

# ESTUDIO DISCOVER EN LA POBLACIÓN ARGENTINA

## DISCOVER STUDY IN THE ARGENTINE POPULATION

Dafne Walter<sup>1</sup>, Gustavo Frechtel<sup>2</sup>, Silvia Gorbán de Lapertosa<sup>3</sup>, Víctor Commendatore<sup>4</sup>, Alejandro Chertkoff<sup>5</sup>, Adriana Villarino<sup>6</sup>, Graciela Fuente<sup>7</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica de alta prevalencia que constituye un importante factor de riesgo cardiovascular, en la cual los pacientes no sólo se diagnostican tardíamente, sino que permanecen por tiempos prolongados con mal control de la glucemia y de los demás factores de riesgo cardiovascular. Se registra una significativa inercia terapéutica en la implementación de drogas anti-diabéticas en la segunda línea de tratamiento.

**Objetivos:** el objetivo principal del estudio DISCOVER fue proporcionar datos del mundo real para evaluar la terapéutica anti-diabética y los resultados clínicos prospectivos en pacientes con DM2 que inician una terapia farmacológica de segunda línea para la reducción de la glucemia.

El objetivo secundario fue informar los datos de referencia de Argentina comparados con pacientes del mundo global, incluyendo variables metabólicas, edad, antigüedad de la enfermedad y riesgo cardiovascular.

**Materiales y métodos:** DISCOVER es un estudio observacional, prospectivo, de tres años de duración, en el cual participaron pacientes de 37 países con DM2, con mal control glucémico, que requerían una terapia anti-diabética de segunda línea. Argentina participó con 14 centros urbanos. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de DM2 mayores de 18 años que requerían segunda línea de tratamiento para control de la glucemia luego del tratamiento de primera línea oral, con una monoterapia, o terapia doble o triple administrada como combinación de dosis fija.

**Resultados:** se presentan los datos correspondientes a la Argentina. Se enrolaron 299 pacientes con diagnóstico de DM2 (51,3% hombres) que estaban fuera del objetivo de control glucémico (el control glucémico se estableció de acuerdo al valor de HbA1c de <7% según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, ADA 2020). La edad media fue de 59 años±10 años. El valor medio de la HbA1c fue de 8,8%±1,9% con glucemia en ayunas promedio de 182,9 mg/dl±59,6 mg/dl. Se registró una media de índice de masa corporal (IMC) de 32,2kg/m<sup>2</sup>± 6,0kg/m<sup>2</sup>. Argentina tuvo un porcentaje alto de sujetos mayores de 25 años con IMC elevado (90%).

Un importante porcentaje de los parámetros lipídicos estaba fuera de los objetivos de control para pacientes con diabetes. La guía ADA 2020 recomienda el uso de estatinas de moderada potencia con los siguientes valores de LDL colesterol (LDLc): <100 mg/dl para pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular y de <70 mg/dl para pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular, uso de estatinas de alta potencia y valores de triglicéridos <150 mg/dl siguiendo los criterios de ADA 2020.

Los valores medios de colesterol total fueron de 188 mg/dl±44 mg/dl para LDLc 114,39 mg/dl±10 mg/dl y los triglicéridos con una media 180,1mg/dl±97,6mg/dl.

### ABSTRACT

**Introduction:** type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent metabolic disease, which constitutes an important cardiovascular risk factor, in which patients are not only diagnosed late, but remain for prolonged times, with glycemic and other cardiovascular risk factors poorly controlled. There is a significant therapeutic inertia in the implementation of antidiabetic drugs in the second line of treatment.

**Objectives:** the main objective of the DISCOVER study was to provide real-world data to assess antidiabetic therapy and prospective clinical outcomes in patients with T2DM who initiate a second line pharmacological therapy for blood glucose reduction. The secondary objective was to obtain data from Argentina on glycemic control, metabolic control, comorbidities, cardiovascular risk factors and the concomitant therapeutic approach compared to the global world.

**Materials and methods:** DISCOVER is a prospective 3-year observational study in which patients from 37 countries with T2DM with poor glycemic control who required second line antidiabetic therapy were involved. Argentina participated with 14 urban centers. Inclusion criteria were: patients with a diagnosis of T2DM over 18 years of age who require a second line of treatment for glycemic control after oral first line treatment, with monotherapy, or double or triple therapy administered as a fixed dose combination.

**Results:** Argentina data are presented. 299 patients with a diagnosis of T2DM, were enrolled (51.3% men) who were outside the objective of glycemic control (glycemic control was established according to the HbA1c value of <7% according to the criteria of the American Diabetes Association, ADA 2020). Mean age was 59 years±10 years. The mean HbA1c value was 8.8%±1.9% with an average fasting glucose of 182.9 mg/dl ±59.6 mg/dl.

An average body mass index (BMI) of 32.2kg/m<sup>2</sup>±6.0 kg/m<sup>2</sup> was recorded. Argentina had a high percentage of subjects over 25 years with high BMI (90%).

A high percentage of lipids parameters were outside the control objectives for diabetic patients. The ADA 2020 guidelines recommends the use of moderately potent statin with the following LDL cholesterol (LDLc) values <100 mg/dl for patients without cardiovascular disease and LDLc <70 mg/dl for patients with cardiovascular disease and use of high potency statin and triglyceride values <150 mg/dl following the criteria ADA 2020 guidelines.

The average total cholesterol values were 188 mg/dl±44 mg/dl, for LDLc 114.39 mg/dl±10 mg/dl. Triglycerides with a mean 180.1 mg/dl±97.6 mg/dl.

A two year follow up showed a statistically significant decrease in blood glucose and HbA1c levels, as well as lipids parameters, although the recommended treatment goals were not achieved, in despite of which only 25% of patients received

En el seguimiento a dos años se verificó un descenso estadísticamente significativo de los niveles de glucemia y HbA1c, así como de los parámetros lipídicos, aunque no se lograron los objetivos de tratamiento recomendados, a pesar de lo cual sólo aproximadamente el 52% de los pacientes recibía tratamiento con estatinas. Las drogas antidiabéticas más utilizadas en la segunda línea fueron los inhibidores de DPP-4 y las sulfonilureas.

**Conclusiones:** se reconoció un alto grado de inercia en cuanto a la progresión para establecer una segunda línea de tratamiento, a partir del nivel alto de HbA1c con que se inició el mismo.

Este estudio puso de manifiesto la situación del control metabólico, factores de riesgo cardiovascular asociados y el tratamiento de la DM2 en el mundo real de nuestro país, a partir de lo cual deben tomarse las medidas necesarias con el objetivo de mejorar los parámetros presentados y evaluarlos con estudios similares al actual. Es importante continuar trabajando para evitar la progresión de la diabetes hacia las complicaciones crónicas en aquellos pacientes que ya desarrollaron la enfermedad.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; tratamiento; inercia terapéutica; factores de riesgo cardiovascular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2020; Vol. 54 (31-38)

*statin treatment. The most used antidiabetic drugs in the second line were sulfonylureas and DPP-4 inhibitors.*

**Conclusions:** a high degree of inertia was recognized in terms of progression to establish a second line of treatment, based on the high level of HbA1c with which it was initiated.

*This study showed the situation of metabolic control, associated cardiovascular risk factors and the treatment of T2DM in the real world of our country. Necessary measures must be taken in order to improve the parameters presented and they must be able to be evaluated with studies similar to the current one.*

*It is important to continue working to prevent the progression of diabetes toward chronic complications in those patients who have already developed the disease.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; treatment; therapeutic inertia; cardiovascular risk factors.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2020; Vol. 54 (31-38)

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna y en Nutrición-Diabetes, Medical Scientific Liaison CVRM AstraZeneca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médico especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA), Jefe de Nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martín, Jefe de Diabetes del Hospital Sirio Libanés, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Profesora Titular de Nutrición y Educación para la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

<sup>4</sup> Rango académico: Magister/Director de las Diplomaturas inicial y avanzada de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) 2019, Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital San Martín de Paraná, Paraná, Entre Ríos, Argentina

<sup>5</sup> Médico Diabetólogo y Nutricionista, Director Médico del Centro Médico Diabetológico (CEMEDIAB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Médica especialista en Diabetología, Universidad Nacional de Córdoba, especialista en Medicina Interna, Docente Universitaria, Jefa del Área de Diabetes, Instituto Médico DAMIC/Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina

<sup>7</sup> Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Consultora de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand, Consultorio Médico Dra. Fuente, Coordinadora del Estudio DISCOVER en Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Dafne Walter

E-mail: walterdafne@gmail.com

Correspondencia: Nicolas de Vedia 3616 (C1430DAH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 27/01/20

Fecha de trabajo aceptado: 05/03/20

**Conflictos de interés:** Dafne Walter: Medical Scientific Liaison CVRM AstraZeneca; Gustavo Frechtel: *speaker*, asesorías, *advisory boards*, protocolos de investigación clínica de: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Craveri, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Montpellier, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Takeda; Graciela Fuente: *speaker* de Abbot, AstraZeneca, Casasco, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis; Silvia Gorbán de Lapertosa: *speaker* de Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Montpellier, AstraZeneca, investigadora principal en protocolos de Merck, Novo Nordisk, Pfizer, Eli Lilly, AstraZeneca, Sanofi Aventis; Víctor Commendatore: asesorías, *advisory boards*, protocolos de investigación clínica de: Sanofi Aventis, Montpellier, Intarcia Therapeutic, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen; Alejandro Chertkoff: *speaker* de Craveri, Servier, Merck Sharp & Dohme.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las mayores amenazas para la salud del siglo XXI<sup>1,2</sup>, y presenta una alta prevalencia e incidencia en el mundo sin distinción entre países desarrollados y no desarrollados.

En Latinoamérica la prevalencia de DM se informa entre el 8 y el 13% de los adultos de 20 a 79 años (entre el 24 y el 62% no están diagnosticados)<sup>3,4,6</sup>. Se espera que la prevalencia de DM siga

en aumento<sup>2,7,8</sup> debido a la transición demográfica<sup>7</sup> y los cambios en el estilo de vida<sup>1,3,9</sup>. Además, del 10 al 15,4% de los adultos de entre 20 y 79 años tienen intolerancia a la glucosa, lo que los pone en alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

En nuestro país, según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo recientemente publicada, el 12,8% de las personas mayores de 20 años tiene diagnóstico de diabetes<sup>20</sup>.

La diabetes se ha convertido en una de las principales causas de muerte (aproximadamente el 45,0% de los fallecimientos ocurrió en el grupo de edad de 20 a 79 años)<sup>1,11,12</sup> y discapacidad en Latinoamérica<sup>13,14</sup>.

El riesgo de morir por enfermedad cardiovascular (ECV) es de dos a tres veces mayor entre las personas con DM en comparación con aquellas sin esta patología<sup>10,15</sup>.

La asociación entre el grado de hiperglucemia y las comorbilidades microvasculares y macrovasculares ha sido bien establecida, aunque con mayor correlación en la progresión de la enfermedad microvascular<sup>16</sup>. Su contribución junto con otras comorbilidades (hipertensión, dislipidemia y obesidad)<sup>3</sup> a la mortalidad por DM2 es sustancial. La reducción del nivel de glucosa a partir de la implementación de una adecuada indicación con cambios de estilo de vida y la farmacoterapia, especialmente si se comienza temprano, puede contribuir a retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares<sup>17</sup>. Por el contrario, la reducción de complicaciones macrovasculares requiere del control de los otros factores de riesgo cardiovascular<sup>3,17,18</sup>. En los últimos años se realizaron estudios con fármacos para la diabetes con impacto cardiovascular como parte del manejo terapéutico para la reducción de este tipo de eventos en pacientes con DM2<sup>19</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio DISCOVER fue proporcionar datos del mundo real para evaluar la terapéutica antidiabética y los resultados clínicos prospectivos en pacientes con DM2 que inician una terapia farmacológica de segunda línea para la reducción de la glucemia.

El estudio recogió datos sobre el control metabólico de los pacientes y los factores de riesgos cardiovascular asociados. Esta información es muy valiosa para Argentina porque permite tomar decisiones sobre políticas de salud e intervenciones en grandes poblaciones, incluidas las estrategias para prevenir complicaciones.

El objetivo secundario de este trabajo fue informar los datos de referencia de Argentina comparados con pacientes del mundo global, incluyendo variables metabólicas, edad, antigüedad de la enfermedad, control metabólico y riesgo cardiovascular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

El programa de estudio multinacional DISCOVER

es un ensayo no intervencionista, observacional y prospectivo realizado en todo el mundo. Se reclutaron pacientes desde diciembre de 2014 a julio de 2016. Se planificó un seguimiento de hasta dos años desde el inicio de la terapia de segunda línea.

Los investigadores recopilaron información sobre el historial de los pacientes y los procedimientos relacionados en los registros médicos. El diagnóstico y la interpretación de las comorbilidades se basaron en el criterio de los investigadores. Los participantes tuvieron una evaluación clínica y recibieron la atención médica estándar según lo determinaron sus médicos tratantes.

### Recopilación de datos

Participaron del estudio 14 centros de investigación. Los sitios eran diversos e incluían médicos de atención primaria o comunitarios, especializados en diabetes, o centros de enseñanza universitaria con coberturas de salud públicas y privadas.

Todos los sitios estaban en zonas urbanas. Los médicos que asistieron eran endocrinólogos, especialistas en diabetes o médicos internistas.

Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado y los datos se recopilaron mediante un formulario electrónico de informe de caso.

Se recolectaron datos demográficos y antropométricos, resultados de pruebas de laboratorio, historial médico de DM2, presencia de comorbilidades, medicación concomitante y nivel de atención.

En este manuscrito se describieron los pacientes de Argentina desde el comienzo de la segunda línea de tratamiento.

Como se trata de un estudio observacional, no hubo evaluación de laboratorio central.

El protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki, la Conferencia Internacional de Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones locales para la investigación clínica.

Los valores que determinaron aumento de sobrepeso/obesidad, datos de colesterol total, LDL, HDL, TG, enzimas hepáticas y tensión arterial fueron provistos por el investigador principal de cada centro.

Los principales criterios de inclusión y exclusión fueron:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de DM2 mayores de 18 años.
  - Pacientes que requerían segunda línea de tratamiento para el control de la glucemia luego del tratamiento de primera línea oral, con una mono-

terapia, o terapia doble o triple administrada como combinación de dosis fija.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con DM1.
- Pacientes embarazadas al momento del reclutamiento.
- Pacientes que recibían tratamiento con quimioterapia o esteroideos.
- Pacientes sometidos a diálisis o que recibieron trasplante renal.
- Pacientes que usaban insulina o un agente inyectable como tratamiento de primera línea terapéutica o que iniciaban la terapia dual después de tomar previamente dos líneas diferentes de monoterapia.
- Pacientes que empleaban medicación a base de hierbas o remedios naturales por su cuenta como tratamiento de primera línea.
- Pacientes que participaron de un ensayo intervencionista.
- Pacientes que presentaban cualquier condición o circunstancia que en opinión del investigador podría reducir significativamente el seguimiento planificado a tres años (por ejemplo, amenaza de vida, turismo, un hablante no nativo o mala comprensión del idioma local en el lugar donde los servicios de intérprete no estaban disponibles, trastornos psiquiátricos, falta de voluntad para dar el consentimiento).

### Métodos estadísticos

Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir variables demográficas, características del paciente, patrones de tratamiento, cambio en el nivel de HbA1c, glucosa en sangre, perfil lipídico, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial y presencia de complicaciones.

Los datos descriptivos se presentaron como números (porcentajes y desviación estándar según correspondiera). El análisis estadístico se realizó por ANOVA de una vía y test *post hoc* de Bonferroni.

### Financiación y responsabilidades

El estudio DISCOVER fue financiado por Astra-Zeneca. Como se trata de un estudio no intervencionista, no se suministran ni financian medicamentos.

### RESULTADOS

Argentina enroló 299 pacientes con diagnóstico de DM2, de los cuales el 51,3% era hombre y estaba fuera del objetivo de control metabólico. La edad media fue de 59 años $\pm$ 10 años

La mayoría de los pacientes tenía un nivel de

educación primaria (32,5%) o secundaria (40,2%).

El consumo de tabaco estuvo presente en el 12,7%. Se informó la ingesta regular de alcohol en el 34,1% de los pacientes.

El valor medio de la HbA1c fue de 8,8% $\pm$ 1,9%, con una glucosa en ayunas promedio de 182,9 mg/dl $\pm$ 59,6 mg/dl.

Se desconoció cuánto tiempo los pacientes, previamente a su ingreso al estudio, presentaron valores de glucosa/HbA1c por encima de los objetivos recomendados.

Se observó una media de IMC de 32,2 $\pm$ 6,0kg/m<sup>2</sup>. Argentina tuvo un porcentaje alto de sujetos mayores de 25 años con IMC elevado (90%).

Se registró una media de tensión arterial sistólica de 131 mmHg $\pm$ 17 mmHg y la de presión arterial diastólica fue de 80 mmHg $\pm$ 10 mmHg.

Un alto porcentaje de los parámetros lipídicos estaba fuera de los objetivos de control para pacientes con diabetes. Los valores medios de colesterol total fueron de 188 mg/dl $\pm$  44 mg/dl y para LDL colesterol (LDLc) de 114,39 mg/dl $\pm$ 10 mg/dl. Los triglicéridos presentaron una media de 180,1 mg/dl $\pm$ 97,6 mg/dl.

En la Tabla 1 se observan las características basales al comparar la población argentina con la de América Latina y el resto de los países participantes. Los diferentes parámetros presentados están en línea con los de América Latina y los globales.

En la Tabla 2 se presentan los datos de laboratorio basal a los 6, 12 y 24 meses.

Se evaluaron HbA1c, glucemia en ayunas, glucemia postprandial, colesterol total, HDLc, LDLc y TG, creatinina sérica, relación albuminuria/creatininuria y enzimas hepáticas.

Se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en la HbA1c, glucemia en ayunas y lípidos (colesterol total, LDLc y TG). Es de destacar un incremento de los niveles séricos de creatinina hacia el segundo año, sin cambios en la relación albuminuria/creatininuria. En nuestra población se encontró un aumento con significación estadística de los niveles de creatinina entre el primero y segundo año; si bien llama la atención, entre otros factores, podría corresponder al mal control metabólico de estos pacientes y a la inercia terapéutica demostrada en el trabajo.

A partir de los altos niveles de glucemia y HbA1c se estableció una situación de inercia en el comienzo de la segunda línea de tratamiento. En el resto de los parámetros no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos.

En la Tabla 3 se muestra el tratamiento de base

al momento del ingreso al estudio, donde se observó que el 84,6% de los pacientes estaba bajo tratamiento con metformina como monodroga seguido por el tratamiento dual de metformina más sulfonilurea en un 8,4%

En la Tabla 4 se describe la segunda línea de tratamiento y fueron los inhibidores de DPP-4 las drogas más utilizadas, seguidas por las sulfonilureas. Sólo un 6,7% de los pacientes se encontraba bajo tratamiento insulínico en combinación con drogas antidiabéticas no insulínicas.

En la Tabla 5 se presenta la medicación concomitante para el tratamiento de las comorbilidades de la diabetes; más del 60% de los pacientes se encontraba medicado para hipertensión arterial y fueron los inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina (IECA) las drogas más utilizadas en aproximadamente el 50% de ellos.

Como puede observarse en la Tabla se dividió el tratamiento para la hipercolesterolemia en estatinas de alta potencia (aquellas que disminuyen el colesterol en un 50%: rosuvastatina 20 mg-40 mg y atorvastatina 40 mg-80 mg) y de baja potencia (aquellas que reducen el colesterol entre 30-49%, el resto de las estatinas)<sup>20</sup>.

Aproximadamente el 55% de los pacientes se encontraba medicado con drogas hipolipemiantes, el 52% bajo tratamiento con estatinas y sólo el 5% recibió tratamiento con fibratos.

El tratamiento hipolipemiante no correspondió a la suma total porque había pacientes que estaban medicados tanto con estatinas como con fibratos.

Parámetro (media)	Argentina (n=299)*	América Latina (n =1.616)	Global (n=14.005)*
Sexo masculino (%)	51,2%	45,8%	53,1%
Edad (años)	59,9	58,6	56,7
Tiempo desde el diagnóstico de DM2 (años)	6,49	6,9	5,6
HbA1c	8,8%	8,5	8,4
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	32,2	30,3	29,5

\*Cantidad de pacientes de los que se tiene esta información.

**Tabla 1:** Comparación de la población argentina con la de América Latina y el resto de los países participantes.

	Seguimiento-tiempo				Valor de p
	(0) Base n=299	(6) 6 meses n=262	(12) 12 meses n=263	(24) 24 meses n=258	
HbA1C(%) Media±SD mediana (IQR)	8,8±1,9 8,4 (7,5, 9,8)	7,4±1,3 7,1 (6,5, 8,1)	7,6±1,7 7,3 (6,5, 7,9)	7,6±1,5 7,4 (6,5, 8,5)	<0,001
Glucemia en ayunas (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	182,7±59,9 171,0 (140,0, 218,0)	145,5±48,0 139,5 (114,0, 165,0)	143,0±42,6 134,0 (112,0, 162,0)	153,8±53,7 140,5 (116,0, 174,0)	<0,001
Glucosa postprandial (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	191,5±62,4 184,0 (153,0, 225,0)	153,7±55,4 140,0 (117,0, 171,0)	163,1±87,1 140,0 (128,0, 172,0)	126,1±30,3 120,0 (108,0, 137,0)	<0,001
HDL (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	44,5±10,1 43,0 (38,0, 51,0)	43,7±11,7 43,0 (36,0, 49,0)	46,8±12,1 44,5 (39,0, 52,5)	44,0±12,3 42,0 (34,0, 49,0)	NS
LDL (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	114,7±39,1 111,0 (87,5, 135,0)	103,6±43,0 100,5 (77,5, 121,0)	106,5±32,5 104,5 (83,0, 126,0)	98,9±31,5 95,0 (82,0, 112,0)	0,021
Colesterol total (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	188,1±44,1 188,5 (158,0, 215,0)	175,5±52,9 175,0 (143,0, 195,0)	180,5±35,9 175,0 (155,0, 203,0)	171,7±35,9 166,0 (149,0, 197,0)	0,012
Triglicéridos (mg/dL) Media±SD mediana (IQR)	180,1±97,6 161,0 (115,0, 207,0)	177,9±139,0 150,0 (115,0, 206,0)	151,6±63,3 136,0 (106,0, 185,0)	175,2±114,8 148,0 (111,0, 198,0)	0,016
Albúmina/creatinina (mg/g) Media ± SD mediana (IQR)	39,5±86,0 10,0 (5,0, 36,0)	97,6±173,4 21,5 (12,5, 92,7)	68,3±136,7 12,5 (4,8, 61,8)	113,9±259,4 10,0 (5,0, 16,0)	NS
Creatinina sérica Media±SD mediana (IQR)	1,2±1,4 0,9 (0,7, 1,1)	1,0±0,3 1,0 (0,8, 1,1)	1,4±1,7 0,9 (0,7, 1,1)	2,6±3,1 1,1 (0,8, 1,3)	<0,001

	Seguimiento-tiempo				Valor de p
	(0) Base n=299	(6) 6 meses n=262	(12) 12 meses n=263	(24) 24 meses n=258	
Alanina transaminasa (ALT IU/L) Media±SD mediana (IQR)	29,6±23,2 22,0 (16,0, 32,0)	27,4±15,5 26,0 (18,0, 31,0)	30,0±27,4 21,5 (16,0, 32,0)	22,5±8,2 22,0 (16,0, 27,0)	NS
Aspartato transaminasa (AST: IU/L) Media±SD mediana (IQR)	28,1±21,1 22,0 (16,0, 30,0)	26,4±16,6 20,0 (16,0, 33,0)	27,7±19,8 21,0 (16,0, 30,0)	23,9±9,6 22,0 (17,0, 29,0)	NS
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT IU/L) Media±SD mediana (IQR)	59,1±48,3 47,0 (2,0, 74,0)	59,5±20,3 59,0 (53,0, 61,0)	47,8±16,0 50,5 (37,0, 58,5)	55,3±39,5 40,0 (32,0, 67,0)	NS

NS: no-significativo ( $p \geq 0,050$ ).

Análisis estadístico realizado con datos transformados logarítmicos.

**Tabla 2:** Parámetros de laboratorio.

	Total n=299
Primera línea de tratamiento	
(1) Met (mono)	253 (84,6%)
(2) SU (mono)	10 (3,3%)
(3) iDPP-4 (mono)	3 (1,0%)
(4) Otra (mono)	1 (0,3%)
(5) Met+SU (dual)	25 (8,4%)
(6) Met+iDPP4 (dual)	4 (1,3%)
(8) Otro tratamiento dual	1 (0,3%)
(9) Met+SU+iDPP-4 (triple)	2 (0,7%)

Medicación con la cual los pacientes fueron incorporados al estudio.

Met: metformina; SU: sulfonilureas; mono: monoterapia; iDPP-4: inhibidor de depeptidilpeptidasa 4.

**Tabla 3:** Medicación de base con la que los pacientes ingresaron al estudio.

	Total n=299
Segunda línea de tratamiento	
(1) Met monoterapia	2 (0,7%)
(2) SU (mono)	1 (0,3%)
(3) iDPP-4 (mono)	6 (2,0%)
(6) Other monoterapia	1 (0,3%)
(7) Met+SU (dual)	90 (30,1%)
(8) Met+iDPP-4 (dual)	108 (36,1%)
(9) Met+SGLT (dual)	13 (4,3%)
(10) Met+otra (dual)	6 (2,0%)
(11) SU+TZD (dual)	4 (1,3%)
(12) Otros tratamientos duales	6 (2,0%)
(13) Met+SU+iDPP-4 (triple)	4 (1,3%)
(14) Met+SU+TZD (triple)	21 (7,0%)
(16) Otra terapia triple	8 (2,7%)
(17) 4 o 4+ terapia	9 (3,0%)
(18) Insulina (también puede recibir terapia oral)	20 (6,7%)

Met: metformina; SU: sulfonilureas; mono: monoterapia; TZD: tiazolidinedionas; iDPP-4: inhibidor de depeptidilpeptidasa 4.

**Tabla 4:** Segunda línea de tratamiento.

	Seguimiento-tiempo			
	(0) Base n=299	(6) 6 meses n=262	(12) 12 meses n=263	(24) 24 meses n=258
Hipertensión	171 (57,2%)	164 (62,6%)	161 (61,2%)	169 (65,5%)
IECAs	137 (45,8%)	129 (49,2%)	130 (49,4%)	134 (51,9%)
Betabloqueantes	51 (17,1%)	50 (19,1%)	50 (19,0%)	52 (20,2%)
Antagonista canales calcio	30 (10,0%)	28 (10,7%)	29 (11,0%)	29 (11,2%)
Diuréticos	22 (7,4%)	23 (8,8%)	23 (8,7%)	20 (7,8%)
Otras	3 (1,0%)	4 (1,5%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
Medicación para lípidos	124 (41,5%)	123 (46,9%)	122 (46,4%)	143 (55,4%)
Estatinas baja potencia	56 (18,7%)	58 (22,0%)	58 (22,1%)	71 (27,5%)
Estatinas alta potencia	61 (20,4%)	60 (22,7%)	58 (22,1%)	66(25,6%)
Fibratos	14 (4,7%)	13 (5,0%)	12 (4,6%)	15 (5,8%)

**Tabla 5:** Tratamiento concomitante.

## DISCUSIÓN

La cohorte de Argentina del estudio DISCOVER incluyó clínicas privadas y públicas centradas en la atención de pacientes con diabetes y la mayoría de los médicos tratantes que participó era especialista.

Los médicos se seleccionaron cuidadosamente entre diferentes especialidades, entornos de atención y ubicaciones geográficas. Para garantizar la validez externa de los resultados, las ubicaciones urbanas de nuestros sitios reflejan la mayor proporción de personas con diabetes que vive en áreas urbanas<sup>1,3,22,24</sup>.

Se informó una mayor prevalencia de diabetes en mujeres con menor educación y de bajos recursos dado que en nuestra muestra hallamos un alto porcentaje de pacientes con un bajo nivel educativo. Factores asociados como el nivel socioeconómico de la población, estilos de vida poco saludables, el incumplimiento en la terapéutica y la falta de educación sobre la enfermedad<sup>22</sup> contribuirían a un control deficiente de la glucemia<sup>1</sup>.

El control glucémico es fundamental para evitar la progresión de las complicaciones crónicas de la DM2. Los ensayos clínicos demostraron reducciones significativas en las complicaciones microvasculares con la terapia temprana e intensificada<sup>1,2</sup>, en base a esto cada tres meses se recomiendan seguimientos de los niveles de HbA1c por la mayoría de las guías para mantener los niveles de glucemia a largo plazo en el objetivo (HbA1c <7%)<sup>9,20</sup>. A pesar de estas recomendaciones, el 80% de nuestros pacientes tenía niveles >7%. Por lo tanto, se necesitan enfoques de tratamiento más tempranos e intensivos para lograr el control metabólico y prevenir complicaciones microvasculares.

Las complicaciones microvasculares impactan significativamente en la calidad de vida y la mortalidad en pacientes con DM2<sup>7,9</sup>. La diabetes es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores. Se estima que del 20 al 40% de los pacientes desarrollarán nefropatía y del 20 al 35% retinopatía.

En nuestra población encontramos un aumento con significación estadística de los niveles de creatinina, entre el primero y segundo año; si bien llama la atención entre otros factores, podría corresponder al mal control metabólico de estos pacientes y a la inercia terapéutica demostrada en el trabajo.

Estos pacientes tendrán un mayor riesgo (de 10 a 20 veces en comparación con los pacientes sin dia-

betes) de sufrir amputaciones de las extremidades inferiores<sup>1,23</sup> después de 10 años de enfermedad<sup>25</sup>.

También se evidencia el tipo de tratamiento más frecuentemente utilizado: un 36,1% de los pacientes estaba medicado con metformina+iDPP-4 como segunda línea terapéutica y le siguió un 30,1% con metformina+sulfonilurea. Debemos tener en cuenta que este reclutamiento concluyó en 2016 y que este escenario se habría modificado en la actualidad a partir del advenimiento de drogas como los inhibidores de SGLT-2.

En nuestra muestra un alto porcentaje de pacientes sufría sobrepeso/obesidad, por lo tanto, es importante establecer un tratamiento para evitar complicaciones adicionales y mejorar el control glucémico, entre ellos el descenso de peso en estos pacientes demostró beneficios clínicos con la pérdida del 10% del peso en aquellos con DM2<sup>3,25</sup>.

Los niveles elevados de tensión arterial se asociaron a mayor mortalidad, riesgo de accidente cerebrovascular, daño ocular y renal, aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y eventos microvasculares<sup>18,21</sup>.

Los ajustes de los medicamentos antihipertensivos deben realizarse hasta alcanzar el objetivo <140/80 mm Hg propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Este hallazgo indica la necesidad de administrar una terapia antihipertensiva efectiva<sup>4</sup>.

La reducción en los niveles de colesterol debe realizarse con mayor intensidad para evitar el riesgo de complicaciones dado que reducen en un 13% el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, por ello es muy importante implementar un tratamiento adecuado.

Nuestros hallazgos muestran que los pacientes con DM2 tienen una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados, incluso sugieren una importante inercia clínica en el tratamiento de la enfermedad.

Este diagnóstico de situación plantea la necesidad de modificar el retraso en la toma de decisiones para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.

## CONCLUSIONES

Este estudio describe la alta prevalencia de factores de riesgo asociados a la DM2 en pacientes del mundo real en Argentina.

También se reconoce un alto grado de inercia en cuanto a la progresión para establecer una segunda línea de tratamiento a partir del nivel alto de HbA1c

con que se inició el mismo. La HbA1c fue similar a otros países participantes del estudio, lo cual corrobora la generalizada falta de obtención de metas de control e inercia en la progresión del tratamiento.

Además se evidencia el bajo porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas y fibratos.

Este estudio pone de manifiesto la situación del control metabólico, factores de riesgo cardiovascular asociados y el tratamiento de la DM2 en el mundo real de nuestro país, a partir de lo cual deben tomarse las medidas necesarias con el objetivo de mejorar los parámetros presentados y evaluarlos con estudios similares al actual.

En definitiva, es necesario trabajar para evitar la progresión de la diabetes hacia las complicaciones crónicas en aquellos pacientes que ya desarrollaron la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas. Eighth Edition 2017. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Acceso: 14 de mayo de 2019.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387:1513-30
3. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Disponible en: [http://www.revistaalad.com/pdfs/Guías\\_ALAD\\_11\\_Nov\\_2013.pdf](http://www.revistaalad.com/pdfs/Guías_ALAD_11_Nov_2013.pdf). Acceso: 14 de mayo de 2019.
4. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ* 2011; 89:172-183.
5. DallTM, Venkat-Narayan KM, Gillespie KB, et al. Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force Diabetes Screening Guidelines. *Popul Health Metr* 2014; 12:12.
6. Beagley J, Guariguata L, Weil C, et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:150-160.
7. Barcelo A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001;10(5):300-308.
8. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, et al. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:238-243.
9. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=1C74650EBDD9C3BD0B2154C287D3129F?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=1C74650EBDD9C3BD0B2154C287D3129F?sequence=1). Acceso: 14 de mayo de 2019.
10. Pan American Health Organization. Diabetes in the Americas. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12126:diabetes-in-the-americas&Itemid=40721&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12126:diabetes-in-the-americas&Itemid=40721&lang=en). Acceso: 14 de mayo de 2019.
11. Barquera S, Tovar-Guzman V, Campos-Nonato I, et al. Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Arch Med Res* 2003; 34(5):407-414.
12. Sánchez-Barriga JJ. Mortality trends from diabetes mellitus in the seven socioeconomic regions of Mexico, 2000–2007. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 28(5):368-75.
13. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors between 1980 and 2010: comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(8):634-647.
14. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995):743-800.
15. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013; 8: e65174.
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.
17. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
18. Fox CS, Hill-Golden S, Anderson CH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38:1777-1803.
19. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz48.
20. Professional Practice Committee: standards of care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1):S3-S3.
21. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes.html>. Acceso: 14 de mayo de 2019.
22. Rosas-Guzmán J, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, et al. ALAD Consensus Group. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 28(6):463-71.
23. Rathmann W, Medina J, Kosiborod M, et al. The discover study: diversity of sites, physicians, and patients (abstract). *Pharmacoeconom Drug Saf* 2018; 27(Suppl 2): S228-229.
24. Escobedo J, Buitron LV, Velasco MF, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose. *Diabet Med* 2009;26: 864-871.
25. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive. *Care Plan* 2015. *Endocr Pract* 2015; 21(Suppl 1):1-87.