

## Concentraciones de HbA<sub>1c</sub> como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2

Juan Andrés Méndez-García,<sup>1</sup> Luis Alfonso Romero-Robles,<sup>2</sup> Erika Karina Tenorio-Aguirre,<sup>1</sup> Norma Mateos-Santa Cruz,<sup>1</sup> Margarita Torres-Tamayo,<sup>2</sup> Rogelio Zacarías-Castillo<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** el control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan que las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) sean de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores, con asignación al azar, cuestionan las ventajas de este tratamiento.

**Objetivo:** describir si las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> <6.5% o >8.0% se asocian con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado mediante la revisión de 428 expedientes de pacientes adultos hospitalizados, con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Se recabaron diagnósticos de ingreso y egreso, edad, sexo, tabaquismo, comorbilidades, estudios de laboratorio (glucosa, BUN, creatinina, HbA<sub>1c</sub>, perfil de lípidos y microalbuminuria) y tratamiento. En caso de defunción se documentó su causa. Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron según la mortalidad, los que sobrevivieron (n=340) y los que fallecieron (n=88). Los grupos se compararon con t de Student para muestras independientes y  $\chi^2$ , la significación estadística se consideró con  $p < 0.05$ .

**Resultados:** las cifras de HbA<sub>1c</sub> fueron similares en el grupo que sobrevivió y en el de los que fallecieron. El porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  6.5% fue similar. La mortalidad no fue mayor cuando las cifras de HbA<sub>1c</sub> fueron  $\leq$  6.5% o mayores  $\geq$  8.0%, con respecto a los pacientes con concentraciones entre 6.6 y 7.9%. Sin embargo, 56.8% de los fallecidos tenía HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8.0% comparados con 43.2% de los que sobrevivieron,  $p = 0.026$ .

**Conclusiones:** no hubo mayor mortalidad en los pacientes con HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  6.5%. Las concentraciones de HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8.0% se asociaron con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** hemoglobina glucosilada, HbA<sub>1c</sub>, complicaciones de la diabetes.

### ABSTRACT

**Background:** Intensive glycaemic control has been suggested as an effective treatment to reduce cardiovascular complications in people with diabetes. Current guidelines recommend a target glycated haemoglobin level (HbA<sub>1c</sub>) of 7% or less. The results of major randomised clinical trials on the benefits of such treatment are controversial. Reports of potentially raised mortality rates associated with intensive glycaemic control in type 2 diabetes, specifically does relating to the optimum target for HbA<sub>1c</sub>.

**Objective:** To describe if levels of HbA<sub>1c</sub> <6.5% or >8.0% were associated with an increased mortality in hospitalized type 2 diabetic patients in "Dr. Manuel Gea González" General Hospital.

**Materials and methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 428 patients with type 2 diabetes during the periods between January 1<sup>st</sup> 2006 to March 31<sup>st</sup> 2011. For the statistical analysis we divided the patients into a survival group (n=340) and a non-survival group (n=88), both groups were compared using student t test for independent samples and  $\chi^2$  test, statistical significance was considered to be  $p < 0.05$ .

**Results:** The levels of HbA<sub>1c</sub> were similar in the survival group and the non-survival group and the percentage of patients with HbA<sub>1c</sub> <6.5% were also similar. The mortality was no greater when the levels of HbA<sub>1c</sub> were <6.5% or higher >8.0% compared to does with levels between 6.6 and 7.9%. However 56.8% of the non-survival group had a HbA<sub>1c</sub> level  $\geq$  8.0% compared to 43.2% of those who survived,  $p = 0.026$ .

**Conclusions:** There was no increased mortality in patients with HbA<sub>1c</sub> levels <6.5%. The HbA<sub>1c</sub> levels  $\geq$  8.0% were associated with an increase mortality in hospitalized patients with type 2 diabetes.

**Key words:** Glycated haemoglobin, HbA<sub>1c</sub>, diabetes complications.

**E**l objetivo principal del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus es prevenir o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares mediante la reversión de los valores de glucemia, tensión arterial y lípidos que los lleva a la normalidad.<sup>1</sup> La principal meta del control glucémico es regresar los valores de hemoglobina glucosilada a la normalidad.<sup>1-4</sup> El buen control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 se asocia con reducción, a largo plazo, de las complicaciones microvasculares, como las observadas en los estudios DCCT y UKPDS.<sup>2-4</sup> En la actualidad, la ADA considera que los pacientes con diabetes mellitus tienen buen control glucémico si su HbA<sub>1c</sub> es <7.0%.<sup>1</sup>

Autores de los estudios ADVANCE y ACCORD investigaron la asociación de los efectos del control glucémico estricto en las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con mal control glucémico previo y enfermedades micro y macrovasculares.<sup>5,6</sup> Los dos estudios fallaron en demostrar que el control glucémico estricto se asocia con disminución del riesgo cardiovascular.<sup>5,6</sup> Por lo que se refiere al estudio ACCORD, el tratamiento intensivo para conseguir que la HbA<sub>1c</sub> sea de 6.0%, se asoció con incremento en la mortalidad y no redujo los eventos cardiovasculares mayores; debido a esta relación el estudio se discontinuó luego de 3.5 años de seguimiento.<sup>6</sup>

Existen reportes de un potencial aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico estricto, sobre todo el vinculado con una meta óptima de HbA<sub>1c</sub>. Los investigadores sugieren que el control estricto de la glucosa contribuye al aumento de la

hipoglucemia, que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos.<sup>7</sup>

Currie y sus colaboradores demostraron, en una cohorte retrospectiva, que las concentraciones bajas y altas de HbA<sub>1c</sub> se asociaron con aumento en la mortalidad para cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Concluyeron la necesidad de realizar estudios prospectivos para confirmar esta asociación y, en caso de encontrarla, revisar las guías actuales del tratamiento de la diabetes para incluir un mínimo de HbA<sub>1c</sub>.<sup>7</sup>

La asociación de aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y concentraciones bajas o altas de HbA<sub>1c</sub> llevó a varios investigadores a cuestionarse las recomendaciones actuales para el control glucémico.

Por lo anterior, es necesario saber si los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González tienen mayor riesgo de muerte con concentraciones menores 6.5% o mayores de 8.0% de HbA<sub>1c</sub>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado mediante la revisión de 428 expedientes de pacientes adultos hospitalizados, con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Se excluyeron todos los expedientes carentes de datos de interés para el estudio o que no fueran valorables.

Se recabaron diagnósticos de ingreso y egreso, edad, sexo, tabaquismo, comorbilidades (hipertensión y dislipidemia), laboratorios (glucosa, BUN, creatinina, HbA<sub>1c</sub>, perfil de lípidos y microalbuminuria), complicaciones microvasculares o macrovasculares, hipoglucemias y tratamiento. En caso de defunción se documentaron las causas de la misma.

El tabaquismo se consideró positivo a partir del consumo de 1 cigarrillo al día. La hipertensión arterial se definió como la presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o si tomaba medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II,  $\beta$  bloqueadores,  $\alpha$  bloqueadores, calcio antagonistas o tiazidas). La dislipidemia se definió como un colesterol total  $> 200$  mg/dL, LDL  $> 100$  mg/dL, triglicéridos  $> 150$  mg/dL o HDL  $< 40$  mg/dL o si tomaba medicamentos hipolipemiantes (estatinas, fibratos, inhibidores selectivos de la absorción del colesterol, niacina).

<sup>1</sup> División de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Clínica de Obesidad.

Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dr. Juan Andrés Méndez García. División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI. Correo electrónico: drjuanandresmendez@yahoo.com.mx

Recibido: 22 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Méndez-García JA, Romero-Robles LA, Tenorio-Aguirre EK, Santa Cruz NM, Torres-Tamayo M, Zacarías-Castillo R. Concentraciones de HbA<sub>1c</sub> como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2013;29:142-147.

Se consideró que el paciente tenía una complicación microvascular si había documentación en los expedientes de retinopatía (no proliferativa, proliferativa o edema macular), neuropatía (periférica o autonómica) o nefropatía (insuficiencia renal crónica [según los estadios de KDOQI] o microalbuminuria [30-300 mg/24 h] o macrolalbuminuria [ $>300$  mgs/24 h]).

Con respecto a las complicaciones macrovasculares se definieron como la documentación en los expedientes de infarto de miocardio, angina de origen cardiaco, revascularización coronaria, enfermedad arterial periférica o evento vascular cerebral).

Se definió hipoglucemia a la concentración de glucosa  $<70$  mg/dL y neuroglucopenia al episodio de hipoglucemia con deterioro del estado de alerta o necesidad de administración de glucosa por vía parenteral.

El objetivo primario fue describir si las concentraciones de  $HbA_{1c}$   $<6.5\%$  o  $>8.0\%$  se asociaban con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron según mortalidad, los que sobrevivieron ( $n=340$ ) y los que fallecieron ( $n=88$ ), los grupos fueron comparados con t de Student para muestras independientes y  $\chi^2$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.0.

## RESULTADOS

Se revisaron 428 expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Del total de pacientes 235 (55%) eran mujeres y 193 (45%) hombres, la edad media fue de  $57.9 \pm 15.7$  años. El 91% de los pacientes tenía nivel socioeconómico bajo, mientras que 9% correspondieron a nivel socioeconómico medio o alto.

Del total de expedientes revisados, 88 (20%) correspondieron a pacientes que fallecieron, por lo que se dividieron a los pacientes en dos grupos, un grupo de supervivencia ( $n=340$ ) y un grupo de mortalidad ( $n=88$ ).

Al comparar los grupos no se encontraron diferencias significativas en edad ( $57.2 \pm 15.0$  vs  $60.8 \pm 18.1$ ,  $p=0.058$ ), IMC ( $28.3 \pm 5.3$  vs  $26.9 \pm 5.05$ ,  $p=0.45$ ), PAS ( $119.8 \pm 19.8$  vs  $120.1 \pm 19.6$ ,  $p=0.84$ ) y PAD ( $71.0 \pm$

$10.4$  vs  $72.2 \pm 11.3$ ,  $p=0.055$ ). El tiempo con diagnóstico de diabetes fue mayor en el grupo de mortalidad  $12.7 \pm 8.56$  años vs  $9.97 \pm 7.43$  años del grupo de supervivencia, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ). El tiempo de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad vascular cerebral, no mostraron diferencias. El tiempo de diagnóstico de dislipidemia fue mayor para el grupo de supervivencia que para el grupo de mortalidad ( $1.89 \pm 0.12$  vs  $0.82 \pm 1.45$ ,  $p=0.0001$ ). En un análisis complementario, los pacientes fueron divididos por grupos etarios y categoría de IMC. El 56.8% de los pacientes fallecidos tenía sobrepeso u obesidad. La mayor mortalidad se encontró en el grupo de 40-64 años. Las principales comorbilidades reportadas fueron: tabaquismo ( $34.4$  vs  $46.6\%$ ,  $p=0.02$ ), hipertensión ( $56.5$  vs  $60.2\%$ ,  $p=0.30$ ) y dislipidemia ( $83.8$  vs  $79.5\%$ ,  $p=0.21$ ) en los grupos de supervivencia y mortalidad, respectivamente (Cuadros 1 y 2).

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	p
Edad (años)	$57.25 \pm 15.02$	$60.80 \pm 18.13$	0.058
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$28.35 \pm 5.33$	$26.93 \pm 5.05$	0.456
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica	$119.82 \pm 19.89$	$120.11 \pm 19.68$	0.846
Diastólica	$71.05 \pm 10.47$	$72.27 \pm 11.31$	0.055
Tiempo de diagnóstico (años)			
Diabetes	$9.97 \pm 7.43$	$12.76 \pm 8.56$	0.006
Hipertensión	$4.98 \pm 7.34$	$4.15 \pm 6.34$	0.290
Dislipidemia	$1.89 \pm 0.12$	$0.82 \pm 1.45$	0.0001
RD	$0.49 \pm 1.48$	$0.18 \pm 1.11$	0.033
ND	$0.34 \pm 1.22$	$0.63 \pm 1.65$	0.127
NefD	$0.98 \pm 1.51$	$0.87 \pm 1.65$	0.559
EAC	$0.14 \pm 0.95$	$0.23 \pm 0.96$	0.440
EAP	$0.24 \pm 1.09$	$0.44 \pm 1.08$	0.123
PD	$0.19 \pm 1.03$	$0.45 \pm 1.09$	0.051
EVC	$0.13 \pm 1.33$	$0.08 \pm 0.57$	0.560

Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. IMC= índice de masa corporal; RD= retinopatía diabética; ND= neuropatía diabética; NefD= nefropatía diabética; EAC= enfermedad arterial coronaria; EAP= enfermedad arterial periférica; EVC= enfermedad vascular cerebral.

**Cuadro 2.** Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable n	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	p
Mujeres	192 (56.5)	43 (48.9)	0.124
Grupo etario (años)			
<40	39 (11.5)	10 (11.4)	0.099
40-64	196 (57.6)	42 (47.7)	
65-85	99 (29.1)	31 (35.2)	
>85	6 (1.8)	5 (5.7)	
Nivel SE			0.504
Bajo	310 (91.2)	81 (92.1)	
Medio	28 (8.2)	7 (7.9)	
Alto	2 (0.6)	0 (0)	
Categoría de IMC (kg/m <sup>2</sup> )			0.032
<18.4	1 (0.3)	2 (2.3)	
18.5-24.99	102 (30.0)	36 (40.9)	
25-29.99	119 (35.0)	30 (34.1)	
30-24.99	80 (23.5)	11 (12.5)	
>35	38 (11.2)	9 (10.2)	
Tabaquismo	117 (34.4)	41 (46.6)	0.024
Hipertensión	192 (56.5)	53 (60.2)	0.305
Dislipidemia	285 (83.8)	70 (79.5)	0.212

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. SE= socio-económico; IMC= índice de masa corporal.

Las concentraciones de glucosa y HbA<sub>1c</sub> no mostraron diferencias significativas al comparar ambos grupos; sin embargo, ambas variables se encontraban discretamente más elevadas (glucosa 137.1 ± 59.8 mg/dL vs 158 ± 105.3 mg/dL, p= 0.072; HbA<sub>1c</sub> 8.8 ± 7.2% vs 9.1 ± 3.0%, p= 0.557) en los pacientes que fallecieron. Las concentraciones de CT (141.7 ± 52.5 vs 181.9 ± 50.7, p= 0.0001), TG (140.5 ± 69.1 vs 185.0 ± 147.2, p= 0.0001), HDL-C (34.04 ± 18.14 vs 40.59 ± 14.33, p= 0.002) y LDL-C (79.31 ± 36.04 vs 105.72 ± 38.54, p= 0.0001) fueron significativamente menores en los que fallecieron al compararlos con quienes supervivieron. En el grupo de mortalidad las concentraciones de creatinina fueron mayores (1.56 ± 1.36 vs 0.95 ± 1.04, p= 0.001) y la depuración de creatinina fue menor (75.1 ± 56.4 vs 100.3 ± 47.6, p= 0.0001), al compararlos con el grupo de supervivencia. Los valores de albuminuria fueron similares entre ambos grupos (Cuadro 3).

Puesto que el objetivo de este estudio era demostrar mayor mortalidad en los diabéticos con concentraciones de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5% que revelan un estricto control y en los que tuvieron cifras de HbA<sub>1c</sub> ≥ 8.0% que traducen mal control, la variable se dividió según estos puntos de corte.

**Cuadro 3.** Características de laboratorio de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	P
Glucosa (mg/dL)	137.1 ± 59.8	158.4 ± 105.3	0.072
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.8 ± 7.2	9.1 ± 3.0	0.557
CT (mg/dL)	181.9 ± 50.7	141.7 ± 52.5	0.0001
TG (mg/dL)	185.0 ± 147.2	140.5 ± 69.1	0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.5 ± 14.3	34.0 ± 18.1	0.002
LDL-C (mg/dL)	105.7 ± 38.5	79.3 ± 36.0	0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 1.0	1.5 ± 1.3	0.001
Dep. Cr (ml/min)	100.3 ± 47.6	75.1 ± 56.4	0.0001
Albuminuria (mg/24 h)	279.6 ± 1172.9	563.5 ± 1405.3	0.084

Los resultados se expresan como medias ± desviaciones estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glucosilada; CT= colesterol total; TG= triglicéridos; HDL-C=colesterol de alta densidad; LDL-C= colesterol de baja densidad; Dep. Cr= depuración de creatinina.

No se encontraron diferencias significativas en el grupo de mortalidad al comparar los diferentes estratos de HbA<sub>1c</sub>. Se realizó otro análisis para comparar la mortalidad al dividir a los grupos por cuartiles de HbA<sub>1c</sub>, en donde tampoco se observaron diferencias significativas (Cuadro 4). Sin embargo, se observó que el 56.8% de quienes fallecieron tenían descontrol de la glucosa con HbA<sub>1c</sub> ≥ 8.0% y al dividir al grupo de mortalidad en los que tuvieron HbA<sub>1c</sub> < 8.0% y ≥ 8.0% se encontraron diferencias significativas (43.2% vs 56.8%, p= 0.026).

Las frecuencias de hipoglucemia y neuroglucopenia fueron documentadas más frecuentemente en el grupo de mortalidad, con significado estadístico (Cuadro 5).

El tratamiento más frecuente, como monoterapia o terapia combinada para hipertensión, fue con IECA 145 (43%) en el grupo de supervivencia y 40 (46%) en el grupo de mortalidad, seguido de los calcio antagonistas y los beta bloqueadores. Los hipolipemiantes más utilizados en monoterapia o en terapia combinada fueron las estatinas: 156 (46%) en el grupo de supervivencia y 14 (16%) en el grupo de mortalidad, seguido de los fibratos. Con respecto a la diabetes, el tratamiento farmacológico más utilizado en monoterapia o combinación fue la metformina: 204 (60%) en el grupo de supervivencia y 36 (41%) en el grupo de mortalidad, seguido por insulina: 180 (53%) en el grupo de supervivencia y 47 (53%) en el de mortalidad.

Las principales causas de muerte de nuestra población fueron las enfermedades infecciosas (35%), enfermedad

arterial periférica (23%) y enfermedad arterial coronaria (15%). (Cuadro 6)

**Cuadro 4.** Concentraciones de HbA<sub>1c</sub> de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	P
Concentraciones de HbA <sub>1c</sub> (%)			0.097
≤ 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
6.51-7.99	96 (28.3)	17 (19.3)	
≥ 8.01	151 (44.5)	50 (56.8)	
Cuartiles HbA <sub>1c</sub> (%)			0.223
< 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
6.51-7.70	89 (26.3)	16 (18.2)	
7.71-10.10	82 (24.2)	24 (27.3)	
>10.11	76 (22.4)	27 (30.7)	

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glucosilada.

**Cuadro 5.** Episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia, según mortalidad

Variable n	Supervivencia (n=340)%	Muerte (n=88)%	p
Hipoglucemia	74 (21.8)	28 (31.8)	0.036
Neuroglucopenia	5 (1.5)	8 (9.1)	0.001

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes.

**Cuadro 6.** Frecuencia de las diferentes causas de muerte

Variable	n=88 (%)
Infección	31 (35.2)
EAP	20 (22.7)
EAC	13 (14.8)
IRC	7 (8.0)
EVC	6 (6.8)
Hipoglucemia	5 (5.7)
Causa desconocida	4 (4.5)
Cáncer	1 (1.1)
Otras causas	1 (1.1)

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. EAP= enfermedad arterial periférica; EAC= enfermedad arterial coronaria; IRC= insuficiencia renal crónica; EVC= enfermedad vascular cerebral.

## DISCUSIÓN

El control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan que la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) sea de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores aleatorizados cuestionan las ventajas de este tratamiento.<sup>8</sup>

Uno de ellos es el estudio ACCORD, en donde un régimen intensivo de disminución de la glucosa fue asociado con incremento de la mortalidad (HR 1.22, IC 95% 1.01 A 1.46, p=0.04).<sup>6</sup> Este estudio se realizó en una población con dos o más factores de riesgo. Un metanálisis reciente de 13 ensayos clínicos controlados aleatorizados, mostró que no hay beneficio de un tratamiento intensivo de reducción de la glucosa en la mortalidad por todas las causas (RR 1.04, IC 95% 0.91 a 1.19) o muerte por causas cardiovasculares (RR 1.11, IC 95% 0.86 a 1.43) en adultos con diabetes mellitus tipo 2.<sup>8</sup> Más aún, el incremento de 19% en todas las causas de mortalidad y 43% en muerte por causas cardiovasculares, no puede ser descartado.<sup>8</sup> Un estudio de cohorte retrospectiva reciente reportó un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas, en diabéticos con menores concentraciones de HbA<sub>1c</sub> (6.4%, HR 1.52, IC 95% 1.32 a 1.76) y en las más altas (10.5%, HR 1.79, IC 95% 1.56 A 2.06).<sup>7</sup>

En este estudio no se encontró mayor porcentaje de mortalidad en los diabéticos con concentraciones de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5% o ≥ 8.0%, con respecto a los diabéticos con concentraciones de HbA<sub>1c</sub> entre 6.6 y 7.9%. El 56.8% de los fallecidos tuvo un significativo mayor descontrol glucémico (HbA<sub>1c</sub> ≥ 8.0%).

Estos hallazgos concuerdan con los del estudio UKPDS que reportó disminución de la mortalidad de 10% (-11 a 27, p=0.34) para muerte relacionada con diabetes y de 6% (-10 a 20, p=0.44) para cualquier causa de muerte, en pacientes diabéticos tipo 2 que tuvieron un tratamiento intensificado para el control de la glucosa. El diseño de este estudio fue de ensayo clínico controlado aleatorizado.<sup>3</sup>

Los resultados de este estudio difieren de los reportados por Currie y colaboradores, quienes en una cohorte retrospectiva de 27,965 pacientes demostraron que las concentraciones bajas o altas de HbA<sub>1c</sub> se asociaban con incremento en todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares.<sup>7</sup> Estas diferencias pueden deberse al tipo

de diseño utilizado en este estudio, al tipo de población o a la potencia estadística, determinado por el gran número de sujetos estudiados por Currie y colaboradores.

El estudio ADVANCE, realizado para valorar el efecto del control tensional y glucémico intensivos (HbA<sub>1c</sub> <7.5%) en las complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con regímenes de hipoglucemiantes orales, se reportó que el control glucémico estricto no se asoció con incremento en la mortalidad.<sup>5</sup>

En el estudio ACCORD, los resultados mostraron que los pacientes con enfermedad cardiovascular o con al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular o aterosclerosis severa y HbA<sub>1c</sub> de 7.5% que permanecieron en estricto control glucémico intensivo (HbA<sub>1c</sub> <6.0% vs 7.0-7.9%) tuvieron mortalidad aumentada (HR 1.22, 95% CI 1.01-1.46).<sup>6</sup>

La disminución de la supervivencia en pacientes con concentraciones bajas de HbA<sub>1c</sub> puede relacionarse con episodios de hipoglucemia, que es una complicación común del control intensivo de la glucosa. En el estudio ACCORD la mortalidad fue tres veces mayor en los pacientes de ambos grupos con episodios de hipoglucemia severa en comparación con los que no los tuvieron.<sup>6</sup> Asimismo en el estudio VADT, más de un episodio de hipoglucemia severa se asoció con aumento de 88% en el riesgo relativo de muerte súbita.<sup>9</sup> La hipoglucemia se asocia con varias secuelas que pueden aumentar la mortalidad. Existe una asociación entre la hipoglucemia y las manifestaciones adrenérgicas e hipocalémicas y el inicio de arritmias cardíacas en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. La hipoglucemia también puede contribuir a variabilidades de la glucosa y aumentar el estrés oxidativo y la inflamación vascular, lo que predispone a la disfunción vascular e inestabilidad de la placa en pacientes con aterosclerosis.<sup>7</sup> Aunque en el estudio aquí realizado no se demostró mayor mortalidad entre los pacientes con HbA<sub>1c</sub> <6.5%, los episodios de

hipoglucemia y neuroglucopenia sí fueron más frecuentes en el grupo de mortalidad.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con HbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5% no hubo mayor mortalidad. Las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> ≥ 8.0% se asociaron con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2.

## REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
2. The DCCT 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;329:977-986.
3. 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;352:837-853.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose-lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
7. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Braco OL, et al. Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-489.
8. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.