento presentan la misma predisposición. Otro factor importante es la ganancia ponderal excesiva de la madre durante la gestación, que predispone al producto a desarrollar obesidad en algún momento de su vida. Todas estas situaciones también se han asociado al desarrollo de síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo dos.⁴¹

La ingesta excesiva de carbohidratos y el sedentarismo, son factores fundamentales para el desarrollo de obesidad, incluso en pacientes no predispuestos. Si bien es cierto, este comportamiento generará disfunción en secreción de insulina y alteraciones en su función en pacientes predispuestos, estas mismas alteraciones se podrán encontrar en aquellos pacientes sin antecedentes familiares. El desarrollo de obesidad se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular y muerte cardiovascular, esto en base a los estudios que se han realizado valorando IMC como medida de obesidad. Se ha demostrado que por cada kilogramo por encima del peso ideal, aumento el riesgo de desarrollar diabetes a 10 años es de alrededor del 50%, con un odds ratio de 2.7 para pacientes con sobre peso y 7.26 para pacientes obesos. La pérdida de 5 al 7% de peso mostro disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus hasta en un 33%, con mejoría en control glucémico en aquellos pacientes con diagnóstico previo.⁴²



Dislipidemia

Junto con la diabetes mellitus tipo dos, forma parte del síndrome metabólico, y se define como colesterol total $>200\text{mg/dl}$, HDL menor de 50mg/dl en mujeres y menor de 40mg/dl en hombres y triglicéridos mayor a 150mg/dl . Su fisiopatología es similar a lo previamente descrito, asociándose fuertemente con resistencia a insulina. Se ha observado que la presencia de dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus es común, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.⁴³

Así como el desarrollar diabetes es un factor de riesgo para dislipidemia, existen estudios que demuestran que la presencia de dislipidemia se asocia con 3 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo dos en un lapso de 5 años (IC 1.131-4.264; $P<0.0001$).⁴⁴ En otro estudio realizado en niños de 10 a 14 años con presencia de dislipidemia, se observó que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus durante su vida adulta fue 4 veces más en comparación con niños que no presentaban dicha alteración (IC 1.32-12.98; $P0.015$), siendo LDL el que más se asociaba. Se ha observado que un aumento en lípidos séricos se asocia a un proceso inflamatorio sistémico, lo que genera o empeora la resistencia a insulina, explicando la predisposición de éstos pacientes a desarrollar diabetes mellitus tipo dos.⁴⁵

Hipertensión

Es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, ampliamente asociado a diabetes y obesidad. La presencia de sobrepeso y obesidad aumentan el riesgo de hipertensión y diabetes. Solo padecer hipertensión, el riesgo de desarrollar diabetes se aumenta de 2 a 3 veces comparado con aquellos pacientes no hipertensos. En algunos estudios se ha observado que la coexistencia de diabetes e hipertensión variando de 50 hasta 80%, éste riesgo se podría atribuir a que la presencia de hipertensión puede generar un proceso inflamatorio crónico, con producción de radicales libres, estrés oxidativo, lo que condiciona resistencia a la insulina, este proceso se podría agravar en aquellos pacientes obesos.

A pesar de que los pacientes con hipertensión tienen altos índices de obesidad, estudios han demostrado que es un factor de riesgo significativo para desarrollar diabetes independientemente del índice de masa corporal o alteración de glucosa en ayuno.⁴⁶



Existen múltiples guías para diagnóstico y tratamiento de esta patología, previamente estableciéndose que tensiones arteriales mayores a 140/90 requerían tratamiento, sin embargo, desde la publicación de los criterios de síndrome metabólico, se estableció que los pacientes obesos y diabéticos se debería tomar como hipertensión cifras mayores a 130/85mmHg. El razonamiento de esto era que estos pacientes presentaban mayor riesgo cardiovascular, sin embargo, no existían estudios concluyentes.⁴⁷

En 2015 se publica el estudio SPRINT, en donde se demostró que pacientes con alto riesgo cardiovascular se beneficiaban de disminuir de forma intensiva las cifras de tensión arterial, siendo éste estudio el parte aguas para las actualizaciones de las actuales guías de la AHA 2017.⁴⁸

Ésta actualización modifica la definición de hipertensión arterial a 130/80, tomando en cuenta riesgo cardiovascular para inicio de tratamiento farmacológico. Las recomendaciones para control de tensión arterial en pacientes diabéticos se mantiene en discusión. El estudio ACCORD incluyó pacientes diabéticos, sin demostrar un beneficio en el tratamiento intensivo de hipertensión. Durante el estudio se observó que no existió diferencia en todas las causas de mortalidad, sin embargo, hubo diferencia en cuanto a la tasa de evento cerebrovascular, beneficiándose aquellos con control intensivo. Se requieren mas estudios para determinar el papel del control intensivo en pacientes diabéticos.⁴⁹

FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN CONTROL GLUCEMICO

El logro de metas de glucemia en ayuno y posprandial ha resultado ser todo un reto, reportándose que para el año 2010, el control glucémico, valorado por hemoglobina glicada, rondaba del 10 al 27%. Se ha hecho un esfuerzo en determinar los factores que influyen en los niveles séricos de glucosa; un estudio en 2010 determinó que existió peor control glucémico en aquellos pacientes mayores de 60 años ($p < 0.001$), aquellos con diagnóstico de diabetes de más de 5 años ($p < 0.001$), índice de masa corporal mayor de 25m²/kg ($p = 1.017$), menor educación sobre la enfermedad ($p = 0.027$) y en aquellos que usaban insulina ($p < 0.001$). Se observó también que pacientes vistos en primer nivel el control fue del 36%, 36.5 en segundo nivel y 42.2% en tercer nivel ($p = 0.043$).⁵⁰

Otro de los factores que influyen en el control es el consumo de carbohidratos. Se



ha observado que una dieta restringida en carbohidratos mejora el control glucémico; un estudio realizado en 2009, donde compararon el control de pacientes con diabetes que consumían dieta restringida en carbohidratos y el control de aquellos que no realizaban restricción, demostrándose que existía un mejor control en un lapso de 2 años en pacientes con consumo restringido.⁵¹

Un estudio reciente evaluó glucemia en ayuno en pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2, observándose que el 80% de los participantes tenían niveles de glucosa sérica en ayuno fuera de metas, dentro de los factores asociados a descontrol se encontraba tiempo de diagnóstico de diabetes (IC 1.16-6.32, OR 2.72) y el uso de insulina (IC 1.5-5.9, OR 3.01).⁵² Por otra parte, se ha observado en pacientes que usan el automonitoreo con glucometro en casa, un mejor control, en comparación a aquellos que no usaban el automonitoreo.⁵³

VARIABILIDAD GLUCÉMICA

El adecuado control de glucosa tanto en ayuno como en el posprandio ha demostrado disminución en enfermedad cardiovascular, siendo hemoglobina glucosilada el estándar de oro usado para control glucémico. Sin embargo, se ha visto que el cambio agudo en los niveles séricos de glucosa pueden influir tanto en los niveles de hemoglobina glucosilada como en la presencia de complicaciones crónicas. Variaciones muy amplias, agudas o prolongadas, se han asociado a presencia de mayor riesgo cardiovascular.⁵⁴

En algunos estudios en pacientes con diabetes tipo 1, se ha descrito que quienes presentan mayor variabilidad glucémica aumenta hasta 2.92 veces la posibilidad de enfermedad cardiovascular, independientemente de los niveles de hemoglobina glucosilada. En estudios experimentales, donde se ha sometido a variaciones amplias de glucosa a células de tejido de cordón umbilical, se observó que hubo mayor apoptosis en comparación con células que no se sometieron a variación.⁵⁵

Lo anterior se podría explicar debido a que estas variaciones inducen cambios epigenéticos, con expresión de factor K-B, iniciando la cascada inflamatoria, producción de radicales libres y daño endotelial. Tanto h́per como hipoglucemia tienen el mismo efecto. La meta de variabilidad ha sido motivo de controversia, en el 2008, Monnier et al. propusieron que la meta debía de ser de 40mg/dl, esto en base a sus observaciones de que en aquellos pacientes con un control intensivo, donde las variaciones de glucosa fueron mínimas, la presencia de marcadores de estrés oxidativo era menor. Éstas observaciones podrían ser motivo de debate, y se debería de considerar, junto a la hemoglobina glucosilada, como marcador pronóstico.⁵⁶



HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y COMPLICACIONES

La hemoglobina glucosilada es un marcador útil que muestra el control glucémico en los últimos 2 a 3 meses, siendo recomendado por la ADA como unidad de diagnóstico y control de diabetes. Los dos principales estudios realizados hasta el momento (DCCT y UKPDS), demostraron que la disminución de niveles de hemoglobina glucosilada generaba disminución en riesgo de muerte cardiovascular. Cada aumento de 1% de hemoglobina glucosilada, aumenta del 10-20% el riesgo de mortalidad cardiovascular.⁵⁷

El estudio ADVANCE reveló que la progresión de albuminuria en pacientes con nefropatía diabética disminuía con un mejor control de hemoglobina glucosilada, sin embargo, la disminución de la hemoglobina glucosilada a niveles muy bajos en pacientes con diabetes puede generar aumento en la mortalidad cardiovascular, tal y como se demostró en el estudio ACCORD.⁵⁸

Un meta análisis reciente, determinó que hemoglobina glucosilada mayor de 6.5% fue asociada con aumento significativo de padecer por primera vez un evento vascular cerebral de tipo isquémico, con un OR de 2.15 (IC 1.76-2.63).⁵⁹

Debido a lo anterior, la hemoglobina glucosilada ha sido usada como el estándar de oro para control y diagnóstico de diabetes mellitus, siendo el punto de corte para control glucémico menor de 7%, y para diagnóstico de diabetes mayor de 6.5%. Se ha estudiado este marcador en pacientes no diabéticos, determinándose que niveles por arriba de 5.7% aumentan el riesgo cardiovascular. También se ha comparado glucemia en ayuno contra hemoglobina glucosilada, demostrándose que ésta última tenía mayor relación con eventos cardiovasculares.⁶⁰



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El control glucémico en nuestra población se ha convertido en un reto debido a las condiciones socioeconómicas, se han realizado varios estudios demostrándose que el porcentaje de control basados en hemoglobina glucosilada rondan en el 50% de los individuos estudiados. Se ha observado que el control glucémico en pacientes con sobrepeso y obesidad, larga duración de la enfermedad y el uso de insulina, ha sido más difícil. El presente trabajo planea contestar las siguientes cuestiones: ¿Qué porcentaje de pacientes diabéticos, seguidos en la consulta externa de medicina interna, presentan un adecuado control glucémico?, ¿Cuáles son los factores que influyen en el control glucémico? y ¿El control estricto de glucosa en ayuno, glucosa posprandial y hemoglobina glucosilada es mejor que el control de hemoglobina glucosilada solamente?. La federación internacional de diabetes reportó que el control de hemoglobina glucosilada varía según a población estudiada, siendo en países con economías desarrolladas hasta de 49%, disminuyendo en países en vía de desarrollo que varían desde el 15 hasta el 30%. En nuestra población, existen algunas dudas del porcentaje actual del control en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus, existiendo estudios previos donde el control estricto ronda el 15%. Éste trabajo nos ayudaría a determinar factores importantes para el control glucémico, y posteriormente, a desarrollar estrategias para mejorar dicho control.

JUSTIFICACIÓN

La realización de éste estudio va encaminada a conocer de forma clara el control de glucosa en ayuno, glucosa posprandial y hemoglobina glucosilada, así como los factores que pudieran influir, en pacientes diabéticos seguidos en la consulta externa de medicina interna de éste hospital. De ésta manera, éste trabajo nos permitirá conocer la proporción de pacientes que se encuentran en control glucémico y comparar si existe un verdadero impacto en el control de glucosa en ayuno o posprandial en cuanto a la presencia de complicaciones crónicas como retinopatía, neuropatía, nefropatía o eventos cardiovasculares. También nos permitirá determinar cual de los factores conocidos, como obesidad, dislipidemia, tiempo de diagnóstico, presenta mayor peso para el control.



OBJETIVOS

General

-Evaluar el control glucémico mediante niveles de hemoglobina glucosilada A1c, glucosa plasmática en ayuno y glucosa posprandial en pacientes ambulatorios en seguimiento en la consulta externa del Hospital General de México.

Específicos:

- Determinar qué factores se asocian a mal control glucémico
- Establecer que factores se asocian a complicaciones crónicas de la enfermedad (Retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular)

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional, en el cual se revisaron un total de 500 expedientes de pacientes diabéticos, de la consulta externa de medicina interna en el Hospital General de México de los cuales se registraron medidas antropométricas y bioquímicas de interés para su posterior análisis. No se requiere el cálculo de muestra por ser un estudio retrospectivo.

Tras la recolección de datos, se realizará análisis estadístico con pruebas no paramétricas, comparando datos encontrados durante la primera consulta contra los datos obtenidos de la última consulta registrado en el expediente. Se calcularán promedios y desviaciones estándar.

PALABRAS CLAVE: Control glucémico, Diabetes tipo 2, Glucemia en ayuno, Hemoglobina glucosilada, Glucosa posprandial.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo dos
- Mayores de 18 años.
- En seguimiento en la consulta externa de medicina interna con al menos dos consultas previas.
- Que cuenten con al menos un año de diagnóstico
- Que cuenten con glucosa en ayuno, glucosa posprandial y hemoglobina glucosilada en al menos dos determinaciones.

Criterios de exclusión:



- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con menos de un año de diagnóstico
- Pacientes que no cuenten con al menos dos determinaciones de glucosa en ayuno, glucosa posprandial y hemoglobina glucosilada.
- Pacientes que tengan menos de dos consultas de seguimiento o que sean de primera vez.



DEFINICIÓN DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
<i>Edad</i>	<i>Años de vida cumplidos al ingreso</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Años</i>
<i>Sexo</i>	<i>Condición de acuerdo a género</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>1:Hombre/0:Muje</i>
<i>Peso</i>	<i>Peso al ingreso</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Kg</i>
<i>Talla</i>	<i>Talla al ingreso</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>cm</i>
<i>IMC</i>	<i>Indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar sobrepeso y obesidad</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Kg/m²</i>
<i>Hb glucosilada</i>	<i>Determinación de Hb glucosilada</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>Hb glucosilada basal</i>	<i>Valor de Hb glucosilada basal</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>%</i>
<i>Hb glucosilada final</i>	<i>Valor de Hb glucosilada final</i>	<i>Cualitativa continua</i>	<i>%</i>
<i>Glucosa en ayuno basal</i>	<i>Valor de glucemia central en ayuno basal</i>	<i>Cualitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Glucemia en ayuno final</i>	<i>Valor de glucemia central en ayuno final</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Glucemia posprandial</i>	<i>Valor de glucemia capilar en ayuno a las dos horas del último alimento</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Tiempo de diagnóstico</i>	<i>Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo dos</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>	<i>años</i>
<i>Tiempo de control</i>	<i>Tiempo de control glucémico</i>	<i>Cualitativa discreta</i>	<i>meses</i>
<i>HDL basal</i>	<i>Valor de HDL basal</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>HDL final</i>	<i>Valor de HDL final</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>LDL basal</i>	<i>Valor de LDL basal</i>	<i>Cualitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>LDL final</i>	<i>Valor de LDL final</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Triglicéridos basal</i>	<i>Valor de triglicéridos basal</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Triglicéridos final</i>	<i>Valor de triglicéridos final</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dl</i>
<i>Presencia de complicaciones</i>	<i>Tipo de complicaciones</i>	<i>Cualitativa categorica</i>	<i>Retinopatía: 0, Nefropatía: 1 Neuropatía: 2 Evento cardiovascular: 3</i>
<i>Tratamiento hipoglucemiante</i>	<i>Tratamiento utilizado para tratamiento de diabetes</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>Cambios en estilo de vida: 0 Sulfonilureas: 1 Biguanidas: 2 Insulina NPH: 3 Insulina Glargina: 4 Insulina Detemir: 5 Insulina degludec: 6 Tiazolidinedionas: 7 DDP-4: 8</i>



			SGLT-2: 9 GLP-1: 10
Control glucémico convencional	Hemoglobina glucosilada menor de 7%	Cualitativa categorica	Si/No
Control Glucémico estricto	Hemoglobina glucosilada menor de 7%, Glucosa en ayuno menor de 110 mg/dl y glucosa posprandial menor de 140mg/dl	Cuantitativa categorica	Si/No
Pobre control glucémico	Hemoglobina glucosilada mayor de 7%, glucosa en ayuno mayor de 110mg/dl y glucosa posprandial mayor de 140mg/dl	Cualitativa categorica	Si/No

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes /actividad	Elaboración de protocolo y documentos	Evaluación del protocolo por Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación	Revisión de expedientes clínicos y registro en base de datos	Análisis de datos	Redacción de trabajo final
Julio 2017	X				
Agosto 2017	X				
Septiembre 2017		X			
Octubre 2017			X		
Noviembre 2017			X		
Diciembre 2017			X		
Enero 2018			X		
Febrero 2018				X	
Marzo 2018				x	
Abril 2018					x



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la revisión de 500 expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo dos de la consulta externa de medicina interna del Hospital General de México, de los cuales se tomaron las variables de interés. Posteriormente se calculó la media y desviaciones estándar de los expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Se comparó las variables de aquellos pacientes que se encuentran en control estricto contra los que no, realizándose el test de Mann-Whitney, para determinar si existe diferencia entre las variables comparadas.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La realización de este estudio no conlleva ningún riesgo para el paciente, debido a que se trata de un estudio no experimental. La información recabada de los expedientes se maneja con total discreción.

RECURSOS DISPONIBLES

No se requiere de recurso material para realización de esta investigación.

RECURSOS A SOLICITAR

Ninguno



RESULTADOS

De los expedientes revisados se descartaron 249 (49.8%), 115 por no presentar más que una medición de hemoglobina glucosilada, 40 por ser de primera vez y 94 por contar con menos de un año de diagnóstico.

La muestra analizada fue un total de 251 expedientes, de los cuales 101 (40.2%) eran hombres y 150 mujeres (59.8%). Al realizar la revisión, se observó que 28 pacientes contaban con un control estricto (11.15%), control convencional fue de 95 (37.84%), control glucémico pobre de 105 (41.83%) y 23 de estos pacientes cumplían con glucosa en ayuno o glucosa posprandial únicamente (9.1%).

El promedio de edad de 59 años (DS 11.07), con promedio de diagnóstico de 10 años (SD de 8.46), con una media de seguimiento de 1 año (SD 2.99). El promedio de logro del control metabólico fue de 9 meses (SD de 29.72) (Tabla 1).

Con respecto a glucosa plasmática en ayuno 68 pacientes (27.09%) cumplían con metas menor a 110mg/dl y 89 (35.45%) cumplían con meta de glucosa posprandial menor a 140mg/dl. El promedio de GAB fue de 151mg/dl con una desviación estandar (SD) de 96.56 y GAF de 137mg/dl (SD de 73.34). En cuanto a H1AcB el promedio fue de 7.9% (SD de 2.67) y Hb1AcF de 7.6% (SD de 2.18) (Tabla 1).

En cuanto a índice de masa corporal (IMC), 110 pacientes (43.8%) se encontraron en sobre peso, 90 pacientes (35.85%) tenían obesidad, con un IMC promedio de 28.69kg/m² (SD de 5.21). De los 251 expedientes 167 cumplían criterios para síndrome metabólico (66.53%) (Tabla 1).

Los pacientes que presentaban al menos una complicación fueron 174 (69.32%), de los cuales 34 presentaban retinopatía (13.54%), 142 nefropatía (56.57%), 75 neuropatía (29.88%), 33 algún evento cardiovascular (13.14%) y 33 presentaban múltiples complicaciones (13.14%)(Tabla 2).

De los pacientes que cumplían control convencional, 10 (10.52%) presentaban retinopatía, 32 (33.68%) nefropatía, 15 (15.78%) neuropatía y 10 (10.52%) algún evento cardiovascular. Aquellos con control estricto, 3 (10.71%) presentaron retinopatía, 9 (32.14%) algún grado de nefropatía y 4 (14.28%) algún evento cardiovascular. Los pacientes con pobre control glucémico, 21 pacientes presentaron retinopatía (16.5%), 101 nefropatía (78.9%), 55 neuropatía (42.96%) y 19 algún evento cardiovascular (14.84%) (Tabla 2).

Todos los pacientes en control estricto cumplían con los tres parámetros. De los pacientes en control convencional 44 cumplían con GAF (46.31%), todos cumplían con H1AcF (100%) y 53 cumplían con GP (55.78%). De los pacientes no



controlados, 43 cumplían con GAF (33.59%) y solo 35 con GP (27.3%) (Tabla2).

Tabla 1

n=251

CARACTERISTICAS	PROMEDIO	DE*	V. Max.*	V. Min*	p
Edad	59	11.07	91	25	<0.0001
Tiempo Diagnóstico	10	8.46	36	1	<0.0001
Tiempo Seguimiento	1	2.99	20	1	<0.0001
GA Basal	151	92.56	627	61	<0.0001
GA Final	137	73.34	439	47	<0.0001
GP	161	77.81	571	71	<0.0001
Hb1Ac Basal	7.9	2.67	18.7	3.6	<0.0001
Hb1Ac Final	7.6	2.18	16.66	3.6	<0.0001
CT Bas	175	51.21	418	84	<0.0001
CT Final	177	46.84	391	82	<0.0001
Triglicéridos Basal	167	121.8	972	44	<0.0001
Triglicéridos Final	152	101	833	53	<0.0001
HDL Basal	39	11.78	74	9	0.0345
HDL Final	40	11.9	110	6	<0.0001
LDL Basal	101	35.49	192	22	0.3046
LDL Final	98	35.46	221	9	0.4378



Talla	1.57	0.091	1.88	1.36	0.0062
Peso	71	14.35	128	41.7	<0.0001
IMC	28.69	5.21	55.4	19.37	<0.0001
Tiempo de Control	9	29.72	212	2	<0.0001

*DE= Desviación estandar, V. Max= valor máximo, V. Min=Valor mínimo

Tabla 2

CARACTERISTICAS	CE*	%	CC*	%	NC*	%	Total
Hombres	15	14.85	38	37.62	48	47.52	101
Mujeres	13	8.66	57	38	80	53.33	150
Total	28	11.15	95	37.84	128	50.99	251
Complicaciones	21	75	67	70.52	196	100	284
Retinopatía	3	10.71	10	10.52	21	16.4	34
Nefropatía	9	32.14	32	33.68	101	78.9	142
Neuropatía	5	17.85	15	15.78	55	42.96	75
Evento CV	4	14.28	10	10.52	19	14.84	33
GA Basal	28	100	17	17.89	19	14.84	64
GA Final	28	100	44	46.31	43	33.59	115
Hb1Ac Basal	28	100	56	58.94	10	7.81	94
Hb1Ac Final	28	100	95	100	0	0	123
GP	28	100	53	55.78	35	27.3	116

*CE=Control estricto, CC= Control convencional, NC= No controlados.



DISCUSIÓN

El control glucémico óptimo en los pacientes con diabetes es uno de los principales objetivos del clínico, como se ha demostrado en las últimas dos décadas, un control adecuado disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.⁶¹

A pesar de la importancia que se le ha dado, el control glucémico óptimo no se ha logrado en su totalidad, variando de una región a otra, y alcanzando apenas el 40% en países desarrollados, cifra que baja hasta alrededor del 15% en países como México. Un estudio en 2015 reportó que el control óptimo en población mexicana era apenas del 5.1%.⁶²

Debido a esto, se realizó el presente estudio, el cual valoró el control glucémico en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo dos de la consulta externa de medicina interna del Hospital General de México. Al comparar nivel glucémico por Hb1Ac con la evidencia disponible, se encontró que el porcentaje de control es similar, llegando a 37.84%. Sin embargo, al evaluar GA y GP, encontramos que tan solo 27% cumplían con GA y 35.45% cumplían con GP, de acuerdo a los objetivos propuestos por la AACE.

En cuanto a los pacientes que cumplían control estricto (11.15%), se observó menor número de complicación con respecto a aquellos que solo cumplían con metas de Hb1Ac en última medición registrada en los expedientes ($p=0.004$)(Fig.1), sin demostrar diferencia entre Hb1Ac en el grupo con control estricto comparado con control convencional (Fig. 2); en los valores de GA para ambos, no hubo diferencia estadística significativa ($p=0.56$) (Fig. 3); también los pacientes que tenían menos complicaciones presentaban mayores cifras de GP ($p=0.0157$)(Fig. 4), éste resultado podría explicarse por la variabilidad glucémica, la cual puede estar presente en nuestros pacientes al momento de realizar la revisión. Si bien es cierto, los pacientes que cumplían con control glucémico estricto presentaban menor número de complicaciones, no hubo diferencia en comparación con pacientes que cumplían control convencional, por lo que deberíamos tomar en cuenta la Hb1Ac para control, sin embargo, esto no ha sido totalmente adoptado, debido a que el 23% de los expedientes revisados se descartaron debido a que no contaban con Hb1Ac o no contaban con controles posteriores a primera consulta. Según la ADA, la revisión de Hb1Ac debe de ser al menos cada 6 meses, cada 4 en pacientes en los que se haya realizado modificaciones a tratamiento o que se encuentren en descontrol.



En el 2010, se reportó que el índice de obesidad y sobrepeso entre los pacientes con diabetes tipo dos llegaba al 71%. En el presente estudio se observó que hasta el 79.65% tenía sobrepeso y obesidad, cifras mayores a las reportadas en bibliografía previa. Éste alto índice nos debe de alarmar, ya que a pesar de que existen múltiples campañas dirigidas a combatir este problema, las cifras se mantienen en aumento.

Entre los factores que influyen en el control glucémico y aparición de complicaciones crónicas, se observó que aquellos pacientes que tenían más de 6 años de diagnóstico tenían mayor número de complicaciones y peor control ($p=0.0068$)(fig 5). Esto podría explicarse debido al nivel socioeconómico de los pacientes estudiados, muchos de los cuales en algún momento de su seguimiento lograron cifras meta, sin embargo, muchos de ellos abandonaron tratamiento farmacológico, o adoptaron de nuevo un estilo de vida sedentario, con consumo alto en carbohidratos. El 59.8% eran mujeres, de las cuales hasta el 65% presentaban algún tipo de complicación microvascular; Ésta cifra aumenta en los hombres, llegando a 85%.

Fig. 1

COMPLICACIONES VS NO COMPLICACIONES HB1AC FINAL

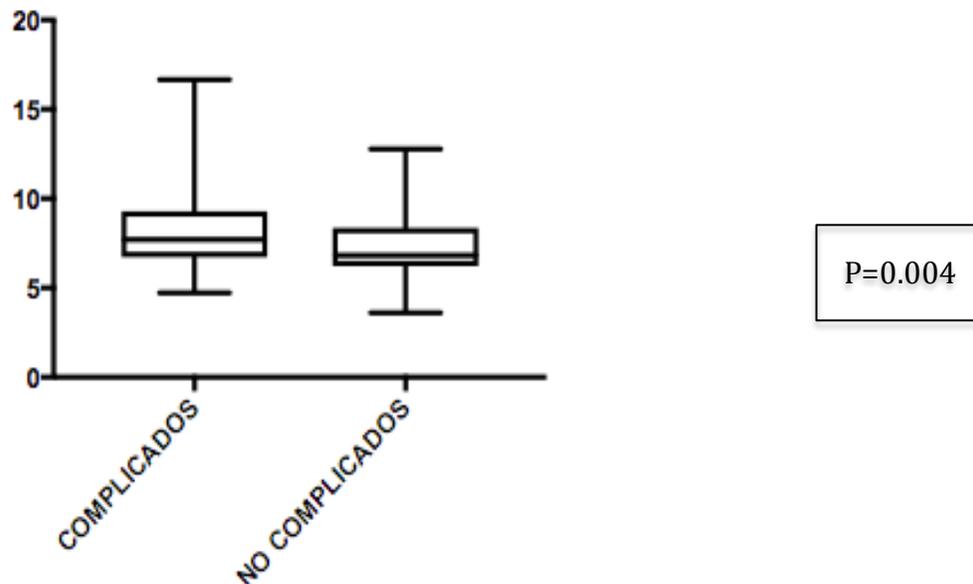




Fig.2

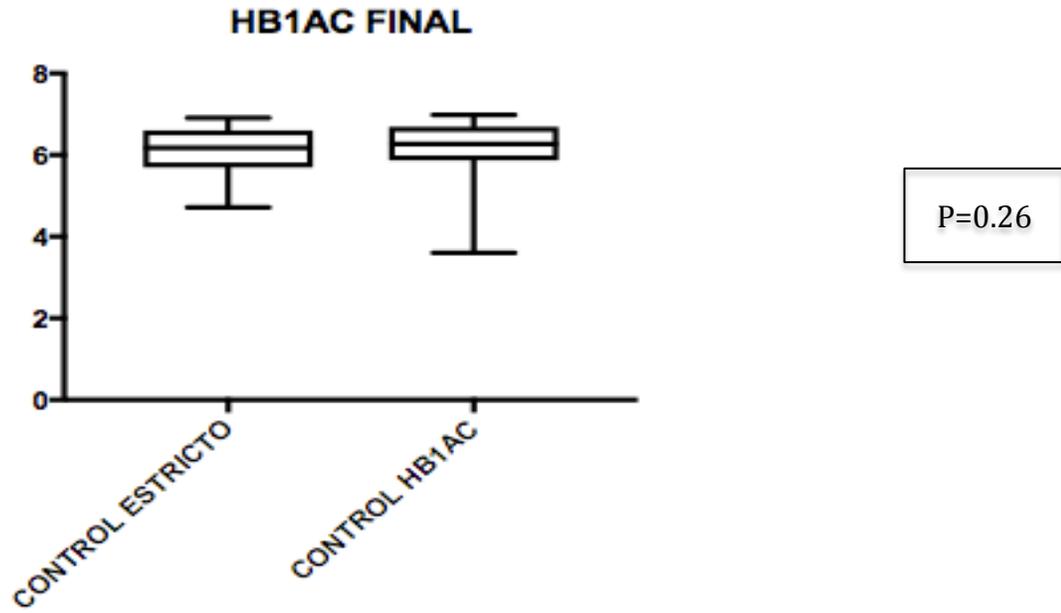


Fig. 3

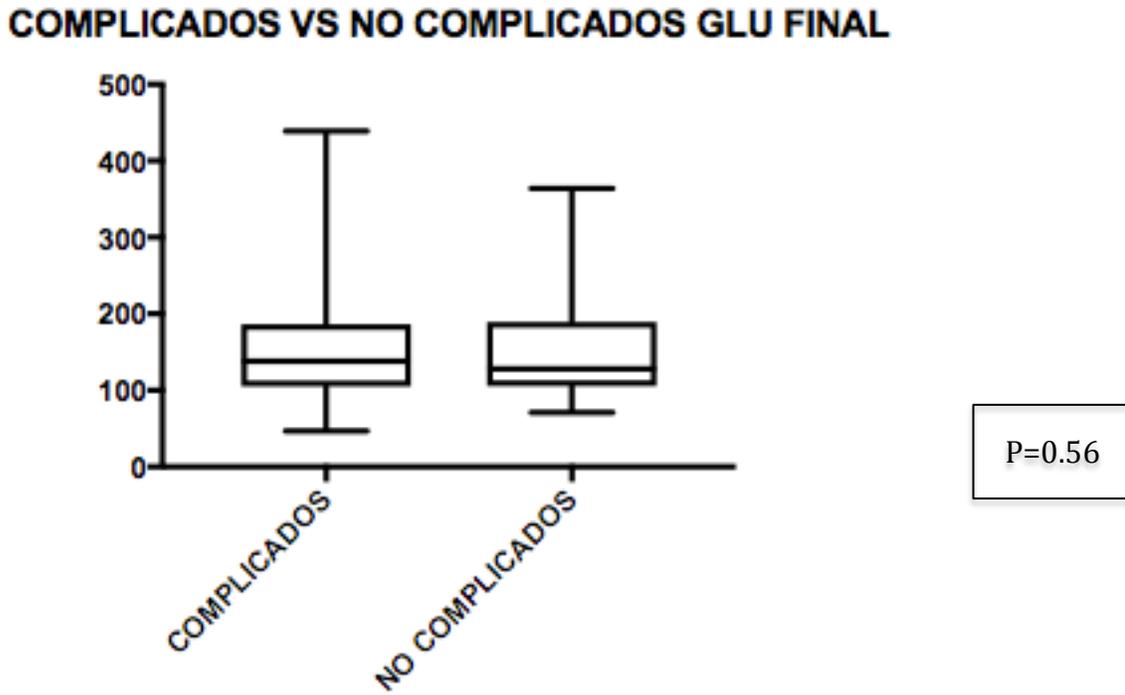
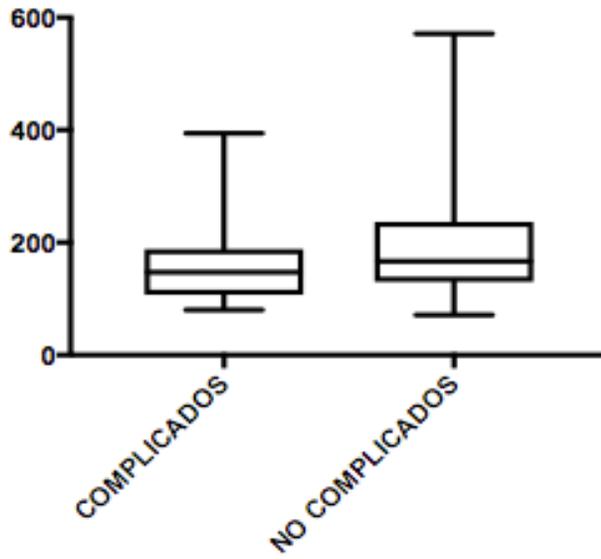




Fig. 4

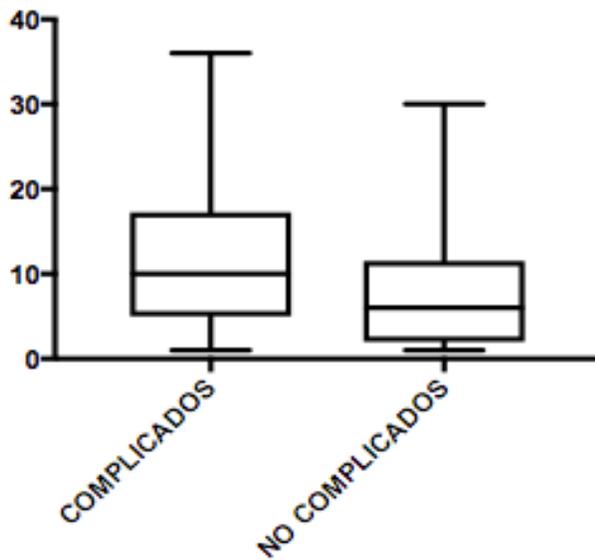
COMPLICADOS VS NO COMPLICADOS GLU POS



P=0.0156

Fig. 5

COMPLICADOS VS NO COMPLICADOS TIEMPO DX



P=0.0068



CONCLUSIÓN

Diabetes mellitus tipo dos es un problema de salud a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte de origen cardiovascular. Se trata de una enfermedad compleja, que requiere de un entendimiento adecuado de su fisiopatología para lograr su adecuado control. A pesar de que la evidencia es clara en cuanto a que el adecuado control glucémico es beneficioso, no se ha podido llevar a cabo al 100%. En México aun no se ha logrado llegar a un buen control glucémico, y en varios estudios previos se ha observado que las cifras no llegan más allá del 15%, esto en parte a que no hay una adecuada educación de nuestros pacientes y debido a que no se ha logrado un adecuado entendimiento acerca del uso de Hb1Ac como marcador de control.

Es importante que la medición de Hb1Ac se realice de forma periódica, como mínimo, dos veces al año, para determinar si estamos cumpliendo con objetivos planteados en las guías internacionales. Si bien es cierto, en éste estudio se demostró que un control glucémico estricto puede evitar la aparición de complicaciones, también se observó que pacientes con menos complicaciones tenían mayores cifras de GP esto probablemente secundario a la variabilidad glucémica; Deberíamos monitorizar Hb1Ac sin dejar de lado GA y GP, sin embargo, el uso por sí solo de GA y GP no son útiles, ya que pueden variar independientemente de los niveles de Hb1Ac.



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Allan FN The writings of Thomas Willis: Diabetes 300 years ago. *Diabetes* 1953 **2** 74-78.
- ² Nwaneri C. Diabetes mellitus: a complete ancient and modern historical perspective. *WebmedCentral Diabetes* 2015;6(2)
- ³ Bonnefond A, Froguel P & Vaxillaire M The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med* **16** 2010 407-416.
- ⁴ Fuchsberger, C. *et al.* The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* (2016) **536**, 41–47
- ⁵ Gino Seravalle, Guido Grassi, Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* (2016). 1, 1,5.
- ⁶ Jay S. Skyler, George L. Bakris, Ezio Bonifacio, Tamara Darsow, Robert H. Eckel, Leif Groop, Per-Henrik Groop, Yehuda Handelsman, Richard A. Insel, Chantal Mathieu, Allison T. McElvaine, Jerry P. Palmer, Alberto Pugliese, Desmond A. Schat, Jay M. Sosenko, John P.H. Wilding and Robert E. Ratner.. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 1, (2016)1-14.
- ⁷ Baynes HW Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*(2015) 6: 541
- ⁸ Reaven, G. M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1988,1595–1607
- ⁹ P.A. TATARANNI, Pathophysiology of obesity-induced insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 6: (2002) 27-32
- ¹⁰ Ozougwu, J. C., Obimba, K. C. Belonwu, C. D., and Unakalamba, C. B., , The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Journal of Physiology and Pathophysiology*, Vol. 4(4), (2013)pp. 46-57
- ¹¹ Niki KATSIKI, Dimitri P MIKHAILIDIS, Maciej BANACH, Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, *Acta Pharmacologica Sinica* , 39: (2018) 1–13
- ¹² S. O'Neill and L. O'Driscoll, , Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies, *obesity reviews*, 16, (2015) 1–12
- ¹³ Emma McCracken, MRCP (UK) , Monica Monaghan, MBBCh, BAO, BSc, PhD, MRCP (UK), Shiva Sreenivasan, FRCP Edin, FRCP , , Pathophysiology of the metabolic syndrome, *Clinics in Dermatology*, 36, (2018) 14–20
- ¹⁴ A. Engin, , The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome, Springer International Publishing AG, (2017)pag 1-17
- ¹⁵ Carlos A. Aguilar-Salinas y Rosalba Rojas Martínez, , Epidemiología de la DIABETES y el síndrome metabólico en México, (2012), pag 36-45
- ¹⁶ AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2018), STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, *Diabetes Care*, Volume 41, 1-150
- ¹⁷ Alan J. Garber, Martin J. Abrahamson, Joshua I. Barzilay, Lawrence Blonde, Zachary T. Bloomgarden, Michael A. Bush, Samuel Dagogo-Jack, Ralph A. DeFronzo, Daniel Einhorn, Vivian A. Fonseca, Je rey R. Garber, W. Timothy Garvey, George Grunberger, Yehuda Handelsman, B. Hirsch, Paul S. Jellinger, Janet B. McGill, Je rey I. Mechanick, Paul D. Rosenblit, Guillermo E. Umpierrez. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM, vol 24, (2018), 91-120
- ¹⁸ The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Last accessed on 2011 June 11]. Available from:http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf .
- ¹⁹ William T. Friedewald, John B. Buse, J. Thomas Bigger, Robert P. Byington, William C. Cushman, Saul Genuth, Hertzl C. Gerstein, Henry N. Ginsberg, David C. Goff, Jr, Richard H. Grimm, Jr, Jeffrey L. Probstfield, Denise G. Simons-Morton, , Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial, *The American Journal of Cardiology*, vol 99, (2007), 21-33.
- ²⁰ SIMON R. HELLER A., Summary of the ADVANCE Trial, *Diabetes Care*, vol 32, (2009), 357-361
- ²¹ International Diabetes Federation, The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, (2006), 1-23
- ²² Yan Zheng, Sylvia H. Ley and Frank B. Hu, Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications *NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY*, VOLUME 14, (2018), 88-98,
- ²³ Lozano, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380**, (2012), 2095–2128
- ²⁴ Gregg, E. W., Sattar, N. & Ali, M. K. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **4**, (2016), 537–547.



- 25 Forouhi, N. G., Sattar, N., Tillin, T., McKeigue, P. M. & Chaturvedi, N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. *Diabetologia* **49**, (2006), 2580–2588.
- 26 van Dieren, S., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E. & Neal, B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **17**, (2010), S3–S8.
- 27 The ADVANCE Collaborative Group, Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *n engl j med*, (2008), 358:24
- 28 Afkarian, M. *et al.*, Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* **316**, (2016) 602–610.
- 29 Lim, T. S. *et al.* Outcomes of a contemporary amputation series. *ANZ J. Surg.* **76**, (2006) 300–305.
- 30 Aastha Chawla, Rajeev Chawla, and Shalini Jagg, Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?, *Indian J Endocrinol Metab.* **20**(4): 2016 Jul-Aug; 546–551
- 31 Martín Rosas-Peralta, Silvia Palomo-Piñón, Gabriela Borrayo-Sánchez, Alejandra Madrid-Miller, Eduardo Almeida-Gutiérrez, Héctor Galván-Oseguera, José Antonio Magaña-Serrano, Guillermo Saturno-Chiu, Erick Ramírez-Arias, Efrén Santos-Martínez, Enrique Díaz-Díaz, Selene Janette Salgado-Pastor, Gerardo Morales-Mora, Luz Elena Medina-Concebida, Oliva Mejía Rodríguez, Claudia Elsa Pérez-Ruiz, Luis Raúl Chapa Mejía, Cleto Álvarez Aguilar, Gilberto Pérez-Rodríguez, María Guadalupe Castro-Martínez, Joaquín López-Bárcena, Ramón Paniagua-Sierra. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*;54 Supl 1: (2015), S6-51
- 32 Antonio González-Chávez, Sandra Elizondo-Argueta, Iraida Torres-Sánchez, María del Pilar Rangel-Mejía, María Reneé Ramírez-Loustalo Lacllette, Nevid Jiménez-Fernández, Control glucémico en pacientes ambulatorios con diabetes en la consulta externa del Hospital General de México, *Rev Med Hosp Gen Mex*, Vol. 73, Núm. 3; (2010), 161-165
- 33 Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. ENSANUT. Recuperado de: <http://ensanut.insp.mx/doctos/seminario/M0302.pdf>
- 34 Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Información (INEGI) (2014). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Recuperado de: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
- 35 Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2a. ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2013
- 36 Emma A., Tarunveer Singh A. and Leif G., Genetics of Type 2 Diabetes, *Clinical Chemistry* **57**:2 (2011)241–254
- 37 Yu T., Ying L., Yuan Z., Jiyun Y., Yawei Z., Hengchuan L. and Ben Z., Association between *TCF7L2* gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis, *BMC Medical Genetics*, (2009), 10:15
- 38 Jonathan v. T., Timon W v. H., Peter P., Cisca W. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus, *J Med Genet*; **38**: (2001), 569–578
- 39 Ali O., Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*; **4**(4): (2013),114-123
- 40 González P., Miguel M., Frank B., Jean-Pierre D., Yuji M., Ruth J. F., Luis A., George A. Bray and J., Martinez A., Obesity, *NATURE REVIEWS*, VOLUME 3, (2017), pag, 1-18.
- 41 Mariel M. F. *Et al.* (2011) National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants, *Lancet.*; **377**(9765): 557–567
- 42 Saboor Aftab SA, Reddy N, Smith E, Barber TM Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med* **S6**: (2014) 002.
- 43 J. D. Schofield Y. Liu R. A. Malik, Diabetes Dyslipidemia, *Diabetes Ther* **7**: (2016) 203–219
- 44 Fukui M. *Et al.*, Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, diabetes research and clinical practice **94** (2011) e15–e18
- 45 Nusrath M. Habibaa Kimberly G. Fuldab Riyaz Basha Deep Shaha Shane Fernandoa Bao Nguyenc Yi Xiongc Susan F. Franks b Sarah J. Matches a Richard D. Magiea W. Paul Bowmana, Correlation of Lipid Profile and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in 10-14 Year Old Children, *Cell Physiol Biochem*; **39**: (2016) 1695-1704



- ⁴⁶ Fisman EZ, Tenenbaum A., Cardiovascular Diabetology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets. *Adv Cardiol.* Basel, Karger, vol 45, (2008) pp 82–106
- ⁴⁷ Bernard M. Y. Cheung & Chao Li, Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway?, *Curr Atheroscler Rep* 14: (2012)160–166
- ⁴⁸ Jackson T. Wright, Jr., M.D., Ph.D., Jeff D. Williamson, M.D., M.H.S., Paul K. Whelton, M.D., Joni K. Snyder, R.N., B.S.N., M.A., Kaycee M. Sink, M.D., M.A.S., Michael V. Rocco, M.D., M.S.C.E., David M. Reboussin, Ph.D., Mahboob Rahman, M.D., Suzanne Oparil, M.D., Cora E. Lewis, M.D., M.S.P.H., Paul L. Kimmel, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., David C. Goff, Jr., M.D., Ph.D., Lawrence J. Fine, M.D., Dr.P.H., Jeffrey A. Cutler, M.D., M.P.H., William C. Cushman, M.D., Alfred K. Cheung, M.D., and Walter T. Ambrosius, Ph.D, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control, *n engl j med.* (2015), 373:22.
- ⁴⁹ William C. Cushman, M.D., Gregory W. Evans, M.A., Robert P. Byington, Ph.D., David C. Goff, Jr., M.D., Ph.D., Richard H. Grimm, Jr., M.D., Ph.D., Jeffrey A. Cutler, M.D., M.P.H., Denise G. Simons-Morton, M.D., Ph.D., Jan N. Basile, M.D., Marshall A. Corson, M.D., Jeffrey L. Probstfield, M.D., Lois Katz, M.D., Kevin A. Peterson, M.D., William T. Friedewald, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., J. Thomas Bigger, M.D., Hertzell C. Gerstein, M.D., and Faramarz Ismail-Beigi, M.D., Ph.D, Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus, *N Engl J Med*;362: (2010) 1575-85
- ⁵⁰ Yan Bi, Dalong Zhu, Jinluo Cheng, Yan Zhu, Ning Xu, Shiwei Cui, Wei Li, Xingbo Cheng, Fei Wang, Yun Hu, Shanmei Shen and Jianping Weng, (2010), The Status of Glycemic Control: A Cross-Sectional Study of Outpatients With Type 2 Diabetes Mellitus Across Primary, Secondary, and Tertiary Hospitals in the Jiangsu Province of China, *clinical Therapeutics*, Volume 32, Number 5, pag 973-983
- ⁵¹ Hajime Haimoto, Tae Sasakabe, Kenji Wakai and Hiroyuki Umegaki, Effects of a low-carbohydrate diet on, *Nutrition & Metabolism*, 6:21, (2009) pag 1-5
- ⁵² Tekalegn Y, Addissie A, Kebede T, Ayele W Magnitude of glycemic control and its associated factors among patients with type 2 diabetes at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS ONE* (2018) 13(3):
- ⁵³ Nur Sufiza Ahmad, Farida Islahudin, Thomas Paraidathathu, Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Invest* Vol. 5 No. 5, (2014), pag 563-569
- ⁵⁴ Louis Monnier, Claude Colette and David R. Owens, Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is It Important? How to Measure It?, *J Diabetes Sci Technol*;2(6): (2008) 1094-1100
- ⁵⁵ Irl B. Hirsch, Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does!, *Diabetes Care*;38: (2015) 1610–1614
- ⁵⁶ Surabhi Venkata Satya Krishna, Sunil K. Kota, Kirtikumar D. Modi, Glycemic variability: Clinical implications, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* Vol 17, (2013) pag 611-620
- ⁵⁷ Bogdan Timar, Oana Albai THE RELATIONSHIP BETWEEN HEMOGLOBIN A1c AND CHRONIC COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS, *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 19(2): (2012) 115-122
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ John Peter Mitsios, Elif Ilhan Ekinci, Gregory Peter Mitsios, Leonid Churilov, Vincent Thijs, Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Am Heart Assoc.* (2018), 7:e007858
- ⁶⁰ Elizabeth Selvin, Ph.D., M.P.H., Michael W. Steffes, M.D., Ph.D., Hong Zhu, B.S., Kunihiko Matsushita, M.D., Ph.D., Lynne Wagenknecht, Dr.P.H., James Pankow, Ph.D., M.P.H., Josef Coresh, M.D., Ph.D., and Frederick L. Brancati, M.D., M.H.S. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults, *N Engl J Med* ; (2010), 362:800-11.
- ⁶¹ S. Ali Imran MBBS, FRCP (Edin), FRCPC, Gina Agarwal MBBS, PhD, MRCGP, CCFP, FCFP, Harpreet S. Bajaj MD, MPH, ECNU, FACE, Stuart Ross MB, ChB, FRACP, FRCPC, Targets for Glycemic Control, *Can J Diabetes* 42 (2018) S42–S46
- ⁶² Rafael Meza, PhD , Tonatiuh Barrientos-Gutierrez, PhD, Rosalba Rojas-Martinez, PhD, Nancy Reynoso-Noverón, DSc, Lina Sofia Palacio-Mejia, PhD4, Eduardo Lazcano-Ponce, Dsc, and Mauricio Hernández-Ávila, Dsc, Burden of Type 2 Diabetes in Mexico: Past, Current and Future Prevalence and Incidence Rates, *Prev Med.* 2015 December ; 81: 445–450.