

## PREGUNTA CLÍNICA Nº 5

### ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES CON DM2?

Fecha de edición: Septiembre 2013

## RESUMEN

### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Pacientes</b>       | Pacientes adultos con DM2.   |
| <b>Intervención</b>    | Control más estricto de la HbA1c.  |
| <b>Comparación</b>     | Control menos estricto de la HbA1c.  |
| <b>Resultados</b>      | Morbilidad CV; mortalidad CV; morbilidad microvascular; efectos adversos; hipoglucemias. |
| <b>Tipo de estudio</b> | RS de ECAs, ECA.   |

### 2. Introducción.

En las personas con diabetes tipo 2, hay una relación entre los niveles de hiperglucemia mantenidos en el tiempo y el riesgo de padecer enfermedad arterial y complicaciones microvasculares.

Como no podemos guiarnos de síntomas, es importante contar con indicadores precisos que asocien control de la glucemia con presencia de patología, para poder tomar decisiones clínicas que eviten o retrasen la aparición de complicaciones (1).

La HbA1c es un indicador ampliamente utilizado de glucemia crónica, reflejando la glucemia promedio en un espacio de 2-3 meses. Algunos estudios aportaron resultados sobre la relación entre la HbA1c y complicaciones microvascular y macrovasculares (2). La incidencia de complicaciones clínicas de la diabetes, especialmente las microvasculares, están relacionadas con los niveles basales de HbA1c. La terapia intensiva HbA1c 7% reducía las complicaciones producidas por la diabetes, fundamentalmente las complicaciones microvasculares.

La guía **GPC DM2 2008** (<http://www.guiasalud.es>) a actualizar, recomendaba unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA1c, aunque éste debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes. Así mismo, recomendaba también un control más estricto para las personas con microalbuminuria en el contexto de una intervención multifactorial para la reducción del RCV, y objetivos menos estrictos en personas con esperanza de vida limitada, ancianos e individuos con condiciones de comorbilidad, con historia previa de hipoglucemias o en pacientes con diabetes de larga evolución.

En la GPC DM2 2008 se incluía una reseña del estudio ACCORD(3), que se interrumpió prematuramente debido a una mayor mortalidad en el grupo asignado al control glucémico estricto, HR 1,22, (IC95%: 1,01-1,46) para la mortalidad por cualquier causa; 1,35, (IC95%: 1,04-1,76) para la mortalidad cardiovascular. Estudios posteriores a la guía han puesto en duda la idoneidad de un control más estricto frente al habitual.

### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

#### 3.1. GPCs Base.

| Guía        | Resumen de evidencia y recomendación  | Cita (diseño)   | Observaciones                                      |
|-------------|---|---|--|
| <b>SIGN</b> | <p>Unas cifras objetivo del 7% (53 mmol/mol) de HbA1c es razonable para personas con diabetes tipo 2, para reducir riesgo de enfermedad microvascular y enfermedad macrovascular.</p> <p>Cifras objetivo del 6.5 % (48 mmol/mol) pueden ser apropiadas en personas recién diagnosticadas.</p> <p>Los objetivos deberían individualizarse a fin de equilibrar ventajas e inconvenientes, sobre todo en lo que se refiere a hipoglucemias y aumentos de peso A</p>  | <p>Turner R (1998) (UKPDS 33), Turner R (1998) (UKPDS 34), Patel A (2008) (ADVANCE), Gerstein HC (2008) (ACCORD), Duckworth W (2009) (VADT), Holman RR, (2008), Kelly, T.N (2009), Turnbull, F.M (2009)</p> |  |
| <b>NICE</b> | <p>Implicar a las personas con diabetes tipo 2 en las decisiones sobre su nivel objetivo de HbA1c. En general este puede ser del 6.5 % .</p> <p>Animar a las personas a mantener su objetivo individual, a menos que los efectos secundarios que presente (hipoglucemia) o sus esfuerzos para conseguir este objetivo, perjudiquen su calidad de la vida.</p> <p>Ofrecer terapia (estilo de vida y medicación) para ayudar a conseguir y mantener el nivel objetivo de HbA1c</p> <p>Informar a las personas con HbA1c alta, que cualquier reducción de HbA1c hacia el objetivo acordado, es ventajoso en un futuro para su salud</p> <p>Evitar perseguir objetivos muy estrictos de niveles por debajo del 6.5 %.</p> | <p>Stratton IM (2000), Selvin E (2004), Gerstein HC (2005), Iribarren C (2001), Clarke PM (2005) UKPDS 72, Clarke P (2001) UKPDS 51, Gerstein HC</p>  | <p>Datos preliminares del ACCORD (Gerstein HC)</p> |

**Resumen GPC Base:** Las guías recomiendan cifras entre el 6.5 y 7% de HbA1c, así como evitar objetivos demasiado estrictos por debajo de 6.5%. Además coinciden en individualizar los objetivos en función de la edad, comorbilidad, duración de la diabetes o aparición de hipoglucemias.

#### 3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

| Criterios   | Si | No |
|---|----|----|
| Las guías base responden a la pregunta                      | X  |    |
| Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta | X  |    |

## Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 5.

**Conclusión:** Actualizar la búsqueda desde 2009 hasta la actualidad, con RS o ECAs que aporten nuevas evidencias en cuanto a objetivos de control glucémico en relación a desenlaces críticos e importantes (mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, retinopatía, nefropatía, hipoglucemia, etc.), si es posible adaptándolo a los diferentes tipos de pacientes con respecto a la edad, comorbilidad, duración de la diabetes u otros factores.

| Estrategia a seguir               | Marcar con X |
|-----------------------------------|--------------|
| Adopción GPC/Revisión sistemática |              |
| <b>Elaboración parcial</b>        | <b>X</b>     |
| Elaboración de novo               |              |

Elaboración parcial. Casi todas las referencias incluidas son posteriores a la guía anterior. Las guías base se tienen en cuenta para redactar las recomendaciones.

### 3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>Criterios selección estudios</b>            | RS de ECA, ECAs    |
| <b>Período de búsqueda</b>                     | 2008-2013          |
| <b>Bibliografía de expertos</b>                | No                 |
| <b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b> | <b>Ver Anexo I</b> |

#### 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

##### 4.1. Tabla resumen de los nuevos ECAs publicados desde el 2008.

| Autor, año   | Objetivos y duración   | Población  | Intervención/Comparación   | Variables de resultado   | Comentarios   |
|--|--|--|--|--|---|
| ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–59    | Comparar control glucémico intensivo vs. convencional para conocer si niveles normales de HbA1c reducirían ECV en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo CV. | TOTAL: 10.251 personas con DM2, una media de 10 años desde el diagnóstico y edad media de 62,2 años.<br>Intensivo: 1985 mujeres; 3143 hombres<br>Convencional: 1967 mujeres 3156 hombres<br>HbA1c media: 8,3%<br>IMC media: 32,2<br>ECV previa:<br>Intensivo: 1826 (35,6%)<br>Convencional: 1783 (34,8%) | El tto se individualizó en función de la asignación de grupos, la respuesta al tto y dependiendo de los ADOs que el paciente ya tomaba. Se utilizaron biguanidas, secretagogos, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina, asesoramiento sobre dieta y estilo de vida<br>Se inició la insulina cuando el objetivo glucémico no se logró con 3 antidiabéticos orales.<br>Terapia intensiva (HbA1c < 6,0%) vs Terapia estándar (HbA1c < 7,0-7,9%). | Variable principal: variable compuesta de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular.<br><br>Resultados secundarios<br>• mortalidad total<br>• mortalidad cardiovascular<br>• ACV fatal y no fatal<br>• muerte u hospitalización por ICC<br>• evento cardiovascular mayor<br>• coste-efectividad<br>• resultado microvascular combinado de la progresión de la retinopatía diabética e insuficiencia renal fatal o no fatal<br>• hipoglucemia<br>• HbA1c | Variable principal: Tiempo hasta aparición de cualquiera de los siguientes eventos CV: IAM, ACV, ICC, amputación por gangrena diabética isquémica, intervención invasiva por enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, o enfermedad cerebrovascular, muerte CV.<br><br>Resultados secundarios<br>• angina de pecho<br>• ataques isquémicos transitorios<br>• claudicación intermitente<br>• isquemia crítica de extremidades<br>• mortalidad total<br>• nefropatía • neuropatía<br>• hipoglucemia<br>• HbA1c |
| The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 | Comparar control glucémico intensivo vs. control glucémico convencional<br><br>Mediana de 5 años de  | Total: 11.140 personas con DM2, una media de 8 años desde el diagnóstico, edad media de 66 años, riesgo elevado de enfermedad vascular.<br>Intensivo: Mujeres : 2376   | Intervención: gliclazida añadida secuencialmente, añadiendo dosis de metformina, glitazonas, acarbosa, o insulina (se aconsejó el uso inicial de insulina basal, con la adición de insulina de acción corta en las comidas).   | Variable principal: variable compuesta de complicaciones macrovasculares ( ACV fatal y no fatal, IAM y muerte cardiovascular)<br>• Complicaciones  | 1++<br>ADVANCE no tiene suficiente poder estadístico para detectar si el efecto del tratamiento sobre los eventos   |

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 5.

|  |   |   |  |  |   |
|--|---|---|--|--|---|
| <p>diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–72</p>   | <p>seguimiento</p>  | <p>hombres: 3195<br/>                     Convencional: Mujeres: 2357 hombres: 3212<br/>                     HbA1c media: 7,5%<br/>                     IMC medio 28<br/>                     Con enfermedad CV previa:<br/>                     Intensivo: 1794 (32,20%)<br/>                     Convencional: 1796 (32,20%)</p>  | <p>Intensivo: HbA1c 6,5% o menos<br/>                     Convencional: niveles HbA1c definidos por las guías locales.<br/>                     El nivel medio de HbA1c alcanzado tras 5 años fue de 6,5% en el intensivo y de 7,3% en grupo convencional.</p>   | <p>microvasculares:<br/>                     nefropatía o retinopatía</p> <p>Resultados secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte por cualquier causa</li> <li>• muerte cardiovascular</li> <li>• grandes eventos coronarios</li> <li>• eventos cerebrovasculares</li> <li>• insuficiencia cardiaca</li> <li>• eventos vasculares periféricos</li> <li>• nefropatía • retinopatía</li> <li>• neuropatía</li> <li>• hipoglucemia</li> <li>• HbA1c</li> </ul>   | <p>macrovasculares es fiable. La tasa anual de eventos (2,2%) fue menor que la esperada del 3,0%.</p> <p>No hubo evidencia de que esta estrategia de tratamiento intensivo aumentara la mortalidad.</p> |
| <p>VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–39</p> | <p>Compara control glucémico intensivo vs. convencional en diabetes tipo 2 de larga evolución 6 años de duración.</p> | <p>Total: 1.791 personas con DM tipo 2, una media de 11,5 años desde el diagnóstico y con edad media de 60,4 años</p> <p>Intensivo: Mujeres: 26; hombres: 866<br/>                     Convencional: Mujeres: 26; hombres: 873<br/>                     HbA1c media: 9,4%<br/>                     IMC medio 31,2<br/>                     Con ECV previa:<br/>                     Intensivo: 355 (39,7%)<br/>                     Convencional: 368 (40,9%)</p> | <p>Intervención diferencia obesos (IMC <math>\geq</math> 27 kg/m<sup>2</sup>) comenzando con MET y glimepirida en no obesos, continuando con rosiglitazona e insulina pudiendo añadir inhibidores de alfa glucosidasa.</p> <p>Terapia intensiva (HbA1c &lt; o igual a 6,0%) evitando la hipoglucemia. Convencional HbA1c 8-9%</p> <p>El objetivo de HbA1c fue una reducción absoluta del 1,5 % en el intensivo vs. convencional.</p> | <p>Variable principal:<br/>                     Tiempo hasta aparición de cualquiera de los siguientes eventos CV: IAM, ACV, ICC, amputación por gangrena diabética isquémica, intervención invasiva por enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, o enfermedad cerebrovascular, muerte CV.</p> <p>Resultados secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• angina de pecho</li> <li>• ataques isquémicos transitorios</li> <li>• claudicación intermitente</li> <li>• isquemia crítica de extremidades</li> <li>• mortalidad total</li> <li>• nefropatía • neuropatía</li> <li>• hipoglucemia</li> <li>• HbA1c</li> </ul> | <p>1++<br/>                     97% hombres</p>   |

**4.2. GRADE Evidence profile**

**Bibliografía:** Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143. DOI:10.1002/14651858.CD008143.pub2. (4)

Comparación: Control glucémico estricto VS Control glucémico convencional

| Evaluación de la calidad                                   |        |                              |                              |                     |                                 |                   | Resumen de los Resultados |               |                       |                   | Calidad       | Importancia |
|--|--------|------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|-----------------------|-------------------|---------------|-------------|
| Nº de estudios   | Diseño | Riesgo de sesgo              | Inconsistencia               | Evidencia indirecta | Imprecisión                     | Sesgo publicación | Nº de pacientes           |               | Magnitud del efecto   |                   |               |             |
|  |        |                              |                              |                     |                                 |                   | Grupo Intervención        | Grupo control | Relativa (95% CI)     | Absoluta por 1000 |               |             |
| <b>Desenlace1: Mortalidad por todas las causas</b>         |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 18   | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante I2= 40% p=0,08 | No                  | (-1) <sup>a</sup>               | Poco probable     | 2.9731 (total)            |               | RR 1,01 (0,9 – 1,13)  |                   | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace2: Mortalidad cardiovascular</b>               |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 18   | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante I2= 37% p=0,09 | No                  | (-1) <sup>a</sup>               | Poco probable     | 2.9731 (total)            |               | RR 1,06 (0,9 – 1,26)  |                   | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace3: IAM no fatal</b>                            |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 12   | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante                | No                  | (-1) <sup>a</sup>               | Poco probable     | 2.9174 (total)            |               | RR 0,87 (0,76 -1,0)   | 42 (36-48) vs 48  | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace4: ACV no fatal</b>                            |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 11   | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante I2=20% p=0,26  | No                  | Pocos eventos (-1) <sup>a</sup> | Poco probable     | 2.8760 (total)            |               | RR 0,96 (0,8 – 1,16)  |                   | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace5: Insuficiencia renal terminal</b>            |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 7  | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante                | Si <sup>b</sup>     | No                              | Poco probable     | 28.075 (total)            |               | RR 0,87 (0,71-1,06)   |                   | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace6: Retinopatía</b>                             |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 8  | ECA    | Sin limitaciones importantes | Si I2=53% p=0,04             | Si <sup>b</sup>     | No                              | Poco probable     | 10.953 (total)            |               | RR 0,79 (0,68-0,92)   |                   | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE  |
| <b>Desenlace7: Hipoglucemia severa</b>                     |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 12   | ECA    | Sin limitaciones             | Si, I2=79% p>0,00001         | No                  | No                              | Poco probable     | 28.127 (total)            |               | RR 2,05 (1,39- 3,02)  | 61 vs 30          | ⊕⊕⊕⊕ ALTA     | CRÍTICA     |
| <b>Desenlace 8. Amputaciones (extremidades inferiores)</b> |        |                              |                              |                     |                                 |                   |                           |               |                       |                   |               |             |
| 6  | ECA    | Sin limitaciones importantes | No importante                | No                  | (-2) <sup>c</sup>               | Poco probable     | 6.960 (total)             |               | RR 0,64 (0,43 a 0,95) |                   | ⊕⊕⊕○ BAJA     | CRITICA     |

<sup>a</sup> Desenlace 1, 2 y 3 el análisis secuencial de los ensayos informo que se necesitan más datos. Desenlace 7 la heterogeneidad fue considerable, explicable por cómo se define la hipoglucemia. Es improbable que ello cambie el resultado. <sup>b</sup> Variables subrogadas. <sup>c</sup> Pocas amputaciones, la mayoría proceden del UKPDS.

### 4.3. Resumen de la evidencia.

Las últimas revisiones sistemáticas publicadas desde el 2009 (4, 5) abordan el control intensivo frente a convencional y presentan resultados clínicos a largo plazo, incluyendo 6 ECAs (2, 3, 6-8) que analizan a un total de 27.544 pacientes con diabetes tipo 2. Para responder a nuestra cuestión se elige la RS de la colaboración Cochrane (4) con 20 ECA con un total de 29.986 personas con DM2 (16.106 control intensivo vs. 13.880 control convencional).

La RS de Coca de 2012 (5) analiza específicamente la nefropatía comparando grupo de pacientes con control estricto frente a convencional.

La revisión narrativa de Ismail-Beigi de 2011 (9) recomienda diferentes rangos glucémicos objetivo en función de la edad y situaciones de comorbilidad de las personas con diabetes tipo 2.

Para adaptar los objetivos para la población con más edad se utilizan las recomendaciones del "European Diabetes Working Party for Older People (2011)" (10) y el consenso de la Sociedad Americana de Geriátrica (11).

Los resultados de la RS provienen fundamentalmente de 6 ECAs (2, 3, 6-8), que analizan a un total de 27.544 pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados finales de (3, 6, 7) se publicaron después de la GPC del Ministerio. Los tres estudios se diseñaron para comparar terapia intensiva vs. convencional.

El ACCORD (3) compara objetivos estrictos inferiores a 6% de HbA1c vs 7-7,9%, partiendo de cifras iniciales de 8,3%, y consigue una HbA1c media de 6,4%. El tratamiento secuencial fue: glibeipirida, metformina, rosiglitazona e insulina. El estudio se interrumpió tras 3,5 años de seguimiento debido a una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

El ADVANCE (6), comparó objetivos de HbA1c de 6,5% para el control intensivo y de 7-7,9% para el convencional, durante 5 años. Se partía de una HbA1c media de 7,5% y se consiguieron cifras medias de 6,5% en el intensivo, con glicazida (dosis secuenciales), metformina, glitazona, acarbosa o insulina. Se produjo una disminución de nefropatía y de complicaciones microvasculares.

El VADT (7) comparó objetivos de HbA1c inferiores al 6% para el intensivo vs. 8-9% para el convencional a lo largo de 6 años. Un 97% fueron hombres con una HbA1c media inicial del 9,5%, y se consiguieron cifras medias de HbA1c de 6,9% para el grupo intensivo con glitazona o metformina, sulfonilurea e insulina. No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones microvasculares, con un aumento no significativo de la mortalidad cardiovascular.

Los ECA difieren en las características basales de los participantes (edad, duración de la diabetes, IMC, comorbilidad), las cifras objetivo, los tratamientos farmacológicos y la rapidez con que se escalaban los tratamientos. Una proporción relativamente grande de ensayos recibió financiación de la industria farmacéutica.

Según la RS de la colaboración Cochrane (4), el control intensivo no modifica la mortalidad por cualquier causa ni la mortalidad cardiovascular. Para el IAM no mortal el control intensivo de la glucemia no mostró un efecto significativo en el modelo de efectos aleatorios, aunque disminuyó el riesgo en el modelo de efectos fijos (OR 0,86; IC del 95%: 0,78 a 0,96; P = 0,006; 29.174 participantes, 12 ensayos).

No se mostraron diferencias significativas entre el control intensivo y el habitual para el ACV no mortal ni para la insuficiencia renal terminal. El riesgo de retinopatía se redujo significativamente en el grupo de control intensivo, aunque la heterogeneidad fue sustancial. El riesgo de hipoglucemia severa aumentó de forma consistente con la terapia intensiva. Redujo el riesgo de amputaciones, aunque se observaron pocos eventos, la mayoría procedentes del UKPDS. La calidad de la evidencia es moderada para la mortalidad, complicaciones macrovasculares y microvasculares, alta para la hipoglucemia grave y baja para las amputaciones.

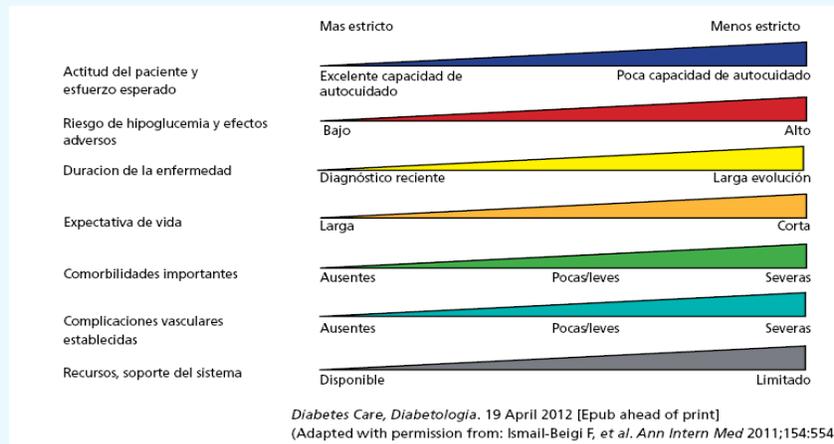
La RS de Coca (5), que aborda solo nefropatía, tras analizar 163.828 pacientes-año de seguimiento en los 7 estudios examinados, concluía que en el grupo de control intensivo disminuye la albuminuria, pero se carece de datos que demuestren un beneficio clínico para resultados renales definidos como la duplicación del nivel de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal.

La revisión narrativa de Ismail-Beigi (9) recomienda el control estricto de la glucemia con un objetivo casi normal (o normal) siempre que sea seguro y posible, para personas jóvenes con diagnóstico relativamente reciente de la DM2 con el fin de prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares durante la vida activa. Se puede considerar un objetivo menos estricto para personas mayores con diabetes de larga duración y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Los objetivos deben individualizarse de acuerdo con la edad, tiempo de duración de la diabetes, la presencia de complicaciones macro y microvasculares y la propensión a la hipoglucemia. Además, recomienda valorar cuidadosamente las capacidades de cada paciente, los valores y preferencias, así como su situación de vida, el apoyo del sistema, estado cognitivo, el pronóstico general y la esperanza de vida. En casi todos los casos, el paciente debe ser un participante activo en el establecimiento de objetivos. Por último, los objetivos glucémicos deben ser flexibles y adaptarse a los cambios en la salud del paciente y a las condiciones de vida. Ver

Figura 1.

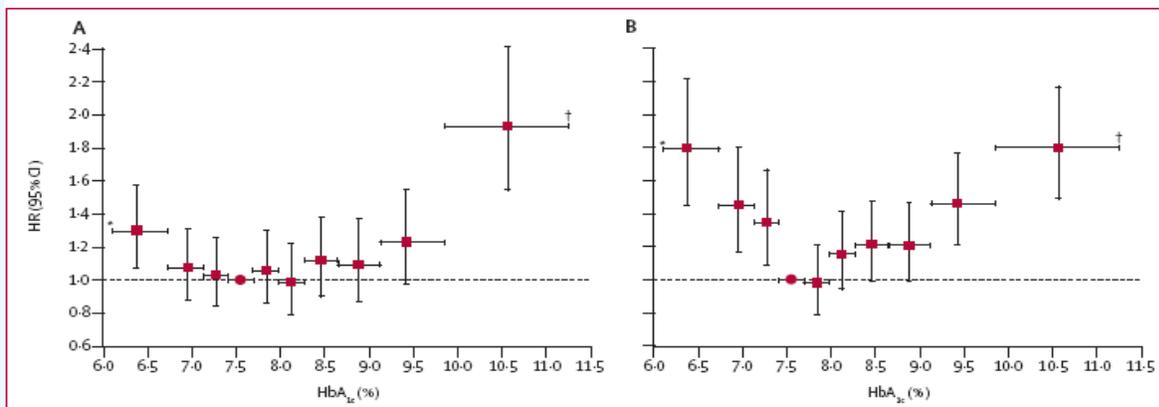
El “European Diabetes Working Party for Older People” (10) se posiciona también en esta línea y aconseja un objetivo de HbA1c de 7-7,5% para ancianos sin complicaciones y del 7,6-8,5% para el paciente frágil. La “ American Diabetes Association and the American Geriatrics Society” en 2012 recomienda, para las personas ancianas con ninguna o leve complicación microvascular, sin enfermedades añadidas y con una esperanza de vida de al menos 10-15 año, objetivos de HbA1c inferiores al 7%. Para las personas de más de 10 años de evolución, con patologías asociadas que requieren más de un fármaco, incluida la insulina, proponen un objetivo de HbA1c inferior al 8%. Para los que presenten complicaciones microvasculares avanzadas y/o enfermedad mayor o comorbilidad y/o una esperanza de vida de menos de 5 años, la cifra objetivo propuesta es de 8,9%, aunque se podrían considerar cifras más bajas (<8%) si la persona se encuentra estable.

Figura 1. Determinantes de las cifras objetivo. De: *Ismail-Beigi F (9)*



Finalmente, un estudio de cohortes retrospectivo (12), en la misma línea que los ECA, muestra una relación en "forma de U" entre los niveles de HbA1c y la mortalidad y eventos cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2, independientemente de si el tratamiento es con insulina o con una combinación de hipoglucemiantes orales (no informa del tratamiento en monoterapia). El nivel óptimo se encontró alrededor de HbA1c 7,5% y los aumentos o disminuciones se asociaron con un mayor riesgo. El rango de seguridad era menor con insulina que con la terapia oral combinada (Figura 2). Los resultados deben ser interpretados con cautela ya que los datos observacionales son propensos a confusión, otros estudios observacionales no han mostrado estos resultados (13). El estudio no proporciona información sobre los posibles mecanismos responsables de los aumentos de muerte observados en los diferentes niveles de HbA1c.

Figura 2. Niveles de HbA1c y mortalidad (12).



**Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA<sub>1c</sub> deciles in people given oral combination and insulin-based therapies**  
Cox proportional hazards models were used, with the HbA<sub>1c</sub> base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA<sub>1c</sub> range. Red circle=reference decile. \*Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

### 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta Nº 5 ¿Cuáles son las cifras objetivo de hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2?**

*Población: Pacientes con DM 2*  
*Intervención: Control intensivo*  
*Comparación: Control habitual*  
*Perspectiva: Sistema Sanitario*

|                                    | Crterios   | Juicio  | Detalles del juicio   | Evidencia disponible | Información adicional |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
|------------------------------------|--|---|---|----------------------|-----------------------|------------------------------------|------------|------------------------------|------------|-----------------|----------------|-----------------|------------|---------------|------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|--|
| <b>CALIDAD</b>                     | ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?                    | Moderada  | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Desenlaces:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad por todas las causas</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad cardiovascular</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>3. IAM no fatal</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>4. ACV no fatal</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>5. Nefropatía</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>6. Retinopatía</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>7. Hipoglucemia</td> <td>Alta</td> </tr> <tr> <td>8. Amputaciones</td> <td>Baja</td> </tr> </tbody> </table>  | Desenlaces:          |                       | 1. Mortalidad por todas las causas | Moderada   | 2. Mortalidad cardiovascular | Moderada   | 3. IAM no fatal | Moderada       | 4. ACV no fatal | Moderada   | 5. Nefropatía | Moderada   | 6. Retinopatía | Moderada       | 7. Hipoglucemia | Alta                                | 8. Amputaciones | Baja           | Calidad alta / moderada | Se necesitan ECAs muy amplios, con información rigurosa y uniforme, para facilitar las comparaciones entre diferentes objetivos glucémicos.  |
| Desenlaces:                        |  |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 1. Mortalidad por todas las causas | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 2. Mortalidad cardiovascular       | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 3. IAM no fatal                    | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 4. ACV no fatal                    | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 5. Nefropatía                      | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 6. Retinopatía                     | Moderada   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 7. Hipoglucemia                    | Alta   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 8. Amputaciones                    | Baja   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| <b>BENEFICIOS Y RIESGOS</b>        | ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes? | Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados. | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Desenlaces:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad por todas las causas</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad cardiovascular</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>3. IAM no fatal</td> <td>Poco beneficio</td> </tr> <tr> <td>4. ACV no fatal</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>5. Nefropatía</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>6. Retinopatía</td> <td>Poco beneficio</td> </tr> <tr> <td>7. Hipoglucemia</td> <td>Riesgos/Inconv Importantes/Modestos</td> </tr> <tr> <td>8. Amputaciones</td> <td>Poco beneficio</td> </tr> </tbody> </table> | Desenlaces:          |                       | 1. Mortalidad por todas las causas | Sin efecto | 2. Mortalidad cardiovascular | Sin efecto | 3. IAM no fatal | Poco beneficio | 4. ACV no fatal | Sin efecto | 5. Nefropatía | Sin efecto | 6. Retinopatía | Poco beneficio | 7. Hipoglucemia | Riesgos/Inconv Importantes/Modestos | 8. Amputaciones | Poco beneficio |                         | Puede reducir el riesgo de retinopatía y podría reducir el IAM no mortal. Riesgo mas elevado de hipoglucemias leves y graves. Parece que iniciar y mantener un objetivo de HbA1c media de 6.5 % podria beneficiar a la poblacion joven recientemente diagnosticada, con el objetivo de prevenir las complicaciones microvascular y macrovascular durante su vida activa. |
| Desenlaces:                        |  |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 1. Mortalidad por todas las causas | Sin efecto   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 2. Mortalidad cardiovascular       | Sin efecto   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 3. IAM no fatal                    | Poco beneficio   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 4. ACV no fatal                    | Sin efecto   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 5. Nefropatía                      | Sin efecto   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 6. Retinopatía                     | Poco beneficio   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 7. Hipoglucemia                    | Riesgos/Inconv Importantes/Modestos                            |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |
| 8. Amputaciones                    | Poco beneficio   |   |   |                      |                       |                                    |            |                              |            |                 |                |                 |            |               |            |                |                |                 |                                     |                 |                |                         |  |

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 5.

|   |  |  |  |   |   |  |
|---|--|--|--|---|---|--|
| <p><b>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</b></p> | <p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>                 | <p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</p> | <p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p> | <p>Incierto</p> <p>Incierto</p>                                     | <p>No se dispone de evidencia directa</p>           | <p>Se estima que iniciar y mantener un objetivo de HbA1c media de 6.5 % podría reducir la calidad de vida como consecuencia de mayor número de pinchazos en el dedo (autoanálisis) , de inyecciones de insulina (tratamiento) así como del aumento del riesgo de hipoglucemia. Podría empeorar el cumplimiento terapéutico.</p>  |
| <p><b>RECURSOS</b></p>                          | <p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p> | <p>Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>                        | <p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>   | <p>Parcialmente en desacuerdo</p> <p>Parcialmente en desacuerdo</p> | <p>No se dispone de análisis coste-efectividad.</p> | <p>iniciar y mantener un objetivo de HbA1c media de 6.5 % supone afrontar modalidades y combinaciones de tratamiento que conllevan un incremento en la utilización de recursos, por el coste de los medicamentos y de los recursos sanitarios derivados del seguimiento y de la atención a las complicaciones de los mismos. Reduciría potencialmente el coste derivado de la atención y tratamiento a la retinopatía.</p> |

Balance de las consecuencias:

Control glucémico estricto VS Control glucémico convencional

Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

Recomendación:

Cifras objetivo de HbA1c

Se sugiere **no** considerar la opción.

Redacción de la recomendación:

En general se sugieren unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA1c. No obstante el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes.

Se sugiere plantear objetivos menos estrictos, entre 7,5%-8%, para los ancianos, pacientes con multimorbilidad o para iniciar la insulinización o la triple terapia.

Se puede considerar un tratamiento intensivo con el objeto de reducir las cifras de HbA1c por debajo del 6,5% en pacientes jóvenes o recién diagnosticados sin comorbilidad.

Se sugiere implicar a las personas con diabetes tipo 2 en las decisiones sobre su nivel objetivo de HbA1c.

**Razonamiento/Justificación de la recomendación:** Existe incertidumbre en el balance entre beneficios y riesgos con un control más intensivo. No hay pruebas suficientes que demuestren que el control intensivo de la glucosa frente al convencional influya en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa. Es probable que un control más intensivo reduzca el riesgo de enfermedad microvascular (retinopatía, albuminuria, otros parámetros) y podría reducir la aparición de IAM no fatal. Un control intensivo destinado a conseguir cifras de HbA1c por debajo del 6% se ha asociado con un aumento de la mortalidad. El grupo con control intensivo de la glucemia tuvo un riesgo más elevado de eventos adversos, entre ellos la hipoglucemia leve y grave.

**Consideraciones para la implementación:**

**Gestores:** Considerar que para los pacientes frágiles, muy ancianos o con comorbilidad importante, probablemente los indicadores de control glucémico y de Oferta Preferente no son adecuados.

**Clínicos:** informar al paciente, considerando su situación en particular, de los beneficios y los riesgos al plantearse el inicio del tratamiento con fármacos. Pactar con el paciente cifras objetivo respetando sus necesidades, valores y preferencias.

## Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 5.

**Pacientes:** esfuerzo para establecer y mantener cambios durante un largo periodo de tiempo. Interés por conocer su enfermedad y reconocer los signos de alarma y efectos secundarios del tratamiento.

**Factibilidad:** Es factible en nuestro medio.

### **Evaluación y prioridades de investigación:**

Se requieren más ensayos que evalúen desenlaces críticos en subgrupos concretos de pacientes (pacientes más jóvenes, recién diagnosticados, edad avanzada, etc). Permitiría identificar cifras a partir de las cuales considerar el inicio de un tratamiento con fármacos en estos grupos de pacientes.

### Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

| Bases de datos           | Estrategia de búsqueda  | Fechas              |
|--------------------------|---|---------------------|
| <b>Medline (Ovid)</b>    | 1. exp Diabetes Mellitus, Type 2/<br>2. (glycosylated adj3 hemoglobin*).mp or HbA1C or HbA1*<br>3. (intensi* or tight or conventional* or regular or usual or rutin* or standard).mp<br>4. 1 and (2 or 3)<br>5. limit 4 to (yr="2009 - 2013" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") | 2009- abril<br>2013 |
| <b>Embase (Ovid)</b>     | Idéntica  |                     |
| <b>Cochrane (Willey)</b> | Adaptada  |                     |

### Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

| Referencia en la Actualización | Identificada en Evidence Updates |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Hemmingsen 2011                | Si                               |

### Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

### Anexo IV. Costes.

No aplicable.

### Anexo V. Bibliografía.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2009. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. PubMed PMID: 9742976. Epub 1998/09/22. eng.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. PubMed PMID: 18539917. Epub 2008/06/10. eng.
4. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (6):CD008143. PubMed PMID: 21678374. Epub 2011/06/17. eng.
5. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Archives of internal medicine*. 2012 May 28;172(10):761-9. PubMed PMID: 22636820. Epub 2012/05/29. eng.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. PubMed PMID: 18539916. Epub 2008/06/10. eng.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. PubMed PMID: 19092145. Epub 2008/12/19. eng.
8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. PubMed PMID: 9742977. Epub 1998/09/22. eng.
9. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of internal medicine*. 2011 Apr 19;154(8):554-9. PubMed PMID: 21502652. Epub 2011/04/20. eng.
10. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & metabolism*. 2011 Nov;37 Suppl 3:S27-38. PubMed PMID: 22183418. Epub 2012/01/04. eng.
11. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes care*. 2012 Dec;35(12):2650-64. PubMed PMID: 23100048. Pubmed Central PMCID: 3507610. Epub 2012/10/27. eng.
12. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):481-9. PubMed PMID: 20110121. Epub 2010/01/30. eng.
13. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of internal medicine*. 2010 Nov;268(5):471-82. PubMed PMID: 20804517. Epub 2010/09/02. eng.