

ORIGINAL

Evolución clínica a 5 años desde el inicio de la insulino-terapia en pacientes con diabetes tipo 2 en España: resultados del estudio EDIN



Angel Rodríguez^{a,*}, Santiago Tofe^b y Jesus Reviriego^a

^a Lilly Spain, Alcobendas, Madrid, España

^b Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

Recibido el 9 de octubre de 2013; aceptado el 3 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 28 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Inicio de la
insulino-terapia;
España;
Observacional

Resumen

Objetivos: El objetivo principal fue valorar el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 y un nivel de HbA_{1c} ≤ 6,5% desde el inicio de la insulino-terapia y hasta 5 años después en el marco ambulatorio en España.

Materiales y métodos: Se trató de un estudio multicéntrico, observacional y naturalista en el que los datos clínicos se recopilaron de forma retrospectiva. Los investigadores participantes en este estudio eran endocrinólogos o médicos internistas de toda España. En el transcurso de la atención médica habitual los pacientes iniciaron un tratamiento con insulina que continuó durante un periodo mínimo de 5 años.

Resultados: Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas de 405 pacientes. En la muestra final para el análisis se incluyeron las historias clínicas de 346 pacientes. Al inicio del estudio (comienzo de la insulino-terapia) el 51,2% de los pacientes eran mujeres, con una media (DE) de edad de 64,6 (9,0) años; un índice de masa corporal de 29,8 (4,5) kg/m²; un tiempo transcurrido desde el diagnóstico de 8,8 (6,8) años; un nivel de HbA_{1c} del 9,4% (1,5); un nivel de glucemia en ayunas de 223,7 (55,9) mg/dl y una media de glucemia a las 2 h postingesta de 293,6 (71,0) mg/dl. Al inicio de la insulino-terapia < 1% de los pacientes tenían una HbA_{1c} ≤ 6,5%. A los 5 años el 10,3% de los pacientes alcanzó el objetivo de HbA_{1c} ≤ 6,5% (media: 7,72%). Todos los parámetros glucémicos revisados (HbA_{1c}, glucemia en ayunas y glucemia a las 2 h postingesta) mejoraron a los 5 años en comparación con los mismos valores al inicio de la insulino-terapia.

Conclusiones: En este estudio naturalista los parámetros glucémicos mejoraron a lo largo del tiempo en este grupo de pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, el control glucémico excedió los valores objetivo recomendados por las sociedades científicas. Por tanto, estos resultados indican que existe todavía un margen de mejora en la atención ambulatoria de estos pacientes en España.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguez_angel@lilly.com (A. Rodríguez).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Insulin therapy
initiation;
Spain;
Observational

Clinical course after five years of insulin therapy in patients with type 2 diabetes in Spain: Results of the EDIN study**Abstract**

Objectives: The primary study objective was to assess the proportion of patients with type 2 diabetes and an HbA_{1c} value $\leq 6.5\%$ from the start of insulin therapy to five years later in the outpatient setting in Spain.

Material and methods: This was an observational, multicenter, naturalistic study with retrospective collection of clinical data. Investigators were endocrinologists or internal medicine specialists from all over Spain. During standard clinical care, patients started insulin therapy, which was continued for at least 5 years.

Results: The clinical records of 405 patients were reviewed. The final analysis set included records from 346 patients. At baseline (start of insulin therapy), 51.2% of patients were female; mean (SD) age was 64.6 (9.0) years; body mass index, 29.8 (4-5) kg/m²; time since diagnosis, 8.8 (6.8) years; HbA_{1c}, 9.4% (1.5); fasting glucose, 223.7 (55.9) mg/dL; and mean 2-hour postprandial glucose, 293.6 (71.0) mg/dL. When insulin therapy was started, <1.0% of patients had an HbA_{1c} value $\leq 6.5\%$. At 5 years, 10.3% of patients achieved the HbA_{1c} goal of $\leq 6.5\%$ (mean, 7.72%). All glucose parameters (HbA_{1c}, fasting glucose, and 2-hour postprandial glucose) improved at 5 years as compared to values at the start of insulin therapy.

Conclusions: Glucose parameters improved over time in patients with type 2 diabetes in this naturalistic study. However, blood glucose control exceeded the internationally recommended target values. These results therefore suggest that there is still some margin for improvement in outpatient care in Spain.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2, un tratamiento precoz y eficaz es un factor crítico para la prevención o retraso de las complicaciones relacionadas con la misma. Con este fin organizaciones como la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *American Diabetes Association* (ADA) propusieron unas directrices para la atención médica de pacientes con diabetes tipo 2 que han sido aceptadas por la comunidad internacional. Estas directrices incluyen la administración precoz de los tratamientos, los parámetros de objetivos glucémicos y un seguimiento frecuente^{1,2}. Sin embargo, en situaciones reales la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 no alcanzan los parámetros glucémicos recomendados³, y existe la necesidad de una mayor adherencia global a las directrices establecidas⁴.

Coincidiendo con la actual pandemia de diabetes, la población de pacientes con diabetes tipo 2 está creciendo en España⁵⁻⁷. Estudios observacionales previos demostraron que el control glucémico de los pacientes en España era en gran medida subóptimo, con un porcentaje limitado de pacientes que alcanzaban los objetivos glucémicos recomendados, tanto en pacientes que no recibían insulina⁴ como en el global de pacientes⁸. Las pruebas también indican un aumento de las comorbilidades asociadas con el aumento de la hiperglucemia entre los pacientes españoles⁹. Para abordar estas inquietudes es fundamental reconocer los modelos terapéuticos actuales e identificar las barreras que impiden una mejor atención del paciente, así como continuar evaluando los recursos globales para garantizar unos resultados sostenibles.

Con objeto de conocer las prácticas terapéuticas en condiciones reales se llevó a cabo el estudio observacional INSTIGATE, con un diseño prospectivo^{10,11}. Este estudio se diseñó para valorar los costes directos, el uso de recursos sanitarios y el control metabólico asociados con la insulino terapia en pacientes con diabetes tipo 2 de 5 países europeos. Se evaluó a los pacientes que iniciaban una terapia insulínica como parte de su cuidado habitual, y la atención médica fue la habitual de los respectivos países. Durante la observación los parámetros glucémicos promedio superaron los niveles recomendados internacionalmente, incluidos los de la muestra española, contribuyendo así a los riesgos relacionados con la diabetes.

Entre los 5 países participantes en el estudio INSTIGATE, la muestra española experimentó un nivel glucémico promedio elevado y sostenido desde el inicio de la insulino terapia y durante todo el periodo de observación^{10,11}. Con objeto de evaluar el cuidado de la diabetes, y definir mejor la práctica clínica relacionada con la insulino terapia en una amplia población de pacientes españoles, se inició el estudio observacional EDIN. En este estudio se valoró el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento ambulatorio desde el inicio de la terapia insulínica. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la proporción de pacientes con diabetes tipo 2 con HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ desde el comienzo del tratamiento con insulina hasta 5 años después en el marco de la atención ambulatoria en España. Por tanto, en comparación con el estudio INSTIGATE, el estudio EDIN estuvo más centrado en la adherencia a los objetivos glucémicos aceptados internacionalmente en una amplia población de pacientes de toda España. Al igual que el estudio INSTIGATE, en este estudio también se describieron las características de los

pacientes y el uso de recursos asociados con la insulino-terapia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se trató de un estudio multicéntrico, observacional y naturalista en el que los datos clínicos se recopilaron de manera retrospectiva. Los investigadores participantes en este estudio fueron endocrinólogos o médicos internistas de toda España que atendían habitualmente a pacientes con diabetes en sus consultas externas. Los investigadores obtuvieron datos de pacientes que estaban recibiendo insulino-terapia y que tuvieran datos disponibles durante al menos 5 años desde el inicio de dicha terapia. El estudio finalizó con una visita transversal del paciente.

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki. Asimismo, se cumplieron los requisitos locales relacionados con la revisión ética del estudio y las notificaciones reglamentarias del mismo. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito de conformidad con la legislación local, incluida la Ley de Protección de Datos Personales (LOPD).

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron tener diabetes tipo 2 conforme a la definición de la ADA¹², tener una edad mínima de 30 años, haber iniciado tratamiento con insulina a nivel ambulatorio entre los años 2000 y 2001 y tener un tiempo mínimo de permanencia con el tratamiento de 5 años. Los criterios de exclusión fueron tener diabetes tipo 1, estar embarazada o ser una mujer con diabetes gestacional.

Evaluaciones

Se recogieron las siguientes mediciones clínicas al inicio de la insulinización y en cada año posterior: medidas antropométricas (peso, estatura y perímetro de cintura), control glucémico (HbA_{1c} y glucosa en ayunas), insulino-terapia, factores de riesgo cardiovascular (consumo de tabaco, sobrepeso u obesidad, hipertensión y dislipidemia diagnosticadas), enfermedades concurrentes, complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas) y complicaciones macrovasculares (arteriopatía coronaria, cerebral o periférica). Se definió el cambio de la insulino-terapia como uno o más de los siguientes acontecimientos: la adición de un medicamento hipoglucemiante, un aumento o reducción del número de inyecciones diarias de insulina, la interrupción de cualquier tipo de insulina o la sustitución de insulina humana por un análogo de la insulina o de un análogo de la insulina por la insulina humana.

Se recopiló información relacionada con el uso de recursos sanitarios relacionados con la diabetes tipo 2. Los recursos sanitarios incluyeron el uso de tiras reactivas y monitorización domiciliar de la glucemia, visitas a la unidad de día, visitas a la consulta de atención primaria,

visitas/derivación al especialista (endocrino, diabetólogo, oftalmólogo, nutricionista, podólogo u otros), visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y la atención recibida relacionada (análisis bioquímicos, oftalmoscopia, pruebas de radiodiagnóstico u otros).

Debido a la naturaleza y diseño del estudio no se recogieron los acontecimientos adversos.

Análisis estadísticos

El objetivo principal de este estudio fue estimar la proporción de pacientes con diabetes tipo 2 que estaban en el objetivo de control glucémico (HbA_{1c} ≤ 6,5%)¹³ en cada año de insulinización hasta la visita transversal después de aproximadamente 5 años en el marco ambulatorio en España. Se estimó un tamaño de muestra de 675 pacientes para este estudio. Asumiendo que el 80% de los pacientes sería evaluable, los 540 pacientes resultantes proporcionarían un intervalo de confianza del 95% para determinar la proporción de pacientes con un nivel de HbA_{1c} ≤ 6,5% con una amplitud máxima del intervalo del 4,1%.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando la versión 8.2 del Statistical Analysis Software (SASTM Institute, Carolina del Norte, EE. UU.). Los análisis que se comunican en este trabajo son principalmente de tipo descriptivo. Las variables continuas se presentan mediante la media, desviación estándar (DE), mediana, máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentan usando las frecuencias absolutas y relativas, y los intervalos de confianza al 95%. Se describió y calculó el tiempo hasta la primera modificación de la insulino-terapia usando el método de Kaplan-Meier.

Dado que este era un estudio retrospectivo y las mediciones de HbA_{1c} no siempre se llevaron a cabo en cada punto temporal anual, se estableció un margen de ± 8 semanas para cada evaluación anual. Si la evaluación de los pacientes no se realizaba en ese margen, el valor de la evaluación anual de ese año se consideraba perdido. No se estableció ningún tratamiento especial para los datos perdidos. Para el cálculo de los porcentajes se incluyó en el denominador a los pacientes con valores perdidos.

Resultados

Historias de los pacientes y características al inicio de la insulino-terapia

Se revisaron las historias clínicas de 405 pacientes. Se excluyeron las historias de 28 pacientes debido al incumplimiento de los criterios de inclusión (n=16), a la ausencia de la firma del investigador en el cuaderno de recogida de datos (n=11) y al consentimiento informado (n=1), obteniéndose 377 historias validadas. De estas se excluyeron 31 debido a la ausencia en la historia clínica del valor de HbA_{1c} al inicio de la insulino-terapia. Por tanto, en la población final para el análisis se incluyeron 346 historias clínicas.

Al inicio de la insulino-terapia el 97,7% de los pacientes incluidos en el análisis eran caucásicos, siendo un 48,8% varones y un 51,2% mujeres (tabla 1). El 56% de los pacientes vivía en entornos urbanos, el 66,2% tenía una educación primaria o secundaria, el 43,4% estaba jubilado y el 59,5% nunca había consumido tabaco. El 57,2%

Tabla 1 Datos demográficos y características de los pacientes al inicio de la insulino terapia

Características	N = 346
Sexo, n (%)	
Mujer	177 (51,2)
Varón	169 (48,8)
Edad, años, media ± DE	64,6 ± 9,0
Raza, n (%)	
Caucásico	338 (97,7)
Hispano	7 (2,0)
Datos perdidos	1 (0,3)
Antecedentes familiares de diabetes tipo 2, n (%)	227 (65,6)
Tiempo desde el diagnóstico, años, media ± DE	8,8 ± 6,8
Peso corporal, kg, media ± DE	79,1 ± 13,1
HbA_{1c}, %, media ± DE	9,4 ± 1,5
HbA_{1c} >6.5%, n (%)	345 (99,7)
Índice de masa corporal, kg/m², media ± DE	29,8 ± 4,5
Glucemia en ayunas, mg/dl, media ± DE^a	223,7 ± 55,9
Glucemia en ayunas > 110 mg/dl, n (%)^a	331 (95,7)
Glucemia a las 2 h postingesta mg/dl, media ± DE^b	293,6 ± 71,0
Glucemia a las 2 h postingesta > 135 mg/dl, n (%)^b	80 (23,1)
Presión arterial, mm Hg, media ± DE	
Sistólica	139,3 ± 17,7
Diastólica	80,8 ± 10,9
Lípidos en sangre, mg/dl, media ± DE	
Colesterol total	220,3 ± 39,3
Colesterol de alta densidad	45,6 ± 11,7
Colesterol de baja densidad	138,9 ± 35,0
Triglicéridos	197,4 ± 148,8
Hábitat, n (%)	
Urbano	195 (56,4)
Semi-rural	86 (24,9)
Rural	65 (18,8)
Educación, n (%)	
Sin estudios	88 (25,4)
Educación primaria o secundaria	229 (66,2)
Universitaria	29 (8,4)
Situación laboral, n (%)	
Jubilado	150 (43,4)
Ama de casa	107 (30,9)
Trabajo activo	71 (20,5)
Desempleado o incapacitado para trabajar	18 (5,2)
Consumo de tabaco, n (%)^c	
Nunca	206 (59,5)
Ex-fumador	69 (19,9)
Fumador activo	67 (19,4)

Tabla 1 (continuación)

Características	N = 346
Enfermedad concurrente	198 (57,2 ^d)
Endocrina o metabólica	95 (48,0 ^d)
Respiratoria	38 (19,2 ^d)
Músculo-esquelética	37 (18,7 ^d)
Psiquiátrica	33 (16,7 ^d)
Intestinal o hepática	25 (12,6 ^d)
Neoplásica	13 (6,6 ^d)
Infeciosa	4 (2,0 ^d)
Otras	46 (23,2)
Complicaciones microvasculares, n (%)	110 (31,8)
Retinopatía diabética	84 (76,4 ^e)
Nefropatía diabética	45 (40,9 ^e)
Neuropatía diabética	35 (31,8 ^e)
Edema macular diabético	13 (11,8 ^e)
Complicaciones macrovasculares, n (%)	60 (17,3)
Arteriopatía coronaria	34 (56,7 ^f)
Arteriopatía periférica	25 (41,7 ^f)
Arteriopatía cerebral	11 (18,3 ^f)
Tratamiento con agentes orales,	333 (96,2)
n (%)	

DE: desviación estándar.

^a N = 331 con glucemia en ayunas > 110 mg/dl, 15 pacientes sin determinar.^b N = 80 con glucemia a las 2 h postingesta > 135 mg/dl, 266 pacientes sin determinar.^c Cuatro pacientes (1,2%) sin determinar.^d Porcentaje de pacientes (n = 198) con enfermedades concurrentes.^e Porcentaje de pacientes (n = 110) con complicaciones microvasculares.^f Porcentaje de pacientes (n = 60) con complicaciones macrovasculares.

de los pacientes presentaba enfermedades concurrentes, siendo las más comunes las metabólicas o endocrinas, tales como alteraciones lipídicas o enfermedades del tiroides (el 48,0% de aquellos con enfermedades concurrentes). Un 31,8% presentaban complicaciones microvasculares y un 17,3% complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares consistieron en retinopatía diabética, pero también nefropatía, neuropatía y edema macular diabéticos. La principal complicación macrovascular fue la arteriopatía coronaria. La media (DE) del IMC (29,8 [4,5] kg/m²) y el nivel medio del colesterol total (220,3 [39,3] mg/dl) reflejaron una población con sobrepeso y dislipidemia.

Dos tercios de los pacientes notificaron antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Los pacientes presentaban un control subóptimo de la glucemia (media [DE] de HbA_{1c}, glucemia en ayunas y a las 2 h postingesta: 9,4% [1,5%], 223,7 [55,9] mg/dl y 293,6 [71,0] mg/dl, respectivamente) y no alcanzaron las recomendaciones internacionales de control glucémico al inicio de la insulino terapia (el 100% de los pacientes con HbA_{1c} > 6,5%, un 95,7% con glucemia en ayunas > 110 mg/dl y un 23,1% con glucemia a las 2 h postingesta > 135 mg/dl). Al inicio de la insulino terapia el 96,2% de los

pacientes estaban recibiendo medicamentos hipoglucemiantes.

Hemoglobina glucosilada

A los 5 años el 10,3% de los pacientes (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,2 a 14,3; $n = 32$) alcanzaron un nivel de $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (fig. 1 A). Los porcentajes de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico tras uno, 2, 3 y 4 años fueron: 7,8% (5,2 a 11,2), 8,5% (5,7 a 12,2), 10,8% (7,6 a 14,8) y 10,9% (7,6 a 14,9), respectivamente.

Al inicio de la insulinoterapia la media (desviación estándar [DE]) del nivel de HbA_{1c} era del 9,4% (1,5) (fig. 1 B). Después del primer año la media del nivel de HbA_{1c} era del 7,9% (1,1) y a los 5 años la media del nivel de HbA_{1c} era del 7,7% (1,2).

Evolución de los tratamientos insulínicos

Al inicio de la insulinoterapia las insulinas más prescritas fueron insulina basal humana (insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) ($n = 170$, 49,1%), insulina humana premezclada ($n = 101$, 29,2%) y un análogo de insulina premezclada ($n = 39$, 11,3%). A los 5 años 98 pacientes (28,3%) recibían tratamiento con un análogo de la insulina premezclada, mientras que solo 44 pacientes (12,7%) recibían tratamiento con insulina basal humana y 68 pacientes (19,7%) con insulina humana premezclada.

Los cambios en los tratamientos insulínicos eran frecuentes. En un periodo de 5 años 42 pacientes (12,1%) no cambiaron de régimen de insulina, 105 pacientes (30,4%) lo cambiaron una sola vez, 90 pacientes (26%) cambiaron 2 veces, 54 pacientes (15,6%) 3 veces y 55 pacientes (15,9%) cambiaron 4 o más veces. La media (DE) de veces que cada paciente cambió el tratamiento insulínico fue de 2,0 (1,5). Estos resultados incluyen los datos de algunos pacientes a los que se les hizo un seguimiento de más de 5 años.

Desde el inicio de la insulinoterapia la mediana del tiempo hasta el primer cambio en la terapia insulínica fue de 25,6 meses ($n = 304$) y la mediana del tiempo hasta el segundo cambio fue de 45,5 meses ($n = 119$).

Glucemia en ayunas y a las 2 h postingesta

Al inicio de la insulinoterapia los valores medios de la glucemia en ayunas y a las 2 h postingesta estuvieron por encima de los objetivos de control recomendados de ≤ 110 mg/dl y ≤ 135 mg/dl, respectivamente (fig. 1 A)¹³. A los 5 años 51 pacientes (16,5%) alcanzaron el objetivo de glucemia en ayunas de ≤ 110 mg/dl y 11 pacientes (3,6%) alcanzaron el objetivo de glucemia a las 2 h postingesta de ≤ 135 mg/dl.

Al inicio de la insulinoterapia la media (DE) de los niveles de glucemia en ayunas y a las 2 h postingesta fue 223,7 (55,9) mg/dl y 293,6 (71,0) mg/dl, respectivamente (fig. 1 C). Después de un año el valor medio de la glucemia en ayunas era 166,7 (41,0) mg/dl, y de la glucemia a las 2 h postingesta era 225,0 (65,4) mg/dl. A los 5 años el nivel medio de la glucemia en ayunas era 153 (47,5) mg/dl, y de la glucemia a las 2 h postingesta 189,1 (47,2) mg/dl.

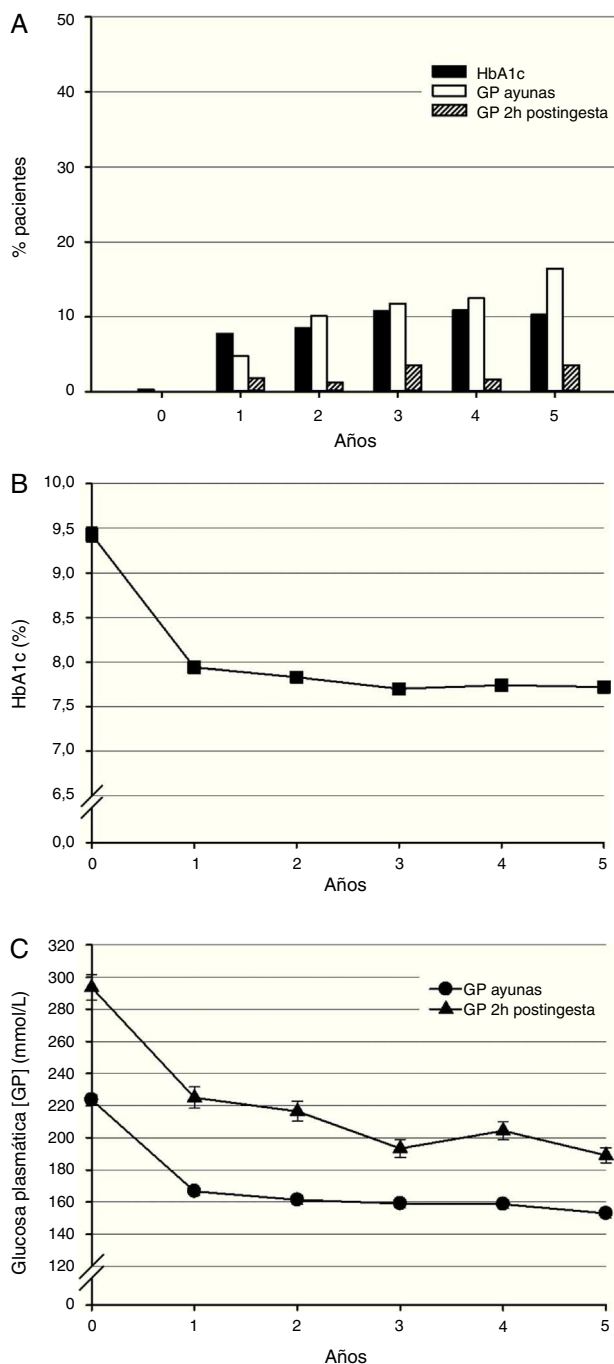


Figura 1 Control glucémico durante 5 años de insulinoterapia.

A. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los valores objetivo de control glucémico ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) (barras negras), glucemia en ayunas (≤ 110 mg/dl) (barras blancas) y glucemia a las 2 h postingesta (≤ 135 mg/dl) (barras con líneas) ($n = 346$ y 310 al inicio de la insulinoterapia y a los 5 años por cada objetivo).

B. Niveles de HbA_{1c} ($n = 346$ y 307 al inicio de la insulinoterapia y a los 5 años).

C. Valores de glucemia en ayunas (círculos) ($n = 331$ y 298) y a las 2 h postingesta (triángulos) ($n = 80$ y 104). Se muestra la media y el error estándar (EE).

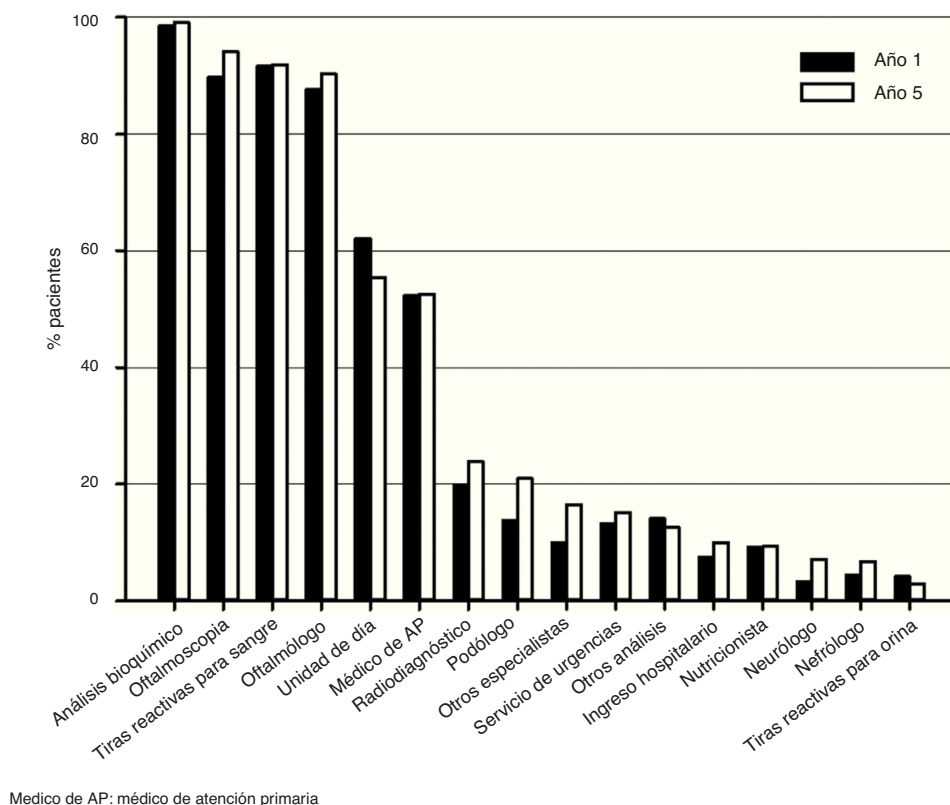


Figura 2 Recursos directos utilizados durante la atención a la diabetes en el primer (barras negras) y quinto año (barras blancas) después de la insulinización (n = 334 y 310, respectivamente). Médico de AP: médico de atención primaria.

Complicaciones de la diabetes

Al inicio de la insulinoterapia 110 pacientes (31,8%) presentaban complicaciones microvasculares y 60 pacientes (17,3%) complicaciones macrovasculares. Después de transcurridos al menos 5 años, de los 110 pacientes con complicaciones microvasculares el 62,1% presentaba retinopatía diabética, el 59,8% nefropatía diabética, el 19,5% neuropatía diabética y el 14,9% edema macular diabético. Por su parte, de los 60 pacientes con complicaciones macrovasculares el 53,7% tenía arteriopatía coronaria, el 41,5% arteriopatía periférica y el 14,6% arteriopatía cerebral.

Recursos

Los recursos sanitarios utilizados con más frecuencia fueron los análisis bioquímicos de la sangre, la oftalmoscopia, las tiras reactivas y las visitas al oftalmólogo, seguidas de las visitas a las unidades de día y al médico de atención primaria (fig. 2).

Discusión

Este estudio observacional y retrospectivo evaluó la calidad del control glucémico a partir del inicio de la insulinoterapia en la práctica clínica en España, además de describir el perfil del paciente e identificar el uso de los recursos sanitarios

de los pacientes tratados con insulina a nivel ambulatorio. En el momento del diseño de este estudio nuestra referencia para el control glucémico fue el *European Diabetes Policy Group*, que recomendaba un nivel de HbA_{1c} de $\leq 6,5\%$ ¹³. Desde entonces se ha aceptado que el objetivo de HbA_{1c} sea $< 7,0\%$, con la recomendación de determinar los objetivos terapéuticos individuales en función de las características y comorbilidades específicas de cada paciente¹. Encontramos que 5 años tras el inicio de la insulinoterapia mejoró el control glucémico global, con un nivel medio de HbA_{1c} de 9,4% al inicio de la insulina y 7,7 a los 5 años. Sin embargo, solo un número limitado de pacientes alcanzó un nivel de HbA_{1c} $\leq 6,5\%$. El nivel de glucemia era elevado al inicio de la insulinización y siguió siendo alto durante todo el estudio. Inicialmente se prescribió insulina basal aproximadamente a la mitad de los pacientes y fueron necesarios varios cambios en el régimen de insulina durante el periodo de observación.

El DCCT y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostraron que la hiperglucemia está asociada con complicaciones micro y macrovasculares^{14,15}. Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes la IDF, la ADA y la EASD proporcionaron directrices para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La IDF recomienda que los pacientes mantengan unos niveles de HbA_{1c} inferiores al 6,5%¹⁶, y el consenso de la ADA y la EASD recomienda un nivel inferior al 7,0%¹. Sin embargo, en la práctica clínica real la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 no alcanzan los objetivos recomendados³.

Nuestros datos muestran que la insulino-terapia no se inició hasta que la hiperglucemia estuvo notablemente elevada. En el momento del inicio los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial sistólica media de 139,3 mm Hg y colesterol total medio de 220,3 mg/dl) y las complicaciones vasculares (microvasculares 31,8% de los pacientes y macrovasculares 17,3%) eran notables, lo que indica que los pacientes tuvieron anomalías metabólicas durante un amplio periodo de tiempo. Al inicio de la insulino-terapia, después de una duración media de casi 10 años desde el diagnóstico, el nivel medio de HbA_{1c} era del 9,4%. Estos datos coinciden con los del estudio prospectivo y observacional INSTIGATE, que evaluaba la atención habitual de pacientes con diabetes tipo 2 en 5 países europeos¹¹. Los pacientes de este estudio EDIN, al igual que los del estudio INSTIGATE, iniciaron la insulino-terapia como parte de su atención habitual, y el cuidado médico fue el habitual de los distintos países. Sin embargo, este estudio se ha llevado a cabo para valorar mejor la atención a la diabetes en toda España. La totalidad de la población del estudio EDIN, así como la población española del estudio INSTIGATE^{10,11}, experimentó una glucemia promedio elevada y sostenida al inicio de la insulino-terapia y durante las observaciones. En la población española del estudio INSTIGATE (n=224) los pacientes iniciaron un tratamiento insulínico aproximadamente 10 años después del diagnóstico, y tenían un nivel medio de HbA_{1c} del 9,2%^{11,17}. En conjunto, el nivel medio de HbA_{1c} en el momento del inicio de la insulino-terapia en el estudio INSTIGATE era del 9,6%¹¹.

El hecho de que el nivel de HbA_{1c} estuviera muy por encima de los niveles recomendados al inicio de la insulino-terapia indica una realidad que coincide con datos previamente publicados en el cuidado de la diabetes. En un estudio observacional llevado a cabo en España no se inició tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) hasta que el nivel medio de HbA_{1c} excedió el 8%, y no se realizó la intensificación de ADO hasta 2 años después, en vez de los 3 meses idealmente recomendados¹⁸. En estudios realizados en el Reino Unido el inicio de la insulino-terapia se retrasó una media de casi 5 años tras perder el control glucémico, incluso cuando había complicaciones relacionadas con la diabetes¹⁹, y un promedio de más de 11 años tras la primera prescripción de un tratamiento oral²⁰. Los motivos para el retraso del inicio de la insulino-terapia son variados y no siempre están bien definidos. Pueden incluir resistencia tanto de los pacientes como de los médicos, o deberse también al paradigma terapéutico de administrar tratamiento hipoglucemiante oral antes de la insulino-terapia²¹. A pesar de los motivos del retraso de la insulino-terapia en este y otros estudios, estos resultados señalan la oportunidad de mejorar el cuidado de la diabetes.

Nuestros resultados muestran que, tras el inicio de la insulino-terapia, el valor promedio de la glucemia permaneció durante todo el estudio bastante por encima del recomendado por las directrices internacionales. Los niveles de HbA_{1c} eran elevados cuando se realizaron cambios en la insulino-terapia, tales como intensificación de la dosis. Después de un mínimo de 5 años en tratamiento con insulina el nivel medio de HbA_{1c} era del 7,7%, y solo el 10,3% de los pacientes alcanzó un nivel de HbA_{1c} ≤ 6,5%. Estos datos coinciden con los de estudios previos realizados en España, en los que aproximadamente el 20% de los pacientes con

diabetes tipo 2 tuvieron un nivel de HbA_{1c} ≤ 6,5%⁸, y aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 insulinizados tuvieron un nivel de HbA_{1c} ≤ 7,0%²². El estudio *Cost of Diabetes in Europe-Type II (CODE-2)* evaluó el control glucémico de los pacientes en España, así como en otros 7 países europeos²³. En este estudio menos del 40% de los pacientes en España, y aproximadamente un 30% del total de pacientes, alcanzaron un nivel de HbA_{1c} < 6,5%²³. Por tanto, estos datos destacan la necesidad existente de cumplir de forma más estricta con las recomendaciones ampliamente aceptadas para reducir al mínimo los riesgos relacionados con la diabetes, causados por la hiperglucemia sostenida²⁴.

Este estudio tiene limitaciones y fortalezas. Entre las limitaciones se encuentra un tamaño de muestra pequeño que puede haber introducido algún sesgo. El número de pacientes fue inferior al tamaño de la muestra previsto debido a un ritmo de inclusión más lento del esperado, y a la imposibilidad de ampliar el tiempo del estudio. Como consecuencia, el tamaño de la muestra reducido afectó a la precisión de los resultados. Sin embargo, el estudio contó con la suficiente potencia estadística como para extraer conclusiones de los resultados de este diseño observacional. Durante la mayoría del periodo de tiempo evaluado (2000-2007) no estaban disponibles los análogos de acción prolongada (glargina y detemir). Por tanto, no podemos extrapolar estas observaciones al tratamiento habitual existente en la actualidad. Durante parte del periodo de tiempo evaluado fueron los especialistas más que los médicos de atención primaria los principales prescriptores de la primera insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Asimismo, podría haberse dado una variabilidad con respecto a la disponibilidad de datos sobre las complicaciones en las historias clínicas de los pacientes. Entre las fortalezas de este estudio está el diseño para valorar en condiciones naturalistas la atención del paciente al inicio de la insulino-terapia y los resultados posteriores, tanto del paciente como de la enfermedad. Como quiera que los estudios aleatorizados y controlados pueden proporcionar un marco terapéutico artificial para los pacientes, este estudio proporciona una perspectiva del tratamiento real en España.

En conclusión, en este estudio naturalista las medidas de glucemia mejoraron después de un mínimo de 5 años en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulino-terapia. Sin embargo, el control glucémico medio sobrepasó los valores objetivo recomendados por la comunidad internacional. Estos resultados indican un margen de mejora de la atención ambulatoria en España, así como la necesidad de tener en cuenta las características de los pacientes cuando se establezcan los objetivos terapéuticos individuales.

Conflicto de intereses

Intereses económicos de A.R. y J.R.: empleados de *Eli Lilly and Company*. S.T. Sin conflicto de intereses notificado con respecto a este artículo.

Agradecimientos

Este estudio contó con el respaldo de Lilly España, *Eli Lilly and Company*. Los autores agradecen a Simon Cleall de *Eli Lilly and Company* su revisión crítica del manuscrito y a

Joseph Giaconia de *INC Research* (Raleigh, NC) su ayuda en la redacción.

Bibliografía

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577–96.
- Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Foundation Web site [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>
- Bloomgarden ZT. Achieving glycemic goals in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:174–80.
- Rodríguez A, Calle A, Vázquez L, Chacón F, Polavieja P, Reviriego J, CADiNI Study Group. Blood glucose control and quality of health care in non-insulin-treated patients with Type 2 diabetes in Spain: A retrospective and cross-sectional observational study. *Diabet Med*. 2011;28:731–40.
- Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest*. 2008;38:126–33.
- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352–5.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: The Asturias study. *Diabetes Care*. 2007;30:2258–63.
- Benito López P, García Mayor R, Puig Domingo M, Mesa Manteca J, Pallardo Sánchez LF, Faure Nogueras E, et al. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la atención primaria española. *Rev Clin Esp*. 2004;204:18–24.
- López-de-Andrés A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001–2008. *Diabetes Care*. 2011;34:1570–6.
- Jones S, Benroubi M, Castell C, Goday A, Liebl A, Timlin L, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy: Baseline data from the INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:691–700.
- Liebl A, Jones S, Benroubi M, Castell C, Goday A, Aline Charles M, et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:887–95.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:S37–42.
- European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes. *Diabetes Med*. 1999;16:716–30.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
- International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation [consultado 15 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
- Costi M, Dilla T, Reviriego J, Castell C, Goday A. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus at the time of insulin initiation: INSTIGATE observational study in Spain. *Acta Diabetol*. 2010;47:169–75.
- Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:108–14.
- Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: A population-based analysis in the UK. *Diabet Med*. 2007;24:1412–8.
- Goodall G, Sarpong EM, Hayes C, Valentine WJ. The consequences of delaying insulin initiation in UK type 2 diabetes patients failing oral hyperglycaemic agents: A modelling study. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:19.
- Hsu WC. Consequences of delaying progression to optimal therapy in patients with type 2 diabetes not achieving glycemic goals. *South Med J*. 2009;102:67–76.
- De Pablos Velasco P, Franch J, Banegas Banegas JR, Fernández Anaya S, Sicras Mainar A, Díaz Cerezo S. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinol Nutr*. 2009;56:233–40.
- Liebl A, Mata M, Eschwege E. ODE-2 advisory board. Evaluation of risk factors for development of complications in type 2 diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45:S23–8.
- Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123:S3–11.