

## DIABETES TIPO 2 ¿EN LA VIDA REAL ES POSIBLE LOGRAR LA META GLUCÉMICA?

SOLANGE HOUSSAY<sup>1</sup>, EVA LÓPEZ GONZÁLEZ<sup>2</sup>, ÁNGELA M. LUONGO<sup>3</sup>,  
SILVANA MILRAD<sup>4</sup>, MARÍA A. LINARI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad Nutrición y Diabetes, Hospital José María Ramos Mejía, <sup>2</sup>Consultorio Maipú, Vicente López,

<sup>3</sup>Centro Médico Pueyrredón, Banfield, <sup>4</sup>Hospital de Rehabilitación Manuel Rocca,

<sup>5</sup>Unión Obrera Metalúrgica (UOM), Vicente López, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Lograr control glucémico en diabetes tipo 2 (DMT2) previene, o enlentece las complicaciones crónicas y prolonga la supervivencia. **Objetivo:** analizar metas de control metabólico en adultos con DMT2 tratados por especialistas en Argentina y su relación con la adherencia a la medicación prescrita, las diferentes estrategias de tratamiento, la antigüedad de la enfermedad, las variables de calidad de vida y presencia de complicaciones crónicas de DMT2. **Métodos:** diseño transversal; estudio multicéntrico realizado en 28 centros de Argentina durante 2018. La muestra se seleccionó en forma aleatoria y sistemática. Se aplicó cuestionario de adherencia Morisky-Green-Levine y OMS-5 para calidad de vida. Se analizaron antecedentes de enfermedad y marcadores de laboratorio. **Resultados:** de 1329 casos de DMT2 incluidos, el 60.2% logró la meta. Respecto al tratamiento farmacológico en diabetes: el 5.1% estaba sin medicación, 47.5% con 1 fármaco, el 34.5% con 2, el 12.9% con 3 o más; a su vez, con insulina (sola o combinada) el 38.1%. Según cuestionario, adhería al tratamiento el 68.4% y el 72.6% alcanzó A1C < 7%. Entre los no adherentes, alcanzó la meta glucémica el 27.4%. Lograr esta meta se asoció con edad mayor de 65 años ( $p < 0.0001$ ), mayor score de adherencia ( $p < 0.0001$ ), tener medicina prepaga ( $p < 0.0001$ ), y realizar actividad física ( $p < 0.02$ ). El peor control metabólico se asoció con antigüedad de DMT2 ( $p < 0.0001$ ), insulino terapia ( $p < 0.0001$ ) y síntomas de depresión ( $p < 0.002$ ) **Conclusiones:** Los más jóvenes y los más vulnerables presentaron menor adherencia; en ellos intervenir e intensificar tratamiento más tempranamente permitiría mejores resultados.

**Palabras clave:** diabetes tipo 2, hemoglobina glicosilada, tratamiento, calidad de vida

**Abstract** *Type 2 Diabetes. Is it possible to achieve the glycemic goal in real life?*

**Introduction:** Achieving glycemic control in type 2 diabetes (T2D) prevents or delays chronic complications and extends survival. **Aim:** to analyze metabolic control goals in adults with T2DM, treated by specialists in their usual practice in Argentina, and their relationship with adherence to prescribed medications, different treatment strategies, time of diagnosis, quality of life variables and presence of chronic complications of T2DM. **Methods:** cross-sectional design; multicenter study conducted in 28 centers in Argentina during 2018. The sample was selected randomly and systematically. Morisky-Green-Levine and WHO-5 adherence questionnaire for quality of life was applied. History of disease and laboratory markers were analyzed. **Results:** of 1329 DMT2 cases included, 60.2% achieved the goal. Regarding pharmacological treatment in diabetes: 5.1% were without medication, 47.5% with 1 drug, 34.5% with 2, 12.9% with 3 or more; in turn, with insulin (alone or combined) 38.1%. According to the questionnaire, 68.4% adhered to treatment and 72.6% reached A1C <7%. Among the non-adherents, 27.4% reached the goal. Achieving the glycemic goal was associated with age  $\geq 65$  years ( $p < 0.0001$ ), higher adherence score ( $p < 0.0001$ ), private health insurance ( $p < 0.0001$ ), and physical activity ( $p < 0.02$ ). The worst metabolic control was associated with time of DMT2 diagnosis ( $p < 0.0001$ ), insulin therapy ( $p < 0.0001$ ) and symptoms of depression ( $p < 0.002$ ) **Conclusions:** The youngest and most vulnerable presented lower values for adherence; intervening and intensifying the treatment earlier in them would allow better results.

**Key words:** type 2 diabetes, glycosylated hemoglobin, treatment, quality of life

### PUNTOS CLAVE

- El logro del control glucémico en diabetes tipo 2 continúa siendo problemático. Es necesario investigar las variables asociadas a ese control para alcanzar los objetivos de tratamiento.
- En este estudio multicéntrico, descriptivo, observacional, de corte transversal, con selección aleatoria de 1329 pacientes con DMT2 tratados por especialistas, el 60.2% logró el objetivo de A1C < 7%.
- Este logro se asoció con: edad  $\geq$  65 años, adherencia a la medicación, asistencia médica prepaga, y actividad física regular. El peor control glucémico se asoció con: tiempo de diagnóstico de DMT2, tratamiento con insulina, y depresión.
- Recomendamos incorporar la evaluación de adherencia y calidad de vida en la atención de pacientes con DMT2, e intensificar el tratamiento en menores de 65 años, para prevenir las potenciales complicaciones graves e incapacitantes de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), está aumentando en todo el mundo. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), la prevalencia total de diabetes en Argentina aumentó de 8.4% (año 2005) a 9.8% (año 2013), y a 12.7% en el año 2018; esto correlaciona con el aumento de sobrepeso y obesidad, y el sedentarismo en los mismos periodos<sup>1,2</sup>. Este aumento del número de personas con DMT2 implica un incremento de sus complicaciones y representa un gran desafío para la salud pública. Estudios realizados en DMT2 han demostrado que el buen control metabólico previene y enlentece la progresión de las complicaciones microvasculares y que también prolonga la supervivencia<sup>3</sup>.

El objetivo fue analizar metas de control metabólico en adultos con DMT2 tratados por especialistas en endocrinología, nutrición y/o diabetes (Grupo FRADYC III) en su práctica habitual en Argentina y su relación con: la adherencia a la medicación prescrita, las diferentes estrategias de tratamiento, la antigüedad de la enfermedad, variables de calidad de vida y presencia de complicaciones crónicas de DMT2.

### Materiales y métodos

Estudio multicéntrico de diseño transversal en adultos con DMT2 seguidos por 28 médicos especialistas en endocrinología, nutrición y/o especializados en diabetes de Argentina, que conformaron el grupo "Factores de Riesgo Asociados a la Diabetes y Cardiovasculares III" (FRADYC III). La muestra se seleccionó en forma aleatoria y sistemática a través de la primera y la tercera persona con diagnóstico de DMT2 que concurría a la consulta médica y que cumplía con los criterios de inclusión, hasta completar 50 encuestas en cada centro.

La asignación de los centros de reclutamiento no fue probabilística, y se incluyeron 1329 personas. El cálculo muestral estimado fue de 1400 pacientes. Se excluyeron 71 pacientes por datos insuficientes y 11 por negativa a participar (% de rechazo de la muestra: 5.9).

Los criterios de inclusión fueron mujeres o varones, mayores de 18 años, con diagnóstico de DMT2. Los criterios de exclusión fueron diabetes secundaria (fármacos, químicos, etc.), insulino terapia temporal (cáncer de páncreas, cirugía), diagnóstico de embarazo y participación concomitante en un ensayo clínico con intervención farmacológica.

Todos dieron su consentimiento por escrito y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital general de agudos Dr. Enrique Tornú. Se respetó la confidencialidad de los datos.

Los datos obtenidos por interrogatorio y el examen clínico realizado por los médicos especialistas en la fecha de la consulta médica fueron: edad, sexo, educación, antigüedad de DMT2, número de consultas al especialista en el último año, tipo de cobertura médica (plan nacional o provincial, PAMI (Instituto Nacional de Servicio Social para Jubilados y Pensionados), obra social, prepaga o sin cobertura médica, tabaquismo, actividad física de forma regular ( $\geq$  150 min/semana), monitoreo glucémico por su frecuencia (número de veces por semana), hipoglucemias (glucemia < 70mg/dl, registradas con medidores) en la última semana, presencia de depresión, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y presión arterial (realizada con tensiómetro electrónico validado Omron Hem-7200 en todos los centros). Las complicaciones crónicas de la diabetes: retinopatía (diagnosticada por especialista mediante examen de fondo de ojo), nefropatía (por alteración del *clearance* de creatinina, con o sin albuminuria), neuropatía (diagnosticada mediante examen clínico, y/o velocidad de conducción, y/o electromiograma), enfermedad coronaria (por antecedentes de cirugía coronaria, angioplastia o diagnóstico de insuficiencia coronaria), enfermedad cerebrovascular (por antecedentes de accidente cerebrovascular), carotídea y claudicación intermitente (a través de la realización de *doppler* carotídeo o de miembros inferiores, respectivamente). El tipo de tratamiento para la diabetes se clasificó en: no farmacológico (plan alimentario y/o actividad física) y farmacológico, con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o inyectables (metformina, sulfodrogas, acarbosa, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores DPP-4, análogos del receptor GLP-1, inhibidores de SGLT2) y/o insulinas.

Se consideró hipertensión arterial (HTA): presión arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg y/o estar en tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Según el IMC, se clasificó como normopeso entre 20 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Los valores de laboratorio obtenidos de la historia clínica fueron: glucemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos (TG) y hemoglobina glicosilada A1C (A1C) (se registraron los 2 últimos valores realizados en los últimos 12 meses). Se definió dislipidemia: c-LDL  $\geq$  100mg/dl, y/o c-HDL  $\leq$  50mg/dl en la mujer y  $\leq$  40mg/dl en el hombre y/o TG  $\geq$  150mg/dl y/o estar en tratamiento con hipolipemiantes (criterios de la Asociación Americana de Diabetes, ADA).

Se consideró como objetivo terapéutico de control glucémico a valores de A1C < 7% (recomendación ADA).

La adherencia se definió como: "el grado en el comportamiento de una persona al tomar el medicamento, al seguir el régimen alimentario indicado y al ejecutar cambios del modo de vida correspondiente con las recomendaciones acordadas por un prestador de salud"<sup>4</sup>, (Sabaté, 2003). Para evaluar adherencia al tratamiento farmacológico se utilizó el cuestionario validado de Morisky-Green-Levine, que muestra una alta sensibilidad (61%). El cuestionario fue autoadministrado y el paciente lo realizó en el mismo momento que el profesional completó el cuestionario; el mencionado, valora

actitudes del enfermo respecto al tratamiento. Se calificaron como cumplidores los que respondieron correctamente a las cuatro preguntas que lo conforman: "¿Se olvida de tomar alguna vez los medicamentos para su enfermedad?, ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?, cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?, ¿Si alguna vez le sienta mal deja de tomarla?" En todos los casos se debe responder "SÍ" o "NO". Se consideró adherentes a quienes respondieron de forma correcta a las 4 preguntas, es decir: No/Sí/No/No, y no-adherentes a quienes contestaron diferente a una o más de las preguntas<sup>5,6</sup>.

Para evaluar calidad de vida se utilizó el Test OMS cinco: Índice de Bienestar. Se solicitó a la persona que indicara para cada una de las cinco afirmaciones cuál definía mejor como se había sentido durante las últimas dos semanas. Se sumaron los puntos de las 5 respuestas y se multiplicó por 4, se obtuvo una puntuación entre 0 y 100. Una puntuación menor de 50 indicó bajo bienestar, y menor de 28 o si las respuestas del paciente oscilaron entre 0 y 1 en cualquiera de las afirmaciones citadas, indicó síntomas de depresión<sup>7</sup>.

Para el análisis estadístico se utilizaron métodos de estadística descriptiva (frecuencia, media, desvío estándar, mediana, rangos) y se emplearon los test de Chi<sup>2</sup>, t de Student o Mann-Whitney. Se realizó análisis univariado y de regresión logística múltiple de factores que se asociaron con menor logro de objetivos de tratamiento. Se analizó según grupo etario (menor de 50 años, entre 50 a 65 años y mayor de 65 años). Se consideró significativo todo valor de  $p < 0.05$  (2 colas). Se utilizó el *software intercooler* STATA.

## Resultados

Se incluyeron 1329 personas con DMT2, con una edad media de  $61.9 \pm 11.6$  años, la A1C media fue  $7.0 \pm 1.4\%$ , y la mediana 6.7%. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1.

El 60.2% ( $n = 847$ ) de la población logró el objetivo glucémico recomendado, y un 10% ( $n = 133$ ) tenía A1C  $> 9\%$ . Se observó peor control glucémico en las personas más jóvenes (Fig. 1), en los que tomaban mayor número de fármacos antidiabéticos y en los tratados con insulina (Fig. 2).

Respecto del tratamiento prescrito: el 5.1% se encontraba bajo tratamiento no farmacológico (plan alimentario y actividad física). Recibía tratamiento farmacológico con 1 fármaco el 47.5%, con 2 fármacos: 34.5%, 3 o más fármacos 12.9%.

El medicamento más utilizado fue metformina 88.4%, seguido de insulina 38.1% (ya sea sola o combinada) (Tabla 2).

Adherencia al tratamiento, calidad de vida y control glucémico: el 68.4% de las personas cumplieron los criterios de adherencia al tratamiento. Alcanzaron la meta glucémica, el 72.6% del grupo de adherentes, y el 27.4% del grupo de no adherentes ( $p = 0.001$ ).

En cuanto a la frecuencia de complicaciones crónicas: el 12.6% presentó nefropatía, el 19.1% neuropatía y el 10.0% retinopatía diabética.

TABLA 1. Características generales de la población con DMT2

Variables	(n = 1329)
Género	
Masculino % (n)	53.4 (710)
Edad media (años)	$61.9 \pm 11.6$
Grupo etario (años), % (n)	
Menor de 50	14.9 (199)
De 50 a 64	45.8 (609)
Mayor de 64	39.2 (521)
Nivel de educación, % (n)	
Primaria incompleta	5.9 (78)
Primaria completa	20.0 (266)
Secundario incompleto	16.7 (222)
Secundario completo	27.2 (362)
Terciario/universitario incompleta	8.6 (114)
Terciario/universitario completa	21.6 (287)
Trabaja, % (n)	58.4 (777)
Tipo de cobertura médica, % (n)	
Obra social	38.2 (508)
Prepaga	43.49 (578)
PAMI	9.8 (130)
PROFE	1.6 (21)
Planes nacionales/ provinciales	4.2 (56)
Sin cobertura médica	4.2 (56)
Tabaco, % (n)	11.6 (155)
Actividad física $\geq 150$ min/semana % (n)	29.8 (396)
Menopausia % (n)	81.4 (500)
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$31.7 \pm 5.7$
Obesidad/sobrepeso % (n)	90.5 (1204)
Perímetro de cintura (cm)	
En hombres	$108.7 \pm 12.8$
En mujeres	$103.4 \pm 13.5$
Presión arterial sistólica (mmHg)	$133.2 \pm 14.6$
Presión arterial diastólica (mmHg)	$80.1 \pm 9.6$
Tiempo de DMT2, (años)	$9.6 \pm 7.4$
Años asistido por especialista	$6.7 \pm 5.6$
Número consultas último año (veces)	$4.3 \pm 2.3$
Automonitoreo (glucemia capilar) % (n)	76.0 (1011)
Por semana (veces)	$6.1 \pm 6.8$
Hipoglucemias (última semana) % (n)	2.9 (39)
Laboratorio (mg/dl)	
Glucemia	$135.0 \pm 40.4$
Colesterol total	$172.7 \pm 37.3$
c-LDL	$98.0 \pm 32.8$
c-HDL hombres	$42.7 \pm 10.4$
c-HDL mujeres	$49.4 \pm 12.7$
Triglicéridos	$156.0 \pm 92.7$
A1C (%)	$7.0 \pm 1.4$
Hipertensión arterial % (n)	81.0 (1077)
Tiempo de hipertensión arterial (años)	$12.5 \pm 9.4$
Dislipidemia % (n)	81.4 (1082)
Complicaciones crónicas, % (n)	
Nefropatía	12.6 (168)
Neuropatía	19.1 (254)
Retinopatía	10.0 (133)
Enfermedad carotídea	10.3 (137)
Enfermedad coronaria	11.7 (156)
Bypass coronario/angioplastia	7.0 (93)
Enfermedad arterial periférica	7.9 (106)
ACV	2.9 (39)
Síntomas de Depresión % (n)	29.3 (389)

c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; A1C: hemoglobina glicosilada A1c; ACV: accidente cerebrovascular. PAMI: Instituto Nacional de Servicio Social para Jubilados y Pensionados; PROFE: Programa Federal Incluir Salud

Fig. 1.– Control glucémico (A1C) según grupos etarios en personas con DMT2. Control glucémico: media de A1C por grupos etarios; nivel de significancia  $p < 0.05$

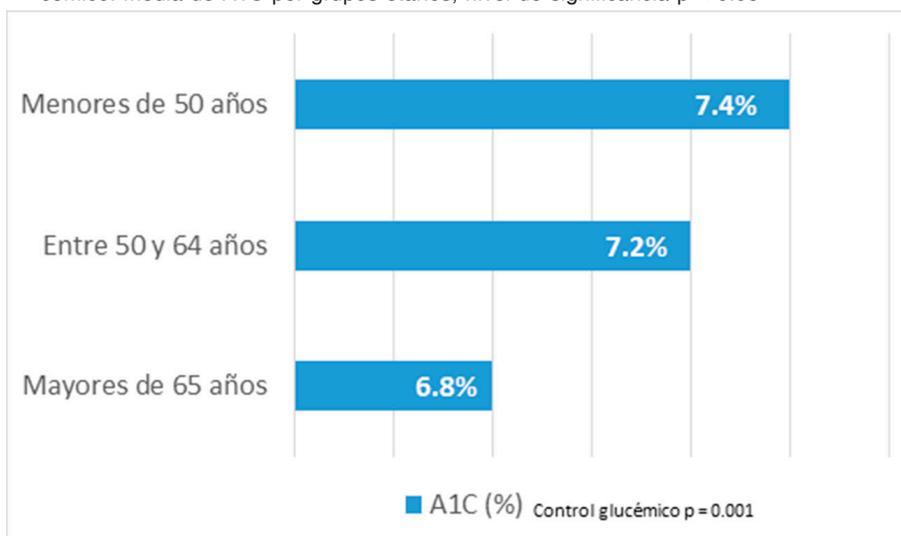
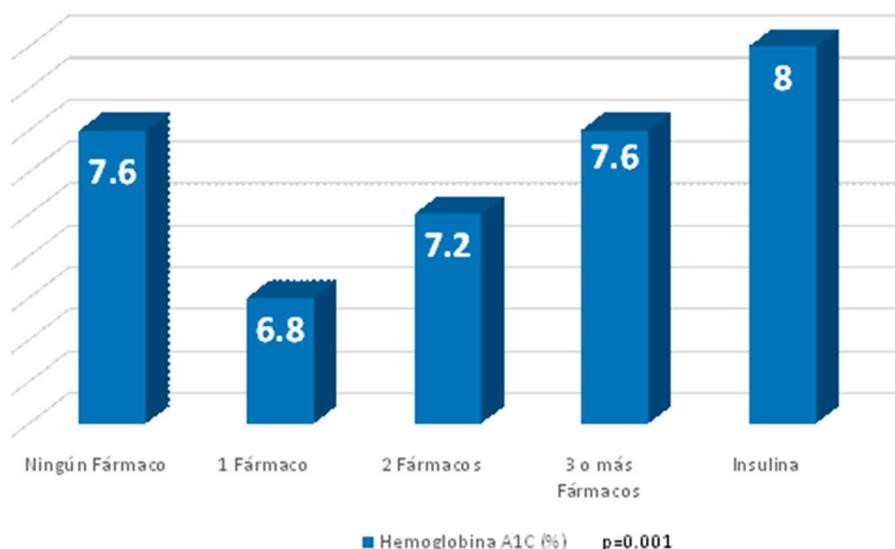


Fig. 2.– Tipo de tratamiento y control glucémico en DMT2. Hemoglobina glicosilada (A1C) (%) media según número de fármacos antidiabéticos y tratamiento con insulina; nivel de significancia  $p < 0.05$



La media del test OMS 5 fue  $65.0 \pm 19.5\%$ , y presentaron síntomas sugestivos de depresión el 29.3%, y bienestar el 70.7%.

Por el análisis de regresión logística múltiple se observó que el logro de objetivo glucémico se asoció con: edad mayor de 65 años (OR: 2.75, IC 95% 1.84-4.11,  $p < 0.0001$ ), adherencia a la medicación prescrita (OR: 1.53, IC 95%

1.17-2.00,  $p < 0.0001$ ), tener prepaga (OR:2.29, IC 95% 1.77-2.96,  $p < 0.0001$ ), y realizar actividad física en forma regular (OR:1.33, IC 95% 1.04-1.72,  $p < 0.02$ ). El peor control glucémico se asoció con: antigüedad de DMT2 (OR:0.93, IC 95% 0.92-0.95,  $p < 0.0001$ ), tratamiento con insulina (OR 0.26, IC 95% 0.20-0.34,  $p < 0.0001$ ), y síntomas de depresión (OR:0.53, IC 95% 0.36-0.79,  $p < 0.002$ )

TABLA 2.— Tratamiento en personas con DMT2

Variables	Frecuencia (n = 1329)	
	%	(n)
Sin tratamiento farmacológico	5.1	(68)
Con tratamiento farmacológico	94.9	(1261)
Metformina	88.4	(1175)
Sulfonilureas	17.9	(239)
Glimepirida	8.5	(114)
Glibenclamida	1.6	(22)
Gliclazida	7.7	(103)
Meglitinidas	0.6	(8)
Pioglitazona	1.2	(16)
Análogo GLP 1	3.3	(45)
Inhibidores de DPP-4	34.1	(454)
Sitagliptina	7.3	(97)
Vildagliptina	16.6	(221)
Saxagliptina	2.1	(28)
Linagliptina	6.7	(89)
Tenelegliptina	1.4	(19)
Inhibidores SGLT2	11.5	(154)
Empagliflozina	7.1	(95)
Dapagliflozina	3.7	(50)
Canagliflozina	0.6	(9)
Asociaciones en píldora	18	(240)
Insulina	38.1	(507)
Solo insulina	11.6	(59)
Combinada con otros fármacos	88.4	(448)

## Discusión

El estudio denotó que el logro de meta glucémica A1C <7% fue alcanzado por el 60.2% de la población. En comparación con la evidencia científica encontrada se observan algunas diferencias. En el estudio sobre prevalencia de logro de objetivo de tratamiento glucémico del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 1988-2010, se incluyeron un total de 4926 adultos mayores de 20 años, que respondieron una encuesta domiciliaria. El objetivo glucémico (A1C < 7%) fue alcanzado por el 52.2% en el período 2007-2010<sup>8,9</sup>, habiendo sido el porcentaje de adultos norteamericanos con diabetes que logra el objetivo de A1C < 7%, entre el 2003 y el 2010 relativamente constante y algo por encima del 50%. En el siguiente análisis del NHANES correspondiente al período 2007-2014, se reportó un ligero descenso del porcentaje de pacientes que lograron una A1C < 7% entre 2007 y 2014, de 52.2% a 50.9% respectivamente<sup>10</sup>. Luego de más de una década de progreso en el logro del objetivo glucémico entre los años 1999 y 2010, durante el período 2015-2018 del NHANES, el control glucémico y también el de la presión arterial empeoraron, observándose una

meseta en la proporción de adultos con DMT2 que logró la meta de control lipídico. De hecho, el porcentaje de participantes con diabetes con A1C <7% disminuyó de 57.4% a 50.5% entre el período 2007-2010 y el período 2015-2018. El porcentaje de participantes con al menos un fármaco para el tratamiento de la diabetes y la hipertensión arterial no sufrió modificaciones luego de 2010, y el porcentaje que utilizaba estatinas se mantuvo constante. Luego de 2010, la utilización de combinaciones de fármacos disminuyó en participantes del NHANES con hipertensión arterial no controlada y se mantuvo constante en aquellos con DMT2 no apropiadamente controlada, lo que orienta a inercia en el agregado de medicación de segunda línea y a la necesidad de mejorar el acceso a metformina para que el número de DMT2 tratados con al menos un fármaco continúe en ascenso<sup>11</sup>.

En el ensayo IDMPS (*International Diabetes Management Practice Study*), en base a una encuesta realizada por médicos especialistas o de atención primaria en Asia, África, Europa del Este y Latinoamérica, se incluyeron 9901 personas con DMT2, edad 54.4 ± 11.3 años, antigüedad de DMT2 8.4 ± 7.2 años; solo el 36.4% logró la meta A1C < 7%<sup>12</sup>. En el corte transversal 2006-2007 del estudio FRADYC I, realizado por médicos especializados en diabetes en Argentina; la frecuencia de logro de meta de A1C fue de 43.2%<sup>13</sup>. Mientras que en el corte 2010-2011 del estudio FRADYC II, fue de 56.8%<sup>14</sup>.

El porcentaje de personas con valores de A1C >9% fue 10%, resultados levemente mayores fueron informados en el estudio CANREDUCE-CMR (*Canadian Initiative to Reduce Cardio Metabolic Risk*), realizado por médicos de atención primaria, quienes incluyeron 1304 pacientes mayores de 40 años con una antigüedad de la DMT2 de 6 años y con A1C >9% en el 12%<sup>15</sup>; siendo en el estudio NHANES (2007-2010) de 12.7%<sup>16</sup>.

En esta población, encontramos que los más jóvenes tenían peor control glucémico, siendo la A1C media según el grupo etario: en menores de 50 años 7.4 ± 1.5%, entre 50 a 64 años de 7.2 ± 1.5% y en los mayores de 65 años de 6.8 ± 1.4%. Al igual que lo comunicado en el estudio NHANES (2007-2010), la prevalencia global de personas con diabetes (no se discriminó tipo de diabetes) que lograron una A1C < 7% fue mayor en los pacientes de más de 75 años que para los que tenían entre 20 y 49 años (p = 0.022)<sup>11</sup>. En los participantes del NHANES (2005-2010) con menos de 65 años al momento del diagnóstico de la DMT2 se encontró asociación significativa con mayores probabilidades de A1C > 9% (OR 3.22, IC del 95% 1.54-6.72), A1C > 8% (OR 2.72, IC 95% 1.43-5.16) y A1C > 7% (OR 1.92, IC del 95% 1.18-3.11), dado que al momento del diagnóstico tenían menos comorbilidades y complicaciones<sup>16</sup>.

En este estudio, el 68.4% fue adherente al tratamiento farmacológico, logrando el objetivo de A1C < 7% el 72.6% de los mismos versus el 27.4% en no adherentes.

También en Argentina, Linari MA y col, reportó una tasa de adherencia al tratamiento de 66%, similar al presente estudio<sup>17</sup>. Los peores puntajes para adherencia correspondieron para actividad física, para el automonitoreo glucémico y para la dieta; mientras que los mejores puntajes se observaron en abstención al tabaco, cuidado de los pies y toma de medicación<sup>17</sup>. Similares resultados en relación con la adherencia al tratamiento fueron hallados por Pladevall y col. en un estudio que incluyó a 677 personas con DMT2 e hipertensión arterial y dislipidemia, tratadas con al menos un antidiabético oral (metformina). La media de edad fue  $63.9 \pm 10.6$  años, la A1C media fue de  $8.0 \pm 1.4\%$ . La prevalencia de no adherencia a metformina fue 43% y la A1C media en no adherentes fue  $8.5 \pm 1.6\%$ , mientras que en aquellos adherentes la A1C fue  $8.0 \pm 1.2\%$ . Cada 10% de aumento en la no adherencia a metformina, se asoció con un incremento de 0.14% en la A1C ( $p < 0.0001$ )<sup>18</sup>.

La adhesión a agentes antidiabéticos orales presenta una variación de entre 36 a 93% en todos los estudios y la adherencia a la utilización de insulina es de aproximadamente un 63%<sup>19</sup>.

Los resultados informados sobre tasas de adherencia deben interpretarse con cautela, considerando que pueden incluir poblaciones diversas, diferentes métodos para el cálculo de la adherencia y diferentes duraciones de los estudios.

En el presente estudio, hubo correlación directa entre logro de meta glucémica, adherencia y tener una edad mayor de 65 años. Esta asociación positiva fue también publicada en una población de 218 384 personas con diabetes, en tratamiento con antidiabéticos orales en USA, con una edad media de 64.9 años, donde la adherencia terapéutica fue del 69.1%, y fue mayor en el grupo de mayor edad: 44.7% entre los 20-44 años, 66.9% entre 45-64 años y 74.5% en mayores de 65 años<sup>20</sup>.

Con relación al tratamiento de la DMT2, el 5.1% estaba sin tratamiento farmacológico, algo menor a los porcentajes comunicados en varios estudios, en NHANES (2007-2010) el 11%<sup>12</sup>, y en el GUIDANCE (*Guideline Adherence to Enhance Care Study*) el 10%. En GUIDANCE, participaron centros de atención primaria y especializados de ocho países europeos, se incluyeron 7597 sujetos, de edad media  $66.5 \pm 10.8$  años, antigüedad de DMT2 de  $8.8 \pm 7.1$  años y con una media de A1C de 7.1%, con un rango de 6.7% (Países Bajos) y 7.5% (Italia y Reino Unido)<sup>21</sup>.

Las personas tratadas con insulina tuvieron peor control glucémico que las no insulinizadas, probablemente como consecuencia del deterioro progresivo de la célula beta, propio de la historia natural de la enfermedad, tal como fuera demostrado en el estudio UKPDS<sup>22</sup> y también en el IDMPS<sup>12</sup>.

El fármaco más utilizado fue la metformina (88.4%) sola o combinada con insulina, seguida por la insulina (38.1%) como monoterapia en el 11.6%, y combinada

con otros fármacos en 88.4%. Le siguen en frecuencia los inhibidores de DPP-4 (34.1%), las sulfonilureas (17.9%), los inhibidores de SGLT-2 (11.5%), los agonistas del receptor de GLP-1 (3.3%), la pioglitazona (1.2%), y las meglitinidas (0.6%). Hay diferencias en la frecuencia de uso de medicamentos antidiabéticos de segunda línea entre este estudio y el estudio "Tendencias a largo plazo en la utilización de drogas antidiabéticas en personas con DMT2 en EE.UU., evidencias en el mundo real en pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico". En este estudio se seleccionaron pacientes de entre 18 y 80 años ( $n = 1\ 023\ 340$ ) de los registros médicos electrónicos centralizados de los EE.UU., y se encontró un aumento en la utilización de metformina de 60 a 77% entre 2005 y 2016 como agente de primera línea, y una disminución de las sulfonilureas, en un 20 a 8%. Si bien también se redujo la utilización de sulfonilureas como agentes de segunda línea (de 60 a 46%), continuaron siendo el agente preferencial de segunda elección (46%), a la vez que aumentó la utilización de insulina (de 7 a 17%) y de inhibidores de DPP-4 (iDDP-4) (de 0.4 a 21%). Los iDDP-4 se utilizaban en el 20% de los pacientes en 2016<sup>23</sup>.

El hecho de que los iDDP-4 sean utilizados con mayor frecuencia que las sulfonilureas luego de la metformina en este estudio, podría deberse a que la mayoría tiene seguro de salud privado (total: 81.7%, prepagas: 43.5% y obras sociales: 38.2%), y por lo tanto pueden acceder a este tipo de medicación más costosa y con clara evidencia de menor riesgo de hipoglucemia, factor determinante en la elección de un fármaco más aun tratándose de una población con predominio de adultos mayores que son tratados por especialistas; y a que se habían publicado en los años anteriores estudios de seguridad cardiovascular con los iDPP-4 en personas de este grupo etario, incluidos adultos frágiles, con bajo peso e insuficiencia renal<sup>24, 25</sup>. A su vez, cabe destacar que en 2018 en la República Argentina se incluyó en la reglamentación de la ley de cobertura de medicamentos para el tratamiento de la diabetes al 100%, a dos fármacos pertenecientes al grupo de los iDDP-4 (vildagliptina y sitagliptina); pudiendo esto impactar indirectamente en la mayor prescripción de medicamentos de este grupo en aquellos con obras sociales y medicina prepaga<sup>26</sup>.

En comparación con otros estudios, en el CANREDUCE-CMR la metformina era utilizada en 88%, como en la población de este estudio<sup>15</sup>, y en el GUIDANCE el 66.8% recibía tratamiento con metformina con variaciones entre el 78.8% en Francia y el 53.4% en Alemania, las sulfonilureas en el 33.4% (19.1% en Suiza y 46.5% en Francia) y la frecuencia de utilización de los iDPP-4 fue del 4.3% (1.2% en Italia y 10.5% en Francia)<sup>21</sup>.

El 38.1% de la muestra de este estudio estaba tratado con insulina. Este resultado es similar al encontrado en el estudio realizado en los sistemas públicos de salud de Brasil en 5750 personas con DMT2 atendidos por médicos

clínicos, con edad  $61 \pm 10$  años, duración de la diabetes  $11 \pm 8$  años, donde el 35% estaba tratado con insulina como monoterapia o combinada con medicamentos orales<sup>27</sup>; y mayor que en el GUIDANCE donde el 26% era tratado con insulino terapia<sup>21</sup>.

El 10% de los pacientes de este estudio tenían una A1C  $> 9\%$ , y este hecho podría reflejar el retraso en las conductas médicas (inercia clínica) para implementar cambios terapéuticos. Sin embargo, el porcentaje con mal control glucémico fue mayor en el corte transversal de nuestro grupo FRADYC II (2011), publicado en 2016; que fue de 39.1%. En el corte actual FRADYC III (2018), encontramos mayor frecuencia de utilización de insulina en los pacientes DMT2 en comparación con los resultados del FRADYC II (38.1% versus 28.4% respectivamente). Esta diferencia podría guardar relación con una menor inercia terapéutica para la intensificación de los tratamientos en el último corte de nuestro grupo<sup>13,14</sup>.

En el análisis multivariado encontramos que el peor control glucémico correlacionó con antigüedad de la diabetes, tratamiento con insulina y síntomas de depresión. Siendo factores protectores: la mayor edad, la adherencia a medicamentos, realizar actividad física regularmente ( $\geq 150$  minutos por semana), y tener cobertura con medicina prepaga. Las variables que correlacionan con el pobre control glucémico coinciden con algunas de las halladas en Brasil: mayor duración de la DMT2, pacientes más jóvenes, no blancos, más sedentarios, y los tratados con insulina<sup>27</sup>; y también con el estudio IDMPS cuyos predictores de buen control fueron: la ausencia de complicaciones, mayor edad, ser tratado por especialistas, tratamiento con menor cantidad de medicamentos, corta duración del tratamiento farmacológico, menor tiempo de diabetes, menor IMC, y autoajuste de la dosis de insulina<sup>12</sup>. En un estudio con 2970 DMT2 con mal control glucémico (A1C  $> 9\%$ ) de Hawaii, los factores asociados con mal control glucémico fueron, mayor tiempo de diagnóstico, menor de 35 años y tener indicados 15 o más medicamentos al día<sup>28</sup>.

Limitaciones del estudio: Los médicos involucrados fueron especialistas que decidieron voluntariamente participar en el estudio, con capacitación especializada en la gestión de la diabetes y sus complicaciones, motivados y probablemente con mayores herramientas para la toma de decisiones clínicas. El laboratorio no fue centralizado, se utilizaron los laboratorios de cada uno de los 28 centros intervinientes. El cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine es un método indirecto para evaluar adherencia farmacológica que tiene la ventaja de ser de fácil aplicación en la práctica clínica, aunque es menos seguro que los test directos, por ejemplo: medición del nivel de un fármaco, metabolitos o marcadores biológicos en sangre u orina.

Si bien un valor de A1C  $\leq 7\%$  es considerado óptimo en la mayoría de las personas con DMT2, los objetivos

son más laxos en los frágiles, con riesgo de hipoglucemia, deterioro cognitivo y/o limitaciones en las actividades de la vida diaria y las actividades instrumentales de la vida diaria. Más aún, el objetivo de control glucémico podría modificarse para un mismo paciente en el tiempo, según las condiciones clínicas coexistentes prevalentes, si bien las últimas guías recomiendan un punto de corte máximo de A1C  $\leq 8.5\%$  para personas con pobre estado de salud, condiciones clínicas en etapa de enfermedad terminal y corta expectativa de vida<sup>29</sup>. En este estudio, se tomó el objetivo general de A1C  $< 7\%$  para medir logro de objetivo glucémico y factores que se asocian con el control apropiado o inapropiado de la diabetes, con fines epidemiológicos<sup>30</sup>.

En conclusión, más de la mitad de la población con DMT2 atendida por médicos especializados en diabetes de Argentina (60.2%), logró el objetivo glucémico. Hubo adherencia a la toma de medicamentos en el 68.4% de los pacientes con DMT2, quienes lograron un significativo mejor control glucémico que los no adherentes. El fármaco más utilizado fue la metformina y el 38.1% utilizaba insulina combinada con otros medicamentos antidiabéticos, o como monoterapia. El peor control glucémico se asoció con tiempo de la DMT2, tratamiento con insulina y síntomas de depresión, mientras que las variables protectoras fueron: mayor edad, mayor adherencia terapéutica, contar con medicina prepaga y realizar actividad física regular.

Los más jóvenes tuvieron peor control glucémico y menor adherencia terapéutica, resaltando la necesidad de mejorar la adherencia e intensificar los tratamientos en este grupo etario.

Es necesario identificar a las personas no adherentes en forma objetiva, por métodos simples y fáciles de implementar en la laboriosa práctica cotidiana; y se debería focalizar la atención en los más jóvenes con DMT2, en quienes es prioritario intensificar el tratamiento hasta lograr la meta glucémica, con la introducción y el refuerzo periódico de hábitos de vida saludables mediante la implementación de educación terapéutica; y realizar los ajustes en el esquema de tratamiento en forma oportuna.

**Agradecimientos:** Al Grupo FRADYC III que participó en la recolección de datos, integrado por: Alejandra Alcaya, Cecilia Araya, Susana Apoloni, Bárbara Arinovich, Judith Bendahan, Fabiana Dávila, Claudia Dotti, Alicia García, Carolina Gómez Martín, Maite Gorrini, Cristina Grosso, Solange Housay, Helga Kohl, María Amelia Linari, Eva López González, Angela Luongo, Liliana Lozano, María Elena Marcovechio, Marina Margossian, Sandra Maserati, Silvana Milrad, Noemí Passarín, Paula Pinto Jez, María Cecilia Preiti, María Rosa Quintieri, María Lidia Ruíz Morosini, Melina Sabán, María Cristina Varela, Beatriz Villarroel Parra, Diego Wappner.

A la Dra. Marina Khoury, por el análisis estadístico de datos recolectados.

Al Comité de hipertensión arterial y factores de riesgo de diabetes y cardiovasculares de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) por financiar los honorarios de análisis estadístico y los costos de publicación del artículo.

**Conflicto de intereses:** La Dra. Solange Houssay ha recibido honorarios por disertaciones de los laboratorios: Novo Nordisk Pharma, Servier, y Casasco, y ha sido becada con inscripciones a congresos internacionales por los laboratorios Elli Lilly, Servier, Novo Nordisk Pharma y Roemmers, en los últimos tres años. La Dra. Eva López González ha recibido honorarios por disertaciones del laboratorio Sanofi, en los últimos tres años. La Dra. Silvana Milrad ha recibido honorarios por disertaciones del laboratorio Servier. La Dra. Angela María Luongo: Ninguno para declarar. La Dra. María Amelia Linari: Ninguno para declarar.

## Bibliografía

- 3ª. Encuesta nacional de factores de riesgo. En: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf), consultado febrero 2022.
- 4ª. Encuesta nacional de factores de riesgo. En: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf), consultado febrero 2022.
- Gaede P, Vedel P, Laersen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93
- Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. Geneva, World Health Organization. 2003. En: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992>, consultado marzo 2022
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008; 40 Suppl 8: 413-7.
- OMS-5. Índice de Bienestar (versión 1998). En: [https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5\\_Spanish.pdf](https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_Spanish.pdf); consultado marzo 2022.
- Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, Blood Pressure and LDL goals in people with Diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013; 36: 2271-9.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in US. *Diabetes Care* 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; 368 Suppl 17:1613-24.
- Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US remains unchanged through 2014. *Diabetes Ther* 2014; 8:863-73.
- Fang M, Wang D, Coresh J and Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021; 384: 2219-28.
- Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted Determinants for achieving Glycemic Control. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: 227-333.
- Luongo AM, López González E, García AB, et al. Evaluación del tratamiento de la Diabetes Tipo 2 realizado por especialistas en Argentina. *Rev ALAD* 2011; 19:78-87.
- Luongo AM, Milrad S, Ruiz ML, et al. En nombre de los grupos FRADYC I y FRADYC II. Tratamiento y adherencia en Diabetes Mellitus Tipo 2. ¿Cuántos logran el objetivo glucémico en Argentina? *Rev ALAD* 2016; 6: 111-20.
- Teoh H, Despres JP, Dufour R, et al. A comparison of the assessment and management of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes mellitus in Canadian primary care. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 1093-100.
- Berkowitz SA, Meigs JB, Wexler DJ, et al. Age at type 2 diabetes onset and glycemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010. *Diabetologia* 2013; 56:2593-600.
- Linari MA, Álvaro O, Argerich MI, et al. Estudio multicéntrico: escala de adherencia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y su asociación con antecedentes personales aplicada en ocho regiones geográficas diferentes de la República Argentina. *Rev Arg de Med* 2018; 6 Suppl 4: 208-12.
- Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al. Clinical Outcomes and Adherence to Medications Measured by Claims Data in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2800-5.
- Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218-24.
- Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings from a large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl 4: 604-9.
- Stone MA, Charpentier G, Dogger K, et al. Quality of Care of People with Type 2 Diabetes in Eight European Countries. Findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (Guidance) Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 2628-38
- Turner RC, Cull CA, Stratton IM, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the US: Real-world evidence in patients newly diagnosed with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 69-78.
- Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl 4:696-705.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. TECOS Study Group. *N Engl J Med* 2015; 16,373 (Suppl 3): 232-42.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Argentina. Secretaría de Gobierno de Salud. Resolución 423/2018. Actualización de las normas de provisión de medicamentos e insumos para las personas con diabetes. En: <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-423-2018-316347>, consultado marzo 2022.
- Viana LV, Leitao CB, Kramer CK, et al. Poor glycemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003336B.
- Juarez DT, Sentell T, Tokumaru S, et al. Factors Associated with poor glycemic control or wide glycemic variability among diabetes patients in Hawaii, 2006-2009. *Prev Chronic Dis* 2012; 9:120065. doi:10.5888/pcd9.120065.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 1,104 Suppl 5:1520-74.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019. En: [https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2\\_2019.pdf](https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf), consultado enero 2022.