



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

DAVID MARTÍN ENGUIX

**EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO
2 EN ATENCIÓN PRIMARIA EN ANDALUCÍA: GRADO DE
CONTROL, MORTALIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y
ANÁLISIS DEL IMPACTO ECONÓMICO**



TESIS DOCTORAL

**Evaluación integral de la diabetes mellitus tipo 2 en atención
Primaria en Andalucía: grado de control, mortalidad, eventos
cardiovasculares y análisis del impacto económico**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA, 2024**

David Martín Enguix

DIRECTORES

**Francisco J. Amaro Gahete
Juan Carlos Aguirre Rodríguez**

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA
FACULTAD DE MEDICINA | UNIVERSIDAD DE GRANADA

Evaluación integral de la diabetes mellitus tipo 2 en atención
Primaria en Andalucía: grado de control, mortalidad, eventos
cardiovasculares y análisis del impacto económico

David Martín Enguix

DIRECTORES

Francisco J. Amaro Gahete

MD, PhD

Profesor Titular de Universidad

Universidad de Granada

Juan Carlos Aguirre Rodríguez

MD, PhD

Profesor Asociado de Universidad

Universidad de Granada

Granada, diciembre de 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: David Martín Enguix
ISBN: 978-84-1195-859-2
URI: <https://hdl.handle.net/10481/106798>

*A mi esposa María Jesús y a mis hijas Paola y Helena, quienes
han sido mi mayor inspiración y fortaleza. Su paciencia,
comprensión y amor me han permitido alcanzar esta meta.*

*A mis padres y hermanos, cuyo apoyo incondicional me han
acompañado a lo largo de este arduo camino.*

ÍNDICE

Resumen.....	17
Proyecto de investigación y fuentes de financiación.....	19
ABREVIATURAS.....	21
INTRODUCCIÓN GENERAL.....	23
1. Contexto general de la diabetes mellitus tipo 2	23
1.1. Epidemiología internacional	24
1.2. Epidemiología nacional en España	25
1.3. Epidemiología autonómica en Andalucía	26
2. Diagnóstico, clasificación, fisiopatología y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	27
2.1. Criterios diagnósticos	27
2.2 Clasificación	28
2.3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2	29
2.4. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	31
3. Control y seguimiento en la atención primaria	46
3.1. Contextualización de la atención primaria en el seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2	46
3.2. Control glucémico, lipídico, de la presión arterial y peso corporal	50
4. Determinantes sociales e impacto multidimensional de la diabetes tipo 2.....	61
4.1 Determinantes sociales	61
4.2. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida.....	63
4.3. Impacto económico de la diabetes mellitus tipo 2 ...	64
5. Nuevas tecnologías en la diabetes	67
5.1. Dispositivos de medición de glucosa.....	68
5.2. Dispositivos de administración de insulina.....	68

6. Mortalidad y eventos cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 2	69
6.1. Mortalidad.....	69
6.2. Eventos cardiovasculares mayores	70
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
1. Hipótesis general.....	73
2. Hipótesis específicas	73
3. Objetivo general.....	75
4. Objetivos específicos	75
MATERIAL Y MÉTODOS:	77
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
Estudio 1.	81
Estudio 2.	93
Estudio 3.	107
Estudio 4.	123
Estudio 5.	133
Estudio 6.	151
Estudio 7.	169
Estudio 8.	185
LIMITACIONES:	195
CONCLUSIONES:	197
1. Conclusión general.....	197
2. Conclusiones específicas	197
PERSPECTIVAS FUTURAS	201
BIBLIOGRAFÍA	203
<i>CURRICULUM VITAE</i> BREVE	247
AGRADECIMIENTOS	255

RESUMEN

Objetivos: Evaluar de manera integral el control glucémico, lipídico y cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en Andalucía, identificando los factores clínicos, terapéuticos y socioeconómicos que influyen en su manejo, así como el impacto de la pandemia de COVID-19 y la adherencia a las guías clínicas actuales, con el fin de optimizar el tratamiento y reducir complicaciones asociadas.

Material y métodos: Se realizaron dos estudios. El primer estudio (i) fue una cohorte prospectiva en Granada con 297 pacientes con DM2. Se evaluó el control glucémico, lipídico y de presión arterial (PA), la inercia terapéutica, el impacto de la COVID-19 y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y mortalidad. El segundo estudio (ii) fue un estudio descriptivo en Andalucía con 385 pacientes con DM2. Se analizó el uso de recursos sanitarios, el coste económico del manejo de la DM2 y la adecuación del tratamiento antihipertensivo según las guías actuales.

Resultados: En los pacientes con DM2 en Andalucía, el 66,28% cumplió con los objetivos individualizados de control glucémico y el 49,8% alcanzó las metas de PA. Sin embargo, solo el 21,67% logró su objetivo individualizado de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) tras la publicación de la guía de dislipemia, evidenciando un control lipídico deficiente. Se observó inercia terapéutica en el 41,6% de los pacientes. El valor medio de hemoglobina glucosilada (HbA1c) aumentó ligeramente tras la pandemia de COVID-19, de 7,37% a 7,43% ($p=0,63$). Durante el seguimiento, el 10,7% presentó un MACE, sien-

do el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular las principales causas (38,7% cada una). Además, falleció el 15,4% de los pacientes, principalmente por enfermedad cardiovascular (33,3%) y cáncer (31,1%). El coste anual directo por paciente fue de 5.171,05 €, principalmente debido a la asistencia sanitaria y hospitalizaciones. El 70,9% de los pacientes recibía antihipertensivos, siendo los más prescritos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) (70,9%), diuréticos (70,1%) y betabloqueantes (40,0%).

Conclusiones: Los hallazgos evidencian que, en pacientes con DM2 de Andalucía, el control glucémico y de la PA es adecuado. Sin embargo, el control lipídico es deficiente. El control glucémico empeoró durante la pandemia de COVID-19, especialmente en aquellos con mal control glucémico previo. Además, la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de mortalidad en esta población, y el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular son las principales causas de MACE. Finalmente, el manejo de la DM2 en Andalucía supone un costo directo anual significativo, principalmente debido a la asistencia sanitaria y a las hospitalizaciones.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

La presente tesis está realizada bajo el grupo de trabajo del estudio **CONCARDIA**, que fue diseñado y fundado por el doctor Juan Carlos Aguirre Rodríguez.

Este estudio no recibió ninguna subvención específica del sector público, privado o de organizaciones sin ánimo de lucro. Todos los esfuerzos y recursos utilizados para la preparación de esta tesis fueron proporcionados por los propios autores.

ABREVIATURAS

aGIP: Inhibidores del receptor del polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (del inglés: *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide receptor agonists*)

aGLP-1: Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (del inglés: *Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists*)

ADA: Asociación Americana de Diabetes (del inglés: *American Diabetes Association*)

AP: Atención Primaria

ARA-II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

CACu: Cociente Albúmina Creatinina Urinario

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

EAAD: Educación y Apoyo en el Autocontrol de la Diabetes

ECV: Evento Cardiovascular

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FG: Filtrado Glomerular

HbA1c: Hemoglobina glicada

HDL: Lipoproteína de Alta Densidad (del inglés: *High-Density Lipoprotein*)

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Insuficiencia Cardíaca

iDPP4: Inhibidores de la Dipeptil Peptidasa 4

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

iSGLT2: Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa Tipo 2 (del inglés: *Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors*)

IT: Inercia Terapéutica

LADA: Diabetes Autoinmune Latente en Adultos (del inglés **LADA:** *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad (del inglés: *Low-Density Lipoprotein*)

MACE: Eventos Cardiovasculares Mayores (del inglés: *Major Adverse Cardiovascular Events*)

MODY: Diabetes de Inicio en la Madurez de los Jóvenes (del inglés: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*)

SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial

PA: Presión Arterial

PCSK9: Inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9 (del inglés: *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9*)

TG: Triglicéridos

TN: Terapia Nutricional

INTRODUCCIÓN GENERAL

1. CONTEXTO GENERAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por unos niveles de glucosa en sangre permanentemente elevados [1]. La base de esta alteración puede deberse a la insulinoresistencia, y/o a la disfunción de las células β pancreáticas [1]. La resistencia a la insulina traduce la incapacidad del organismo para utilizarla de manera eficiente, por lo que el páncreas se ve obligado a producirla en mayor cantidad y así intentar compensar este defecto [2]. Sin embargo, a largo plazo, esta mayor producción de insulina provoca el agotamiento funcional de las células β pancreáticas disminuyendo la producción de insulina paulatinamente y provocando una elevación progresiva y permanente de la glucosa en sangre [2].

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 se incluyen el sobrepeso u obesidad, la inactividad física, una dieta inadecuada, historial familiar de DM2 y una edad avanzada [3]. Las complicaciones a largo plazo pueden ser muy diversas, tanto a nivel macro como microvascular, siendo las más prevalentes (i) complicaciones cardiovasculares, (ii) renales, (iii) oftalmológicas y (iv) del sistema nervioso central [4].

El seguimiento de este complejo proceso requiere de estrategias destinadas a la reducción de los riesgos asociados mucho más allá del simple control glucémico [4]. La educación continua en la autogestión de la DM2 y el apoyo al paciente son críticos para fomentar el autocuidado, prevenir complicaciones agudas y reducir

el riesgo de complicaciones a largo plazo [5]. Existe amplia evidencia que respalda una gama de intervenciones para mejorar los resultados en DM2 [5]. Concretamente, las modificaciones del estilo de vida y un tratamiento farmacológico adecuado permiten que un gran porcentaje de individuos puedan llevar una vida saludable y manejar eficazmente su enfermedad [4]. Es imprescindible, por tanto, controlar la glucosa sanguínea y mantener una estrecha colaboración entre los equipos de atención primaria (AP) y de atención hospitalaria para el seguimiento de la DM2 y la prevención de sus complicaciones [4].

1.1. Epidemiología internacional

La DM2 resalta su carácter de enfermedad crónica con un impacto significativo a nivel mundial, debido a su alta prevalencia y a su cada vez más elevada incidencia. A nivel global, el número de personas con DM se ha cuadruplicado en las últimas tres décadas [4], siendo la novena causa principal de muerte [5]. La Federación Internacional de Diabetes sugiere que alrededor de 537 millones de adultos viven actualmente con DM en todo el mundo, lo que supone un incremento del 16% (74 millones) desde las estimaciones anteriores realizadas en 2019 [6]. Las proyecciones estiman un aumento hasta llegar a los 642 millones para el año 2040 si no se implementan medidas preventivas efectivas [6]. Otros datos señalan que aproximadamente 463 millones de individuos (20–79 años) están diagnosticados de DM2, representando el 9.3% de la población mundial en ese rango de edad [7]. Actualmente, cerca de 1 de cada 11 adultos en el mundo padece de DM, de los cuales el 90% tienen DM2 [6]. La prevalencia de DM2 varía significativamente entre diferentes países siendo más común en naciones con mayor presencia de obesidad y sedentarismo [7]. Asia es, actualmente, la región clave en la rápida expansión de la DM2, con China e India actuando como los principales epicentros [6]. Aunque la predisposición genética determina en parte la susceptibilidad in-

dividual a DM2, una dieta poco saludable y la ausencia de actividad física son factores moduladores muy importantes [7]. Otros factores que también pueden aumentar la susceptibilidad de presentar DM2 en la edad adulta son la exposición intrauterina a altos niveles de glucosa y la lactancia materna si la madre ya presenta DM2 [6]. Tanto su mortalidad prematura, como su morbilidad y todas sus complicaciones crónicas, representan una carga considerable para los sistemas nacionales de salud, siendo imprescindible la instauración de estrategias efectivas de prevención y tratamiento que limiten su expansión y mitiguen su impacto en la salud pública mundial [7].

1.2. Epidemiología nacional en España

El estudio epidemiológico **Di@bet.es** realizado en 2012 en España desveló que casi el 30% de la población estudiada presentaba alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos [8]. La prevalencia global de la DM, ajustada por edad y sexo, fue del 13.8%, y cerca de la mitad de estos casos eran personas con DM no diagnosticada (6.0%) [8]. Las tasas de prevalencia ajustadas por edad y sexo de glucemia basal fuera de rango, tolerancia alterada a la glucosa y la combinación de ambas fueron respectivamente de 3.4%, 9.2% y 2.2%. Se observó que tanto la prevalencia de DM como la prediabetes aumentan significativamente con la edad y eran significativamente mayores en hombres que en mujeres [8].

Este contexto se ve amplificado por los hallazgos de la última y décima edición del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes publicada en 2020, la cual muestra datos sobre la situación actual de la DM2 en España. Este informe mostró que, aproximadamente 5,1 millones de adultos, viven con esta enfermedad en nuestro país [9,10]. Esto representa un preocupante incremento del 42% en la prevalencia desde el año 2019, marcando un crecimiento significativo de esta condición crónica entre la población española [9,10]. Actual-

mente, se considera que el 14.8% de la población española tiene DM, lo cual implica que uno de cada siete adultos la padece. Estas cifras nos posicionan como la segunda tasa más elevada de Europa reflejando un considerable desafío para la salud pública [9,10]

Desde el punto de vista económico, el impacto de la DM en España también es destacable, con un gasto sanitario asociado que alcanza los 15.500 millones de dólares. Esto sitúa al país entre los diez con mayor gasto en el seguimiento y tratamiento de la DM a nivel mundial. Este elevado costo resalta la importancia de desarrollar y aplicar estrategias efectivas para la prevención y el tratamiento de la DM2 [9,10]

Resulta igualmente alarmante que se estime que casi un tercio (30.3%) de las personas con DM en España no estén diagnosticadas [9,10]. La falta de detección y tratamiento oportunos puede conducir a complicaciones severas y potencialmente mortales, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, ceguera y amputaciones de extremidades inferiores, entre otras. Estas complicaciones no solo deterioran significativamente la calidad de vida de los afectados, sino que también representan un incremento considerable en los costes para el sistema de salud [9,10].

1.3. Epidemiología autonómica en Andalucía

La prevalencia de la DM2 en Andalucía es significativamente superior en comparación con el promedio de España. Según el **estudio di@bet.es**, el 13,8% de la población española mayor de 18 años tiene DM, mientras que en Andalucía este porcentaje se eleva al 15,3% [11]. Esto implica que, aproximadamente, un millón de andaluces padecen DM, datos que posicionan a Andalucía, junto con Canarias, como una de las regiones con mayor prevalencia de España [11].

Según los datos disponibles en la Base de Poblacional de Salud del Servicio Andaluz de Salud, la prevalencia de DM aumentó entre 2016 y 2019 de un 8,8% a un 9,2% [12]. Esto supone un total de 790.705

personas diagnosticadas de DM. La DM en Andalucía se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (50,77% vs. 49,23%). Las estimaciones de prevalencia de la DM desde 2016 hasta las cifras provisionales de 2019 muestran un aumento continuo tanto en hombres como en mujeres (9,44% para hombres y de 8,84% para mujeres) [12]. Las provincias con mayor prevalencia son Jaén, Córdoba y Cádiz, con tasas de 10,32%, 9,88% y 9,67%, respectivamente [12]. Según la estimación realizada por la base poblacional de salud, la DM es la cuarta patología más frecuente entre los andaluces, con una prevalencia del 9,0%, ubicándose después de la artrosis-espondilosis (15,1%), la dislipemia (20,3%) y la hipertensión arterial (HTA) (20,5%) [12].

2. DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN, FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM es un conjunto de trastornos metabólicos relacionados con el procesamiento de los carbohidratos. Específicamente, implica que la glucosa no se utiliza adecuadamente como fuente de energía y se produce en exceso debido a una gluconeogénesis y glucogenólisis anormales, lo que termina provocando una hiperglucemia crónica mantenida [4,13]. El diagnóstico de DM puede realizarse mediante la detección de concentraciones elevadas de glucosa en el plasma venoso o un aumento en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) en la sangre [4,13].

2.1. Criterios diagnósticos

Los Criterios para el diagnóstico de DM en pacientes en ausencia de embarazado según la guía de la sociedad americana de diabetes (del inglés ADA: *American Diabetes Association*) publicada 2024 son los siguientes [4].

1. **HbA1c $\geq 6.5\%$:** La prueba debe realizarse en un laboratorio con un método certificado por el Programa Nacional de Normalización de la HbA1c y estandarizado según el ensayo sobre el control y las complicaciones de la DM [4].
2. **Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl:** El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas antes de la extracción de sangre [4].
3. **Glucosa plasmática de 2 horas ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa:** Esta prueba debe realizarse siguiendo las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua [4].
4. **Glucemia plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl en un individuo con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia o visión borrosa entre otros) o crisis hiperglucémica:** La medición aleatoria puede realizarse en cualquier momento del día, sin considerar el tiempo transcurrido desde la última comida [4].

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales obtenidos al mismo tiempo (por ejemplo, HbA1c y glucosa plasmática en ayunas) o en dos momentos diferentes [14].

2.2 Clasificación

Tradicionalmente, la DM se clasifica en varias categorías clínicas entre las que podemos encontrar la DM tipo 1 (DM1), DM2, diabetes gestacional y otros tipos específicos derivados de diversas causas (incluyendo factores genéticos, trastornos pancreáticos exocrinos y el uso de ciertos medicamentos) [4].

- DM1: Resulta de la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, lo que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Esto incluye la diabetes autoinmune latente en adultos (abreviado del inglés LADA: *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*).
- DM2: Como hemos señalado en la introducción, se caracteriza por una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina por las células β , a menudo en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
- Tipos específicos de DM por otras causas:
 - Síndromes de diabetes monogénica: Incluye la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (del inglés MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*), causadas por mutaciones genéticas específicas.
 - DM tipo 3c: engloba enfermedades del páncreas exocrino, como la fibrosis quística y pancreatitis crónica [15].
 - DM inducida por fármacos o sustancias químicas: Como el uso de glucocorticoides, tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana o trasplante de órganos.
- Diabetes gestacional: es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente evidente antes de la gestación, o cualquier tipo de DM que aparezca durante el embarazo, como la DM1.

2.3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente que resulta de una combinación de resistencia a la insulina y un defecto en su secreción [16–18]. A continuación, se detallan los principales aspectos de su fisiopatología.

2.3.1. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una condición en la cual los tejidos periféricos (principalmente el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo) no responden adecuadamente a la insulina. Esto provoca que la glucosa no sea absorbida eficientemente por las células, manteniéndose elevados sus niveles en sangre. Esta situación es un componente central en el desarrollo de la DM2 y está influenciado por factores genéticos y ambientales, como la obesidad y el sedentarismo. La acumulación de grasa, especialmente la visceral, genera ácidos grasos libres y adipocinas que interfieren con la acción de la insulina [16–18].

2.3.2. Defecto en la secreción de insulina

El páncreas, específicamente las células β de los islotes de Langerhans, es responsable de la producción de insulina. En la DM2, estas células presentan un defecto en su capacidad de secretar insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Este defecto puede deberse a una disfunción intrínseca de las células β o a una sobrecarga crónica que lleva a su agotamiento y disfunción. Además, la gluco–lipotoxicidad crónica inducida por una hiperglucemia mantenida, puede dañar aún más estas células, reduciendo su funcionalidad [16–18].

2.3.3. Hiperglucemia crónica

La combinación de resistencia a la insulina y el defecto en la secreción de insulina lleva a un estado de hiperglucemia crónica. La hiperglucemia, a su vez, contribuye a la gluco–lipotoxicidad, que daña aún más las células β y exacerba la resistencia a la insulina, creando un círculo vicioso. Este estado de hiperglucemia mantenida provoca alteraciones en múltiples vías metabólicas, produciendo a la larga serias complicaciones [16–18].

2.3.4. Otros factores contribuyentes

- **Inflamación:** La inflamación crónica de bajo grado, común en la obesidad, contribuye a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células β . Por otra parte, los macrófagos y otras células inmunes infiltradas en el tejido adiposo liberan citoquinas proinflamatorias que interfieren con la acción de la insulina [16].
- **Disfunción mitocondrial:** Las mitocondrias de las células β pueden estar dañadas, afectando la producción de energía. De este modo, la capacidad para generar adenosín trifosfato se ve comprometida y, por tanto, la secreción de insulina resulta muy disminuida [16].
- **Plasticidad celular y memoria metabólica:** Cambios en la expresión génica y en la función celular que persisten incluso después de la normalización de los niveles de glucosa pueden perpetuar la disfunción metabólica. La memoria metabólica puede llevar a una continua disfunción de las células β y resistencia a la insulina, incluso después de llevar a cabo intervenciones terapéuticas [16].

La hiperglucemia crónica de la DM2 afecta gravemente a los vasos sanguíneos, provocando lesiones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y lesiones macrovasculares [4].

2.4. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

2.4.1. Enfoques terapéuticos: farmacológicos y no farmacológicos

Fomentar hábitos saludables y preservar el bienestar psicológico son aspectos cruciales para el control efectivo de la DM2 y para optimizar la calidad de vida de estos pacientes. Alcanzar estos objetivos requiere

educación y apoyo en el autocontrol de la diabetes (EAAD), terapia nutricional médica (TN), actividad física regular, la deshabituación tabáquica, orientación sobre conductas saludables, y atención psicosocial [4].

2.4.1.1. Educación y apoyo en el autocontrol de la diabetes mellitus tipo 2

La EAAD es fundamental para que las personas con DM2 tomen decisiones informadas, adopten conductas de autocuidado, resuelvan problemas y colaboren activamente con su equipo médico para mejorar los resultados clínicos, el estado de salud y el bienestar [19]. Es crucial la participación en programas EAAD, especialmente en momentos críticos como el momento del diagnóstico, cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento, ante la aparición de complicaciones y durante acontecimientos vitales especialmente relevantes [19]. Estos programas deben adaptarse al nivel cultural del paciente y centrarse en sus necesidades individuales [4,19].

Sus beneficios son múltiples incluyendo mejor conocimiento de la DM2 y conductas de autocuidado [20], reducción de los niveles de HbA1c [21,22], disminución del peso corporal [23], mejora de la calidad de vida y reducción de los costes sanitarios [4]. Estas intervenciones son igualmente eficaces tanto si se realizan a nivel individual como a nivel grupal, con un pequeño beneficio adicional para quienes participan de ambas modalidades [24]. Además, han demostrado tener resultados incluso superiores a la atención tradicional presencial, cuando se combinan con el uso de tecnologías como telemedicina, aplicaciones móviles y herramientas de simulación [25].

Para maximizar el impacto de EAAD es vital abordar las barreras que supone su implantación a nivel de los sistemas de salud, centros hospitalarios, centros de salud, profesionales de la salud y el resto de las personas implicadas en el manejo de la DM2 [19]. La implementa-

ción de programas adaptados al nivel cultural del paciente y el uso de tecnologías digitales pueden facilitar un acceso equitativo y mejorar la satisfacción de las personas con DM2 [26]. Además, estos EAAD pueden ayudar a facilitar la sostenibilidad de los propios sistemas sanitarios [4,19].

2.4.1.2. Terapia nutricional

La TN en la DM2 ha evolucionado significativamente en los últimos años, pasando de un enfoque centrado en los nutrientes a uno centrado en los alimentos y en los patrones dietéticos [4]. Este cambio se alinea con diversas guías y recomendaciones internacionales sobre salud cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y DM2, reconociendo que las personas consumen alimentos y no nutrientes aislados. Esta visión integradora enfatiza en que los efectos de los macronutrientes varían según su tipo y su calidad. Ejemplo de ellos sería el distinto impacto sobre la salud que se ha descrito con relación a carbohidratos provenientes de cereales integrales frente a aquellos que provienen de productos refinados [4,27,28].

La TN personalizada es esencial para el tratamiento de la DM2, ya que involucra activamente a los pacientes en la planificación de su alimentación [4]. La TN, administrada por nutricionistas con título homologado, ha demostrado disminuir los niveles de HbA1c significativamente. La individualización nutricional es crucial cuando hay cambios en la progresión de la DM2 precisando un ajuste dinámico, especialmente cuando hay cambios en el tratamiento farmacológico del paciente [4,29–32].

El control del peso es fundamental para tratar la DM2, especialmente en personas con sobrepeso u obesidad [4]. La pérdida de peso moderada puede retrasar la progresión de la prediabetes a la DM2 y mejorar los indicadores clínicos en la DM2. Los programas de intervención dietética deben ser intensivos y con un seguimiento proacti-

vo para lograr resultados mantenidos en el tiempo, siendo vital la colaboración con dietistas y nutricionistas para desarrollar y mantener un plan de alimentación efectivo [4,33,34].

Tabla 1. Recomendaciones para la terapia nutricional en la diabetes

Recomendaciones	Descripción
Eficacia de la TN	Programa de TN individualizado por un dietista registrado, especialmente en DM1 y DM2, prediabetes y diabetes gestacional.
Financiación	La TN debe de estar financiada por el sistema de salud debido a sus beneficios cardiometabólicos y ahorro de costes.
Balance energético	Modificación del comportamiento para lograr y mantener una pérdida de peso mínima del 5% en personas con sobrepeso u obesidad.
Patrones de alimentación	Planes de alimentación individualizados, considerando la calidad de nutrientes y objetivos metabólicos, sin un patrón específico de macronutrientes recomendado.
Consumo de carbohidratos	Reducción de carbohidratos para mejorar la glucemia, enfocándose en fuentes mínimamente procesadas y ricas en fibra.
Educación sobre macronutrientes	Impacto glucémico de carbohidratos, grasas y proteínas adaptado a las necesidades individuales para optimizar la dosificación de insulina.
Proteínas y grasas	Considerar evitar fuentes de carbohidratos altos en proteínas para prevenir hipoglucemias. Enfatizar un patrón de dieta mediterráneo para reducir riesgos cardiovasculares.
Micronutrientes y suplementos	No se recomienda la suplementación rutinaria sin la presencia de una deficiencia subyacente, salvo en poblaciones especiales.
Consumo de alcohol	Consumo de alcohol con moderación, informando al paciente sobre los riesgos de hipoglucemia.
Edulcorantes	Se recomienda un uso moderado como sustituto de azúcares, informando al paciente sobre su seguridad y consumo moderado.

Abreviaturas: DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; TN: Terapia Nutricional.

Los patrones alimentarios deben individualizarse considerando la situación de cada persona, sus preferencias y acceso a alimentos saludables. La educación continua y el apoyo son esenciales para implementar y mantener comportamientos saludables, con enfoques dietéticos adaptados a las necesidades y capacidades de cada individuo [4,35–37].

En la **Tabla 1** se recogen las recomendaciones incluidas en la guía de la ADA 2024 [4]. Estas pautas ofrecen una guía integral basada en la evidencia para la TN en personas con DM2, subrayando la importancia de personalizar y adaptar la nutrición para mejorar el control de la glucemia y los resultados clínicos en general.

2.4.1.3. Actividad física

La actividad física es esencial para el tratamiento de la DM2, mejorando la glucemia, reduciendo el riesgo cardiovascular y apoyando la pérdida de peso [4]. Entre el 34,9% y el 57,4% de los pacientes con DM2 no alcanzan los 150 minutos semanales de actividad física recomendados por la Organización Mundial de la Salud [38]. El ejercicio estructurado puede reducir la HbA1c y mejorar la salud en los pacientes con DM1 y DM2 [39]. En general, se recomienda la realización de ejercicio regular adaptado a las necesidades individuales, teniendo en cuenta las debidas precauciones según el tipo de DM y los tratamientos que use el paciente [4]. Actividades como el entrenamiento interválico de alta intensidad y programas de entrenamiento de fuerza también ofrecen beneficios adicionales, pero requieren de una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa [40]. En todos los pacientes con DM2 se recomienda reducir el tiempo de sedentarismo con la realización de actividad física de, al menos, de baja intensidad [41].

Evitar periodos largos de inactividad ayuda a reducir los niveles de glucosa/insulina y mejora la calidad de vida. Una actividad de intensidad moderada como caminar, tiene efectos positivos en múltiples indicadores de salud de las personas con DM, mientras que el ejer-

cicio de intensidad moderada a vigorosa tiene un impacto positivo en casi todos los indicadores, incluyendo una notable reducción en glucosa/insulina, presión arterial, HbA1c y una mejora en el perfil lipídico, función física y calidad de vida [4]. El ejercicio de fuerza es beneficioso para la salud en general, especialmente para mejorar la forma física [4].

Tabla 2. Impacto de las conductas físicas en la salud cardiometabólica de personas con diabetes mellitus tipo 2

Conductas físicas	Glucosa/Insulina	Presión arterial	HbA1c	Lípidos	Condición física	Depresión	Calidad de vida
Evitar el sedentarismo	↓	↘	↓	↓	↑	↓	↑
Caminar	↓	↘	↓	↘	↑	↘	↑
Ejercicio moderado a vigoroso	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
Ejercicio de fuerza	↓	↘	↓	↓	↓	↘	↑
Duración adecuada del sueño	↓	↘	↓	↓	?	↓	↑
Calidad del Sueño	↓	↓	↓	↓	?	↘	↑
Regularidad en los patrones del sueño	↓	↘	↓	↘	?	?	?

Adaptada de Standards of Care. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes, 2024. Leyenda: “↑”: Mejora; “↓”: Empeoramiento; “↘”: Mejora moderada; “?”: Sin datos disponibles.

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicada.

El sueño también desempeña un papel crucial en estos pacientes. Una duración adecuada contribuye positivamente a la salud metabólica, y su calidad es fundamental para el bienestar general y metabólico. Por último, la regularidad en los patrones del sueño también es importante, aunque se requieren más estudios para comprender mejor su impacto real en los pacientes con DM2 [42].

En la **Tabla 2** se recogen las recomendaciones incluidas en la guía de la ADA 2024 [4]. Evaluando las conductas físicas en cuanto a los siguientes parámetros: glucosa/insulina, PA, HbA1c, lípidos, condición física, depresión y calidad de vida.

2.4.1.4. Recomendaciones para dejar de fumar

Se recomienda a todas las personas con DM2 no consumir cigarrillos así otros productos derivados del tabaco (incluidos los cigarrillos electrónicos). Como parte rutinaria de la atención y educación al paciente con DM2, se debe preguntar a los pacientes sobre estos hábitos. Si se identifica su uso, se debe ofrecer al paciente un plan de deshabituación tabáquica incluyendo la terapia farmacológica si esta estuviera indicada [4]. Existe una estrecha relación entre el tabaquismo y los riesgos de la DM2, destacando un aumento de las complicaciones macro y microvasculares, empeoramiento del control glucémico y un aumento de mortalidad prematura en aquellos que fuman o son fumadores pasivos [43]. Un tiempo después del cese tabáquico se reducen significativamente estos riesgos [44]. De hecho, dejar de fumar reduce en general los efectos nocivos que tiene sobre la salud y aumenta la esperanza de vida hasta en una década [45].

Sin embargo, la prevalencia del uso de tabaco entre personas adultas con enfermedades crónicas sigue siendo alta si la comparamos con la población general, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes [46]. Diversos estudios han demostrado que un consejo anti tabáquico breve e intensivo es eficaz para la deshabituación tabáquica. El

uso de diferentes recursos como teléfonos de ayuda, páginas web con material de apoyo también ayudan a reducir el consumo de tabaco y a evitar las recaídas [45]. Las recomendaciones actuales incluyen el consejo anti tabáquico y la terapia farmacológica para ayudar a dejar de fumar en adultos, aunque el tratamiento farmacológico está contraindicado en mujeres embarazadas [47]. Hay mayores tasas de abandono cuando el consejo para dejar de fumar se establece en ámbitos especializados en el tratamiento del paciente con DM [48]. Un aspecto que suele preocupar es el posible aumento de peso tras el cese tabáquico, pero el beneficio cardiovascular de dejar de fumar supera los riesgos de una hipotética ganancia ponderal [49].

Por otro lado, el uso de cigarrillos electrónicos y otros productos derivados de la nicotina plantea riesgos para la salud y no deben considerarse menos perjudiciales [50]. Del mismo modo, otro tema que preocupa en el ámbito clínico es la creciente legalización y disponibilidad de productos derivados del cannabis, los cuales también requieren una especial mención debido a los riesgos asociados para las personas con DM2 (e.g., cetoacidosis diabética o síndrome de hipéremesis cannabinoide) [51].

2.4.1.5. Salud mental en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Todas las pacientes con DM2 deben recibir atención psicológica y social en caso de requerirlo, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y pronóstico. Ello debe integrarse en la atención médica y ser ofrecida por profesionales sanitarios utilizando un enfoque multidisciplinar, centrado en la persona y su cultura [4]. El personal sanitario que atiende a pacientes con DM2 debe implementar protocolos de detección precoz de comorbilidades psicológicas. De este modo, se facilita la identificación de trastornos del estado de ánimo y ansiedad, evaluando además la calidad de vida, los recursos sociales disponibles y la comorbilidad psiquiátrica. Estas deben realizarse al menos

una vez al año o cuando haya cambios significativos en el curso de la enfermedad, en el tratamiento o en las circunstancias de vida del paciente [4]. Es fundamental su derivación, cuando sea necesario, a profesionales de salud mental o neurología para una evaluación y tratamiento adicionales de síntomas como la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo, utilizando herramientas estandarizadas y validadas, adecuadas para cada grupo de edad [4].

Factores ambientales, sociales, familiares, conductuales y emocionales influyen en la vida de los pacientes con DM1 y DM2, afectando a los resultados en salud y el bienestar emocional [4]. De hecho, las personas con DM2 tienen una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica que aquellos que no padecen DM2 [52]. El bienestar emocional es fundamental para el tratamiento y la autogestión de la DM2, ya que los problemas psicológicos y sociales pueden dificultar la capacidad del individuo o de su familia para llevar a cabo las tareas de autocuidado y para percibir adecuadamente su estado de salud. [53]. Las intervenciones psicosociales han demostrado ser efectivas para reducir los niveles de glucemia y mejorar el bienestar emocional, además de ser económicamente rentables [54].

A continuación, se detallan las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en los pacientes con DM2:

- **Ansiedad:** Los síntomas de ansiedad y pánico son comunes en personas con DM2. Dentro de este espectro se incluyen la fobia a las hipoglucemias y la ansiedad relacionada con los tratamientos y las posibles complicaciones de la enfermedad. La detección y el tratamiento de la ansiedad deben integrarse en el seguimiento de pacientes con DM2. Se recomienda iniciar un abordaje psicoterapéutico y/o farmacológico cuando la ansiedad interfiera con el tratamiento de la DM2 o afecte la calidad de vida del paciente. Además, se sugiere la derivación a profesionales de salud mental en presencia de síntomas de alarma o síntomas refractarios [4].

- **Depresión:** La depresión es bastante prevalente entre las personas con DM2 y se asocia con el empeoramiento de su salud. Se recomienda realizar al menos un *screening* anual de síntomas depresivos, y con mayor frecuencia en aquellos que tienen antecedentes de depresión. La derivación a profesionales de salud mental para su evaluación y potencial tratamiento es crucial, especialmente al diagnóstico de complicaciones o cambios significativos en el estado de salud [4].
- **Trastornos de la conducta alimentaria:** El desorden en la conducta alimentaria, incluyendo la omisión intencional de insulina para perder peso, es común en personas con DM2. Se recomienda la detección de comportamientos alimentarios alterados utilizando herramientas validadas y la reevaluación del plan de tratamiento en consulta con profesionales cualificados familiarizados con la DM2 y los trastornos de la conducta alimentaria [4].
- **Deterioro cognitivo:** Se debe de realizar un seguimiento estrecho de la capacidad cognitiva de estos pacientes, especialmente en aquellos con deterioro cognitivo previo, episodios severos de hipoglucemia, niños pequeños y adultos mayores. Si se observan cambios en la capacidad cognitiva, se debe de evaluar con herramientas validadas y considerar la derivación para una evaluación formal y así garantizar una gestión adecuada de la DM2 [4].
- **Trastornos del Sueño:** Los problemas de sueño son muy comunes en personas con DM2 y pueden afectar negativamente la autogestión de la enfermedad. Se recomienda la detección de problemas de sueño, incluidos los trastornos del sueño y las interrupciones del sueño, debido a la DM2. Se debe aconsejar a las personas llevar una rutina diaria establecida y hábitos que promuevan un buen descanso y, de ser necesario, derivarlas a especialistas en medicina del sueño [4].

2.4.2. Tratamientos farmacológicos

La elección de los tratamientos hipoglucemiantes debe de ser individualizada y estar basada en el perfil individual de la persona con DM2 y en la presencia de comorbilidades, su riesgo de efectos secundarios, las preferencias del paciente y el contexto clínico [55]. El tratamiento farmacológico debe de integrarse en la educación y el apoyo para el autoconocimiento de la DM2 y acompañarse de la implementación de hábitos saludables desde el momento del diagnóstico. Este enfoque debe ser parte de una estrategia holística y multifactorial que además incluya el control del peso corporal, la PA y el perfil lipídico, entre otros [55].

Aunque la búsqueda del control glucémico y la protección de los órganos diana (e.g., corazón o riñón) son complementarias y no excluyentes, los clínicos no deben confundir la elección de fármacos por su efecto hipoglucemiante con la elección de fármacos específicos por su efecto protector de órganos. Algunos grupos farmacológicos, en particular los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (del inglés iSGLT2: *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*), han demostrado proteger órganos diana de manera independiente a su efecto hipoglucemiante ya que esta protección también ocurre en personas sin DM2 [55].

Todos los individuos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o subclínica deben de recibir un agente con beneficio cardiovascular probado de la clase de inhibidores del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (del inglés aGLP-1: *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists*) o de la clase de iSGLT2 [56]. La evidencia de beneficios cardiovasculares en sujetos que sólo tienen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (basada en la reducción de eventos cardiovasculares mayores) es menos robusta debido a que los estudios suelen incluir menos personas con tasas de eventos más bajas [55]. Es fundamental reconocer que el beneficio absoluto

de una intervención depende del riesgo absoluto y, por lo tanto, aquellos con un evento cardiovascular (ECV) previos tienen más probabilidades de experimentar un beneficio en periodos de tiempo intermedios en comparación con aquellos que solo presentan factores de riesgo cardiovascular sin antecedentes de eventos cardiovasculares [55].

Todos los individuos con DM2 y ERC (filtrado glomerular [FG] <60 ml/min por 1.73 m^2 o Cociente Albúmina Creatinina Urinario [CACu] >300 mg/g) deben recibir un tratamiento con beneficio renal probado de la clase de iSGLT2 (o de la clase de aGLP-1 si los iSGLT2 están contraindicados) [55]. Asimismo, aquellos con insuficiencia cardíaca (IC) (independientemente de la fracción de eyección) deben recibir un fármaco del grupo de los iSGLT2, ya que han demostrado tener un beneficio claro en esta entidad. En ambos casos, el objetivo de la protección de los órganos diana con iSGLT2 o aGLP-1 debe ser independiente de las terapias hipoglucemiantes preexistentes y del nivel actual u objetivo de HbA1c [55].

Aunque el beneficio que aportan estas dos familias de fármacos (i.e., iSGLT2 y aGLP-1) a un gran número de personas con DM2 ha sido ampliamente documentado, su elevado precio puede suponer un hándicap para su elección. En el contexto actual de recursos limitados, puede ser necesario priorizar a los grupos de mayor riesgo para acceder a estos fármacos, considerando la reducción del riesgo absoluto además de las reducciones del riesgo relativo [55].

La presencia de hígado graso no alcohólico está emergiendo como una comorbilidad importante. Asimismo, continúa la búsqueda de tratamientos específicos que mitiguen su instauración y progresión. Para aquellos pacientes con hígado graso y alto riesgo de fibrosis se podría considerar la pioglitazona [57]. Hay nuevas evidencias cada vez más sólidas sobre los beneficios de la cirugía metabólica y tres clases de terapias hipoglucemiantes (aGLP-1, iSGLT2, e inhibidores del receptor del polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa

[del inglés aGIP: *Glucose-dependent insulinitropic polypeptide receptor agonists*] /GLP-1) [57].

En general, la metformina sigue siendo el tratamiento de elección en la mayoría de las personas con DM2 debido a su eficacia hipoglucemiante, mínimo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso y su reducido precio [4]. Sin embargo, a menudo la monoterapia con metformina no es suficiente para mantener los niveles de glucosa en el objetivo marcado [4]. Otras clases de fármacos son útiles en combinación con metformina o cuando la metformina está contraindicada o existe intolerancia a la misma. Así, la selección de otros tratamientos hipoglucemiantes se determinará por el equilibrio entre la eficacia hipoglucemiante y el perfil de seguridad de estos [55].

La **Tabla 3** proporciona una visión general de los tratamientos farmacológicos disponibles para la DM2, incluyendo su mecanismo de acción, potencial en la reducción de HbA1c, riesgo de hipoglucemias, impacto en el peso, indicación en insuficiencia renal, efecto cardiovascular, reacciones adversas comunes y costo relativo. El propósito es facilitar la comparación y selección del tratamiento adecuado en función de las características individuales de cada paciente y el fármaco elegido.

La insulina es un tratamiento hipoglucemiante útil y eficaz para un gran número de pacientes tanto desde el inicio de la DM2 como a lo largo de su evolución. Cuando no se alcanzan los objetivos glucémicos establecidos y la insulina es la mejor opción disponible para el paciente, no debe demorarse el inicio de su empleo [4]. Si el facultativo no está familiarizado con el uso de insulina, se recomienda la derivación a un profesional que si lo esté. No obstante, dada la creciente evidencia que respalda el uso de determinados tratamientos en personas con DM2 que presentan perfiles específicos (e.g., comorbilidades o sobrepeso/obesidad) y la disponibilidad de múltiples opciones hipoglucemiantes con buena eficacia y perfiles de seguridad aceptables, el inicio de la insulina puede retrasarse en muchos casos hasta fases

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos para la diabetes

Grupo	Mecanismo	Potencia (↓ HbA1c)	Hipoglucemias
Metformina	↑ Sensibilidad a insulina (Hígado)	↓↓	↔
Sulfonilureas (Glibenclamida, Glimepirida, Glizlazida)	Secretagogos. Acción Larga	↓↓	↑↑
Glinidas (Repaglinida, Nateglinida)	Secretagogos. Acción Corta	↓↓	↑↑
Inhib. de la α-glucosidasa (Acarbosa, Miglitol)	↓ Absorción de azúcares	↓	↔
Glitazonas (Pioglitazona)	↑ Sensibilidad a insulina (Músculo y grasa)	↓↓	↔
aGLP-1 (Exenatida, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida)	Efecto incretina	↓↓↓	↔
aGLP-1/GIP (Tirzepatide)	Efecto incretina	↓↓↓	↔
iDPP4 (Sitagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina, Alogliptina y Linagliptina)	Efecto incretina	↓	↔
iSGLT-2 (Empagliflozina, Dapagliflozina, Canagliflozina y Ertugliflozina)	Glucosúrico	↓↓	↔
Insulina	Variado	↓↓↓	↑↑↑

Tabla de elaboración propia basada en la guía ADA 2024 [4]. La columna de potencia (↓ HbA1c) muestra la capacidad de cada tratamiento para reducir los niveles de HbA1c. También se detalla el riesgo de hipoglucemias, el efecto sobre el peso corporal, y el uso en insuficiencia renal. Las flechas en la tabla indican el impacto del tratamiento en diferentes aspectos clínicos. Una flecha hacia abajo (↓) refleja una disminución, con más flechas indicando mayor magnitud de efecto, desde leve (↓) hasta significativo (↓↓↓). De manera similar, las flechas hacia arriba (↑) indican un aumento, con más flechas reflejando mayor impacto. El símbolo ↔ significa que el tratamiento no produce cambios sig-

Peso	I Renal	Efecto CV	RAM	Precio
↓↓	Indicado en I. Renal leve y moderada, no en insuficiencia severa	Beneficio	Dispepsia, Acidosis láctica	€
↑	No en insuficiencia moderada o severa	Neutro	Hipoglucemias	€€
↑	No en insuficiencia moderada o severa	Neutro	Hipoglucemias, Flatulencias	€€
↔	Indicado	Neutro	Flatulencias	€€
↑↑	No en insuficiencia severa	Neutro	Retención de líquidos	€€€
↓↓↓	Indicado (ver cada PA)	Beneficio	Náuseas, Vómitos, Pancreatitis	€€€
↓↓↓↓	Precaución	Beneficio	Náuseas, Vómitos, Pancreatitis	€€€€
↔	Indicado (ver cada PA)	Neutro	Infecciones respiratorias	€€
↓↓	Precaución	Beneficio	ITU, Candidiasis, Riesgo de amputaciones	€€€
↑↑↑	Indicado	Neutro	Hipoglucemias	€€€€

nificativos en ese aspecto. En cuanto al coste, el número de símbolos de € representa el costo relativo del tratamiento, siendo € bajo, €€ moderado, €€€ elevado y €€€€ muy elevado.

Abreviaturas: aGLP-1: Agonistas del Receptor del GLP-1; CV: Cardiovascular; GIP: Receptor del Polipéptido insulínotropico; Dependiente de Glucosa; HbA1c: Hemoglobina glicada; I Renal: Insuficiencia Renal; iDPP4: Inhibidores De La Dipeptidil Peptidasa 4; iSGLT2: Inhibidores Del Cotransportador De Sodio–Glucosa Tipo 2; ITU: Infección Del Tracto Urinario; PA: Principio Activo; RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

más avanzadas de la enfermedad [58]. Los aGLP-1 deben considerarse en todos los pacientes sin contraindicaciones antes de iniciar la terapia con insulina, ya que permiten alcanzar objetivos glucémicos con menos inyecciones, menor riesgo de hipoglucemia y una mayor reducción de peso en comparación con la insulina [55,59].

La mejor forma de iniciar la insulina en personas con DM2 es agregar una dosis de insulina basal a la terapia farmacológica existente, junto con la revisión del resto de medidas de EAAD, TN y ejercicio. No obstante, los tratamientos que pueden causar hipoglucemia (e.g., sulfonilureas) deben suspenderse, o al menos reducirse una vez que se inicie la insulina [60]. Los dispositivos tecnológicos que permiten la monitorización continua de los niveles de glucosa sin punción digital presentan claras ventajas en pacientes que inician tratamiento con insulina. Otras herramientas y sistemas de apoyo, como aplicaciones que guían la adaptación de la dosis de insulina o la consulta telefónica u otros medios digitales, también pueden ser útiles. En ciertas circunstancias, la insulina puede ser el tratamiento más idóneo para reducir la glucosa, específicamente en el contexto de hiperglucemia severa ($HbA1c > 10\%$) y, especialmente, cuando se asocia con pérdida de peso o cetonuria/cetosis y empeoramiento glucémico agudo (e.g., hospitalización, cirugía o enfermedad aguda). En personas con bajo peso o en pacientes con alta sospecha de DM1 debe de ser una de las primeras opciones a considerar [55,61].

3. CONTROL Y SEGUIMIENTO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

3.1. Contextualización de la atención primaria en el seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es una enfermedad crónica que requiere un seguimiento y tratamiento integral y continuo para prevenir complicaciones y mejo-

rar la calidad de vida de los pacientes. Ante esto, la AP juega un papel indiscutible para el manejo integral de la DM2 por varias razones [4]. En primer lugar, por la accesibilidad y proximidad de los centros de AP, lo cual facilita el contacto de los pacientes con los servicios de salud. Esto es crucial para su seguimiento continuado, tratamiento y para la adherencia al mismo, ya que los pacientes pueden recibir atención médica de manera regular y cercana, sin necesidad de desplazarse largas distancias, mitigando así las desigualdades en salud [62]. Por otra parte, la AP se caracteriza por su enfoque preventivo a través de la educación del paciente y el control regular de la enfermedad. Este enfoque incluye la promoción de hábitos de vida saludables, como una dieta equilibrada y la práctica regular de ejercicio físico, así como la detección temprana de posibles complicaciones asociadas con la DM2. De esta manera, se pueden tomar medidas de forma precoz, que disminuyan o retrasen su inicio en aquellas personas con prediabetes y reduzcan el riesgo de complicaciones graves en personas con DM2 ya establecida [62].

La AP efectiva también se relaciona con la mejora de la calidad de vida de los pacientes con DM2. Algunos estudios han demostrado que los pacientes seguidos en centros de AP experimentan una mejora notable en su calidad de vida en comparación con los que acuden a otros niveles de atención [6,63].

Finalmente, la AP desempeña un papel central en la coordinación del cuidado de los pacientes. Actúa como organizador del cuidado derivando a los pacientes a otros especialistas hospitalarios cuando es necesario y asegurando que todos los aspectos del tratamiento de la DM2 se aborden de manera conjunta y coherente con la situación socioeconómica y las comorbilidades del paciente [4]. Esto asegura una atención integral y personalizada que se adapta a las necesidades específicas que plantea cada paciente facilitando una mejor comunicación y colaboración entre los diferentes profesionales de la salud involucrados en su seguimiento [62].

3.1.1. Papel de la atención primaria

La AP es el primer punto de contacto de los pacientes con el sistema de salud y desempeña varias funciones esenciales en el manejo de la DM2:

- **Detección y diagnóstico temprano:** Los profesionales de AP son responsables de la detección temprana de la DM2 mediante pruebas de cribado, como la herramienta **FINDRISK** o el conocimiento de los principales factores de riesgo que ayuda a identificar a posibles candidatos antes de que desarrollen la enfermedad. Adicionalmente, contribuye a establecer medidas adecuadas cuando haya indicios de prediabetes [64].
- **Abordaje integral:** La AP proporciona un enfoque integrativo que incluye la educación del paciente, el ajuste de la medicación, la monitorización de la glucemia, el control de otros factores de riesgo como la HTA y la dislipemia y la integración con otras comorbilidades relacionadas y no relacionadas con la propia DM2 [65].
- **Prevención y control de complicaciones:** Los médicos de AP realizan cribados regulares de complicaciones comunes de la DM2. Ejemplo de ello es la ERC a través de pruebas analíticas de FG y/o CACu [66]. Además, gestionan otras comorbilidades asociadas como el hígado graso no alcohólico y la fibrosis hepática [67], la retinopatía y el pie diabético.
- **Seguimiento continuo:** La AP ofrece un seguimiento continuo y personalizado adaptándose a las necesidades cambiantes del paciente y de su entorno. Durante la pandemia de COVID-19, por ejemplo, se observó una transición significativa hacia consultas telefónicas para mantener un adecuado seguimiento sin aumentar el riesgo de contagio [68].

- **Implicación en el final de la vida:** La AP juega un papel clave en el apoyo a pacientes con DM en la etapa final de la vida, ya sea por edad avanzada o por enfermedades en fase terminal o paliativa. Su labor consiste en adaptar el tratamiento a los objetivos de esta última etapa facilitando la desintensificación y/o deprescripción del tratamiento cuando es preciso, lo cual se explica porque en estas fases de la enfermedad los objetivos de control pasan a ser mucho más laxos.

3.1.2. Papel específico de la enfermería de atención primaria

La enfermería de AP desempeña un papel esencial en el seguimiento de la DM2 centrado en la EAAD del paciente. El personal de enfermería es responsable de proporcionar información detallada sobre la autogestión de la enfermedad incluyendo el seguimiento estrecho del control glucémico, la administración de medicamentos y la adopción de un estilo de vida saludable [69]. Además, la comunicación efectiva con el paciente es crucial para establecer objetivos realistas y lograr mejoras en el grado de control de la DM2 adaptándose a la situación concreta de cada paciente en cada momento. Con la incorporación de nuevas herramientas (e.g., monitorización continua de glucosa) la enfermería ha asumido la competencia de enseñar a los pacientes la interpretación básica de estos datos y el ajuste del tratamiento, especialmente en el caso del uso de insulina, para así optimizar el control glucémico [70].

Otro aspecto importante del rol de la enfermería en AP es la coordinación de cuidados y la prevención de complicaciones. Actúan coordinando un equipo multidisciplinario que asegura que los pacientes reciban una atención integral y coherente. Por otra parte, están en una posición única para identificar a personas en riesgo de desarrollar DM2 y para implementar las estrategias de prevención [70]. Su enfoque holístico y de promoción de la salud permite a los

pacientes mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, lo que subraya la importancia de la educación continua y el seguimiento personalizado en el manejo de esta enfermedad crónica. Además, la enfermería juega un papel crucial en el seguimiento del pie diabético y en la detección de retinopatía diabética, ambos esenciales para prevenir complicaciones graves. La educación diabetológica de los familiares de pacientes dependientes también es fundamental, ya que proporciona un apoyo adicional en el manejo diario de la enfermedad mejorando así los resultados en salud y su calidad de vida [69].

3.2. Control glucémico, lipídico, de la presión arterial y peso corporal

El control integral de la DM2 requiere un enfoque multidimensional que incluya la regulación glucémica, lipídica, de la PA, del peso corporal, supresión del tabaquismo y el mantenimiento de unos adecuados niveles de actividad física [4]. Estos pilares son fundamentales para reducir el riesgo de complicaciones asociadas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A través de estrategias de tratamiento personalizadas y el apoyo continuo de un equipo de atención multidisciplinario debe intentarse lograr una gestión efectiva y sostenible de estos aspectos clave de la salud [4].

3.2.1. Control glucémico

El control glucémico es clave en el manejo de la DM2. Aunque el objetivo de la HbA1c debe de ser individualizado y dinámico (e.g., que se adapte en cada momento a las diferentes características del individuo), para la mayoría de los adultos se recomienda una HbA1c inferior al 7%, siempre y cuando no existan episodios significativos de hipoglucemia [4]. En caso de utilizar la monitorización continua de la glucemia mediante perfiles de glucosa ambulatorios, se recomien-

da un tiempo en rango terapéutico superior al 70% con menos del 4% del tiempo por debajo del rango y menos del 1% del tiempo con glucosa inferior a 54 mg/dL. En individuos frágiles o con alto riesgo de hipoglucemia podemos considerar como adecuado un tiempo en rango terapéutico superior al 50% [4]. Estos objetivos de HbA1c pueden ser más estrictos si logran de manera segura (i.e., sin hipoglucemia significativa ni otros efectos adversos debidos al tratamiento) [4]. No obstante, en personas con una expectativa de vida limitada o que experimentan riesgos del tratamiento superiores al potencial beneficio, se pueden establecer metas glucémicas menos exigentes. Para aquellos con alto riesgo de hipoglucemia, se debe reducir la dosis de los tratamientos que pueden causarla o cambiar a medicamentos pertenecientes a familias farmacológicas con riesgo bajo o nulo de hipoglucemia [4].

Por otra parte, la hiperglucemia crónica implica un riesgo significativo para el desarrollo de complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética, la nefropatía y la neuropatía diabéticas [71]. Estudios como el **DCCT** y el **UKPDS** han demostrado que un mejor control glucémico reduce significativamente la aparición y progresión de estas complicaciones [71,72]. Considerando los objetivos de forma muy estricta, estudios como el **ADVANCE** y el **VADT** mostraron que el control glucémico intensivo puede reducir modestamente las complicaciones microvasculares como la nefropatía, aunque no hubo reducción significativa en la aparición de eventos cardiovasculares. En el caso del estudio **ACCORD** se observó un aumento en la mortalidad lo cual informa de que, en determinados pacientes (e.g., los más frágiles), el exceso de celo por el control glucémico puede ser totalmente perjudicial [73–75].

Por tanto, y a modo de resumen, el control de la glucosa es esencial no solo para prevenir complicaciones microvasculares, sino también para reducir los eventos cardiovasculares DM2 [76]. Estudios de seguimiento a largo plazo, como el **DCCT/EDIC** han mostrado que el

control glucémico intensivo puede llegar a reducir significativamente los infartos de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares [76,77]. Además, los últimos grupos terapéuticos aprobados para el tratamiento de la DM2 (i.e. aGLP-1 y los iSGLT2) han mostrado beneficios cardiovasculares y renales más allá de la reducción de la glucosa, con un riesgo de hipoglucemia prácticamente anecdótico en ambos casos [78].

3.2.1.1. Objetivos individualizados de HbA1c

Tal y como señalamos en el apartado anterior, la individualización de los objetivos glucémicos (Tabla 4) es crucial para optimizar el tratamiento y evitar la iatrogenia en el paciente con DM. Factores como el tiempo de evolución de la DM2, la edad, las comorbilidades y la presencia de hipoglucemias asintomáticas deben ser considerados al establecer metas individualizadas de HbA1c [37]. Además, es esencial reevaluar estos objetivos a lo largo del tiempo para equilibrar los riesgos y beneficios, especialmente cuando aparecen nuevas comorbilidades o cambian las circunstancias del paciente.

Los profesionales sanitarios deben trabajar en estrecha colaboración con los pacientes y sus familiares, ajustando los objetivos y simplificando el plan de tratamiento cuando sea necesario para mejorar la seguridad y la adherencia a la medicación. La participación del paciente y la toma de decisiones compartida es fundamental para alcanzar los objetivos glucémicos y mejorar los resultados en salud [79].

3.2.2. Control lipídico

El control lipídico en pacientes con DM2 es otro de los pilares clave para reducir el riesgo de ECV, el cual es significativamente mayor en esta población. A continuación, se indican los objetivos de control y los tratamientos disponibles para tratar la dislipemia en pacientes con DM2 [80].

Tabla 4. Objetivos de HbA1c individualizados para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0% *
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0%
66-75 años	≤15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0%
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5% **
>75 años		<8,5% **

Adaptado de: Ismail–Beigi F, et al. Ann Intern Med 2011;154:554–9. Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤6,5% en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento no farmacológico o con monoterapia. ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicada.

3.2.2.1 *Objetivos individualizados de control lipídico*

Los objetivos de control lipídico varían según las guías y el riesgo cardiovascular del paciente. En general, los objetivos también deben de individualizarse, aunque los generalmente recomendados son [80].

Colesterol con lipoproteína de baja densidad (abreviado del inglés LDL: *Low–Density Lipoprotein*): El control del colesterol LDL en pacientes con DM2 se basa en establecer objetivos de reducción más estrictos según su perfil de riesgo cardiovascular, reduciendo los niveles de LDL a metas más bajas en aquellos con mayor riesgo (Tabla 5).

Tabla 5. Objetivos de colesterol LDL individualizados para pacientes con diabetes

Perfil de riesgo	Definición	Objetivo lipídico
Muy Alto	Pacientes con DM2 y: EA clínicamente establecida o DOD grave o Riesgo de ECV a 10 años ≥20% con SCORE2-Diabetes	LDL <55 mg/dL y reducción ≥50% respecto al valor basal. En pacientes con ECV que sufren un segundo episodio cardiovascular en 2 años, se puede considerar un objetivo de LDL <40 mg/dL
Alto	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 10 a 20% con SCORE2-Diabetes	LDL <70 mg/dL y reducción ≥50% respecto al valor basal
Moderado	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 5 a <10% con SCORE2-Diabetes	LDL <100 mg/dL
Bajo	Pacientes con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años <5% con SCORE2-Diabetes	LDL <116 mg/dL

Adaptado de Guía Sociedad Europea de Cardiología 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes [81]R. El DOD grave se define como una FG <45 ml/min/1,73 m² independientemente de la albuminuria, o una FG de 45–59 ml/min/1,73 m² con microalbuminuria (CACu 30–300 mg/g; estadio A2), proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o microangiopatía en al menos tres localizaciones (e.g., microalbuminuria [A2] junto con retinopatía y neuropatía).

Abreviaturas: CACu: Cociente Albúmina/Creatinina Urinario; DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; DOD: Daño Orgánico Diana; EA: Enfermedad Aterosclerótica; ECV: Enfermedad Cardiovascular; FG: Filtrado Glomerular; LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*); SCORE2: Systematic Coronary Risk Evaluation 2.

Triglicéridos (TG): Aunque no hay un consenso claro y su relación con la enfermedad cardiovascular sigue siendo discutida, se considera óptimo un nivel <150 mg/dL. Lo que sí está demostrado es que su reducción disminuye considerablemente el riesgo de pancreatitis [82].

Colesterol con lipoproteína de alta densidad (HDL): No hay un objetivo específico, pero se pretende aumentar los niveles de HDL, especialmente en pacientes que los presentan reducidos. Se trata de algo bastante difícil de conseguir ya que sus valores (i) tienen un importante componente genético, (ii) se modifican muy poco con los fármacos habituales y (iii) sólo se consiguen moderados resultados con el aumento de la actividad física y con el abandono del tabaco [4].

3.2.2.2. *SCORE2-Diabetes*

Aunque el paciente con DM2 suele presentar un elevado riesgo cardiovascular, en mayores de 40 años sin enfermedad aterosclerótica o daño de órgano diana grave se recomienda usar la herramienta **SCORE2-Diabetes** para estimar su riesgo cardiovascular a 10 años [81,83]. Este modelo —que extiende la recalibración regional del **SCORE2**— es más adecuado que otros como **ADVANCE** o **DIAL**, los cuales no se ajustan correctamente a las variaciones de riesgo en pacientes de Europa. El **SCORE2-Diabetes** considera factores de riesgo cardiovascular tradicionales (e.g., edad, tabaquismo, PA o perfil lipídico) junto con información específica para la DM (e.g., HbA1c y FG). La herramienta está calibrada para diferentes regiones según su diferente riesgo cardiovascular (de bajo a muy alto) y su uso se integra en la *app* de la Sociedad Europea de Cardiología para así facilitar la cuantificación del riesgo y la adecuada comunicación entre médicos y pacientes [81,83].

3.2.2.3. Tratamientos disponibles

Cambios en el estilo de vida: El tratamiento de la dislipemia en pacientes con DM2 debe comenzar con cambios en el estilo de vida. Se recomienda una dieta baja en grasas saturadas y trans, rica en grasas monoinsaturadas y omega-3, y alta en fibra [84]. La dieta mediterránea ha demostrado ser efectiva para mejorar el perfil lipídico y reducir el riesgo cardiovascular. Además, la actividad física regular es crucial, ya que ayuda a mejorar tanto el perfil lipídico como el control glucémico. En pacientes con sobrepeso u obesidad, una reducción del 5–10% del peso corporal puede mejorar significativamente los niveles de lípidos [84].

Tratamientos farmacológicos hipolipemiantes:

- **Estatinas:** es el tratamiento de primera línea para reducir el colesterol LDL. Las estatinas de alta intensidad (i.e., atorvastatina o rosuvastatina) se utilizan en pacientes con riesgo elevado [82].
- **Ezetimiba:** puede combinarse con las estatinas para lograr una reducción adicional discreta del LDL (~20%) o utilizarse en monoterapia cuando se requiere una reducción moderada del LDL [82].
- **Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9** (del inglés PCSK9 inhibitors: *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors*): son anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 impidiendo su interacción con los receptores de LDL. Tienen una gran potencia hipolipemiente, siendo una opción excelente para pacientes que no alcanzan sus objetivos de LDL a pesar de estar tratados con dosis elevadas de estatinas y ezetimiba [82].
- **Ácido Bempedoico:** es un hipolipemiente no estatínico que inhibe la enzima adenosín trifosfato-citrato liasa, reduciendo el

colesterol LDL y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Es especialmente útil en pacientes que no toleran las estatinas o que requieren una reducción adicional del LDL [82].

- **Fibratos:** utilizados principalmente para reducir los niveles de TG y aumentar discretamente el HDL, disminuyendo así el riesgo de pancreatitis. Pueden ser combinados con estatinas en casos específicos de dislipemia mixta [82].
- **Ácidos Grasos Omega-3:** efectivos para reducir los TG, aunque su impacto en LDL y HDL es limitado [82].

3.2.2.4. *Desafíos y consideraciones*

El control lipídico en pacientes con DM2 presenta desafíos debido a la complejidad de la dislipemia diabética, la cual está caracterizada por presentar niveles elevados de TG, bajos de HDL y presencia de partículas LDL pequeñas y densas [85]. La prescripción de tratamientos hipolipemiantes personalizados a la situación de cada paciente, el énfasis en la adherencia al mismo y la optimización de las dosis de los medicamentos son cruciales para alcanzar los objetivos terapéuticos y evitar complicaciones clínicas no deseables [85].

3.2.3. Control de la presión arterial

Se trata de un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y las complicaciones microvasculares en personas con DM. La HTA se define como una PA sistólica igual o superior a 140 mmHg o una PA diastólica igual o superior a 90 mmHg medidas en consulta [86]. Diversos estudios han demostrado que la terapia antihipertensiva reduce los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la IC y las complicaciones microvasculares [87]. La ADA recomienda medir la PA en cada visita clínica rutinaria y contrastar la elevación de dichos valores en varias lecturas [4,88].

El objetivo del tratamiento de la HTA en personas con DM2 debe ser individualizado a través de un proceso de toma de decisiones compartido que tenga en cuenta el riesgo cardiovascular y los potenciales efectos adversos potenciales de los medicamentos [89]. El objetivo recomendado de PA sistólica se sitúa entre 120 y 129 mmHg, siempre que el tratamiento sea bien tolerado [86]. Se fija un objetivo más laxo (PA sistólica <140 mmHg) en aquellos pacientes con hipotensión ortostática sintomática previa al tratamiento, pacientes de edad avanzada y/o fragilidad, y aquellos con una esperanza de vida inferior a 3 años [86]. En gestantes con DM2 e HTA crónica, un objetivo de PA de 140/90 mmHg para el inicio o ajuste de la terapia se asocia con mejores resultados en el embarazo [90].

Como hemos señalado previamente, diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de la HTA reduce los ECV y las complicaciones microvasculares. Concretamente, el ensayo SPRINT mostró que tratar con un objetivo de PA sistólica menor de 120 mmHg reduce los ECV en un 25% en individuos de alto riesgo [91]. En personas con DM2, se recomienda un objetivo de PA inferior a 130/80 mmHg, cifras similares a las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (del inglés *American College of Cardiology* y *American Heart Association*) [87].

El tratamiento de la HTA debe incluir modificaciones en el estilo de vida tales como pérdida de peso, adherencia a un patrón de dieta mediterránea, restricción del consumo de sal, moderación del consumo de alcohol, deshabituación tabáquica y aumento de los niveles de actividad física [92]. Para aquellos pacientes con PA superior a 120/80 mmHg, estas intervenciones deben iniciarse junto con la terapia farmacológica cuando se diagnostica HTA [93].

La terapia farmacológica debe incluir familias de medicamentos que han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en personas con DM2, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II

(ARA-II) que, además, son capaces de reducir el riesgo de progresión de la ERC [4,94].

3.2.3.1. *Hipertensión resistente*

Para la HTA resistente —definida como una PA igual o superior a 140/90 mmHg a pesar de una estrategia terapéutica adecuada que incluya un diurético y otros medicamentos antihipertensivos— se debe considerar la terapia con un antagonista de la aldosterona (e.g., espironolactona) [95]. Esta recomendación puede ser eficaz en la gestión de la HTA resistente en personas con DM2, aunque se debe monitorizar de manera regular las cifras de creatinina sérica y el potasio debido al riesgo de hiperpotasemia [96].

3.2.4. Control del peso corporal

La obesidad es una enfermedad crónica que conlleva múltiples complicaciones metabólicas, físicas, psicológicas y sociales, además de aumentar significativamente el riesgo de desarrollar DM2 [97]. Una adecuada gestión de la obesidad puede retrasar la progresión de pre-diabetes a DM2 y resultar ser beneficiosa para el tratamiento mismo de la DM2 [4]. Una pérdida de peso modesta mejora la glucemia y reduce la necesidad de medicamentos hipoglucemiantes [98], mientras que una pérdida de peso mayor reduce significativamente tanto la HbA1c como la glucosa en ayunas hasta el punto de alcanzar una remisión completa de la DM2 sostenida en el tiempo [99]. La cirugía bariátrica, que induce una pérdida de peso superior al 20%, mejora notablemente la glucemia y también suele conllevar una remisión de la DM2, una mejora de la calidad de vida y de parámetros cardiovasculares y una reducción de la mortalidad [100].

El diagnóstico de obesidad se realiza a través de la medida del peso y la talla del paciente con objeto de calcular su índice de masa

corporal (IMC). Además, es deseable realizar otras determinaciones referentes a la distribución de la grasa corporal como la medida de la circunferencia abdominal [101]. En personas con sobrepeso u obesidad y DM2, la pérdida de peso debe ser un objetivo principal del tratamiento junto con los relativos al perfil glucémico. La pérdida del 3–7% del peso inicial mejora la glucemia, la PA, los lípidos, la necesidad de uso de medicamentos hipoglucemiantes y otros factores de riesgo cardiovascular [4]. Además, una pérdida de peso sostenida superior al 10% suele proporcionar mayores beneficios en el control de la glucemia, pudiendo incluso conducir a la remisión de la propia DM2, mejorar otras comorbilidades metabólicas y favorecer resultados cardiovasculares a largo plazo y reducir la mortalidad [4].

La obesidad es un factor clave que, en ocasiones, actúa como desencadenante de la DM2 y de otros factores de riesgo cardiovascular. De hecho, de forma mantenida puede empeorar el curso de la propia DM2 acelerando la progresión de la enfermedad y facilitando la aparición de complicaciones micro y macrovasculares [102]. Por lo tanto, se recomiendan objetivos de control tanto para la glucemia como para el peso en personas con DM2 con objeto de poder abordar todas las alteraciones metabólicas que implica y su causa subyacente beneficiando así al paciente de forma holística [102].

Una vez al año deben de realizarse mediciones antropométricas para ayudar al diagnóstico y seguimiento de la obesidad, así como su respuesta al tratamiento [103]. Algunos escenarios clínicos como la presencia de IC o pérdida ponderal inexplicable pueden requerir que la periodicidad de este seguimiento sea más frecuente [104].

El paciente con sobrepeso u obesidad debe saber que la acumulación de grasa aumenta el riesgo de DM2, ECV y mortalidad por todas las causas. Por otra parte, es importante evaluar la disposición del paciente y conseguir su implicación para realizar cambios en su peso y establecer conjuntamente objetivos y estrategias de intervención individualizadas mediante una toma de decisiones informada y compartida [105].

3.2.4.1. *Tratamiento farmacológico para la obesidad*

Con la incorporación de tratamientos cada vez más efectivos en la reducción del peso corporal, es fundamental que las personas con sobrepeso u obesidad y que sufren DM2 sean informadas sobre las bondades derivadas tanto de una pérdida de peso modesta como de una más significativa. En este contexto, los fármacos como los aGLP-1 (i.e., semaglutida, dulaglutida y liraglutida) y el agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 (i.e., tirzepatida) son preferidos por su doble beneficio tanto en el control de la glucemia como en la reducción del peso [106,107].

La semaglutida y la tirzepatida han demostrado ser especialmente efectivas para la pérdida de peso y el control glucémico. En el ensayo **SURMOUNT-2**, los pacientes tratados con tirzepatida lograron una pérdida de peso adicional del 9.6% y 11.6% vs. aquellos que tomaron un placebo, y una reducción de la HbA1c de 1.55% y 1.57% respectivamente tras 72 semanas de tratamiento [106] Estos medicamentos deben de considerarse como parte de un abordaje integral en el tratamiento de la obesidad y la DM2. Su elección debe basarse en el análisis de su potencial beneficio y los posibles riesgos asociados para cada individuo.

4. DETERMINANTES SOCIALES E IMPACTO MULTIDIMENSIONAL DE LA DIABETES TIPO 2

4.1 Determinantes sociales

La DM2 está influenciada significativamente por varios determinantes sociales de la salud, los cuales promueven tanto su aparición, como a su desarrollo y progresión. A continuación, se detallan los principales determinantes sociales con impacto directo en la DM2:

- **Estabilidad económica:** es un factor crucial en la salud de los individuos. La pobreza y la inestabilidad económica están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar DM2 debido a la dificultad para acceder a cierto tipo de alimentos saludables, atención médica adecuada y medicamentos necesarios para el tratamiento de la enfermedad. Además, las personas con ingresos bajos pueden vivir en entornos que no favorecen un estilo de vida saludable, como por ejemplo la falta de acceso a instalaciones para hacer ejercicio físico [108].
- **Educación:** el nivel educativo influye en la comprensión de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y la capacidad para acceder a información sobre salud y así poder tomar decisiones fundamentadas sobre sus cuidados. Un bajo nivel educativo se relaciona con una menor comprensión de la enfermedad, lo cual puede llevar a un autoconocimiento menos efectivo y a peores resultados clínicos [108].
- **Vivienda:** el entorno en el que viven las personas tiene un impacto significativo en su salud. Vivir en vecindarios con acceso limitado a alimentos saludables, áreas recreativas y servicios de salud puede aumentar el riesgo de sufrir DM2. Además, las áreas con alta contaminación y falta de seguridad pueden desalentar la práctica de actividad física contribuyendo así al desarrollo de la enfermedad [108].
- **Raza y etnia:** las disparidades raciales y étnicas también juegan un papel importante en la prevalencia de la DM2. Esto se explica, en parte, porque ciertas poblaciones a menudo se enfrentan con barreras adicionales en el acceso a la atención médica y a la educación sanitaria [108].
- **Sexo:** el sexo influye en la prevalencia y el tratamiento de la DM2. Las mujeres se pueden enfrentar a determinados condicionantes que dificultan el acceso a la atención médica y en la gestión de la enfermedad debido a roles de género y responsabi-

lidades familiares. Además, las diferencias biológicas y hormonales pueden condicionar la forma en que la DM2 se desarrolla y progresa tanto en hombres como en mujeres [108].

- **Acceso a servicios de salud:** el acceso limitado a servicios de salud adecuados puede dificultar el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo de la DM2. Las personas que viven en áreas rurales o desatendidas pueden tener dificultades para acceder a los servicios de salud, medicamentos y/o programas de educación diabetológica [108].
- **Apoyo social:** la red de apoyo social es fundamental para el seguimiento y tratamiento de la DM2. Las personas con una buena red de apoyo familiar o social (incluye familiares, amigos y comunidades) tienden a presentar mejores resultados de salud. La soledad y el aislamiento social pueden aumentar el riesgo de desarrollar DM2, dificultar su tratamiento, seguimiento y la detección de las complicaciones [108].

4.2. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida

La DM2 impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes, afectando múltiples dimensiones: física, psicológica y social.

4.2.1. Aspectos físicos

La DM2 puede contribuir a que se desarrollen diversas complicaciones crónicas que deterioran la calidad de vida. Estas complicaciones incluyen neuropatía, nefropatía, retinopatía y enfermedad cardiovascular, lo que podría implicar malestar, discapacidad y una reducción general de la capacidad funcional [109]. Además, el tratamiento de la DM2 requiere cambios constantes en el estilo de vida y, en muchos casos, la administración de insulina o antidiabéticos orales, lo cual puede requerir de apoyo y afectar a la rutina diaria del paciente [110].

4.2.2. Aspectos psicológicos

La DM2 también tiene un impacto considerable en la salud mental. Los pacientes con DM2 presentan una mayor prevalencia de trastornos psicológicos, como la depresión y la ansiedad, en comparación con la población general [111]. El estrés crónico asociado al manejo de la enfermedad, el miedo a las complicaciones y los síntomas de hiperglucemia e hipoglucemia (e.g., cansancio, letargo, mareos o irritabilidad) pueden afectar negativamente al bienestar emocional y psicológico del paciente. Los factores psicológicos pueden propiciar la falta de adherencia al tratamiento, con el consecuente empeoramiento del control de la DM2 y merma en la calidad de vida [111].

4.2.3. Aspectos sociales

Los aspectos sociales de la vida de un paciente con DM2 también se ven afectados. La enfermedad puede llevarlo a una reducción en la participación social y en las actividades recreativas. Los motivos más frecuentes suelen ser las limitaciones físicas y el tiempo dedicado al manejo de la enfermedad, lo cual provoca potencialmente el autoaislamiento e incluso la estigmatización y discriminación originando en estos pacientes sentimientos de inferioridad y aislamiento social. El apoyo social es crucial, por tanto, para ellos con objeto de mejorar su capacidad de manejar la enfermedad y su calidad de vida [110].

4.3. Impacto económico de la diabetes mellitus tipo 2

4.3.1. Impacto económico mundial

La DM2 representa una carga económica significativa a nivel mundial, afectando tanto a los sistemas de salud como a las economías na-

cionales. En 2015, los costos globales directos e indirectos asociados con la DM2 se estimaron en aproximadamente 1,3 billones de dólares y se prevé que aumente a 2,2 billones de dólares para 2030 [112]. Este incremento se debe, en gran parte, al envejecimiento de la población y a la urbanización, factores que contribuyen claramente al aumento de la prevalencia de la DM2. Incluso si se alcanzan los objetivos globales de salud establecidos por la Organización Mundial de la Salud, los costos económicos derivados no disminuirían significativamente, lo que subraya la necesidad de intervenciones urgentes y efectivas para mitigar estos efectos [112].

El coste total de la DM es el resultado de sumar los costes directos y los costes indirectos que esta enfermedad genera. El coste directo incluye gastos médicos relacionados con hospitalizaciones, consultas médicas, consultas de enfermería, medicamentos y tratamientos para las complicaciones asociadas (e.g., enfermedad cardiovascular, nefropatía o neuropatía) [113]. Estos son generalmente de dos a tres veces superiores en personas con DM en comparación con aquellas que no sufren esta enfermedad. Es destacable que las complicaciones graves pueden incrementarlos entre cuatro y ocho veces. Por otra parte, los costes indirectos incluyen la pérdida de productividad laboral debido a ausencias por enfermedad, jubilaciones anticipadas y mortalidad prematura. Estos también contribuyen significativamente a la carga económica global de la DM [113].

Las disparidades económicas entre países de altos y bajos ingresos agravan la situación. En los países de bajos ingresos, los costos indirectos pueden tener un impacto aún mayor debido a la falta de acceso a atención médica asequible y la dependencia de los ingresos del trabajo diario. En estos contextos, los costos de transporte para acceder a servicios médicos y la pérdida de ingresos pueden afectar gravemente a las familias, especialmente a las más vulnerables [114]. Por lo tanto, es necesario que los responsables de las políticas de salud implementen estrategias de prevención y manejo de la DM

que sean accesibles y equitativas para reducir tanto la carga económica como el impacto en la salud de la población a nivel mundial [114].

4.3.2. Impacto económico en España

Según el informe de la Federación Española de Diabetes, el gasto medio anual por persona con DM en España es de 2.817 euros anuales, lo que representa un incremento del 11,7% desde el anterior registro de 2019 [115]. Una parte importante de este coste se debe al crecimiento del número de personas diagnosticadas, que ha pasado de cuatro millones a casi seis millones en los últimos años. Para 2025, se estima que el número de afectados podría llegar a los nueve millones [115], incremento que podría estar explicado por factores como el envejecimiento de la población, el aumento del sedentarismo y una mayor esperanza de vida gracias a la mejora de las condiciones sanitarias, entre otros.

El coste total anual de la DM en España se estima en 5.809 millones de euros, lo que equivale al 8,2% del presupuesto sanitario total del país. De esta cifra, aproximadamente 2.143 millones de euros se destinan a tratar las complicaciones de la enfermedad [116]. Las complicaciones macrovasculares (e.g., ECV) representan la mayor parte de estos costes (66%) en comparación con las complicaciones microvasculares (e.g., nefropatía y retinopatía) [117].

El análisis de estas diferentes partidas de gastos generados por la DM2 nos muestra que una adecuada gestión y manejo de esta puede reducirlos significativamente. En España, un paciente con buen control de su DM2 supondría una carga económica para el sistema sanitario de unos 883 euros anuales, mientras que un paciente mal controlado podría generar un gasto de hasta 2.133 euros anuales [118]. La educación diabetológica y el acceso a sistemas de monitorización y tratamientos adecuados son esenciales para mejorar el

control de la enfermedad y reducir las complicaciones. Invertir en programas de prevención y control puede traducirse en un ahorro significativo, estimado en hasta 900 millones de euros, que podrían reinvertirse en mejorar los servicios y tratamientos disponibles para los pacientes [116].

5. NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA DIABETES

La tecnología orientada a la DM comprende una variedad de dispositivos y *software* que ayudan al autocontrol, abarcando desde modificaciones en el estilo de vida hasta la monitorización de la glucosa y el ajuste/administración del tratamiento [91]. Históricamente, esta tecnología se ha dividido en dos categorías principales:

- **Dispositivos de medición de glucosa:** a través del medidor de glucosa en sangre también llamado glucómetro o dispositivos de monitorización continua de la glucosa [119].
- **Administración de insulina:** se lleva a cabo mediante jeringas, bolígrafos, dispositivos de parche o bombas (también llamadas infusión subcutánea continua de insulina) [119].

Actualmente, se han desarrollado sistemas avanzados de administración automatizada de insulina que ajustan la dosis de insulina en función de algoritmos informados por dispositivos de monitorización continua de la glucosa, bolígrafos de insulina conectados y software de apoyo al autocontrol [119]. La tecnología, junto con la educación y el seguimiento, puede mejorar significativamente la vida y la salud de las personas con DM, aunque su complejidad puede ser una barrera para algunos usuarios y sus equipos de salud [119].

5.1. Dispositivos de medición de glucosa

El glucómetro y los medidores de glucosa en sangre son fundamentales en el manejo de la DM. El glucómetro permite a los usuarios medir sus niveles de glucosa en un momento específico mediante una gota de sangre y es esencial para ajustar la dosis de insulina o tomar ciertas decisiones con relación al tratamiento [120]. Los dispositivos de monitorización continua de la glucosa, por otro lado, miden continuamente los niveles de glucosa intersticial proporcionando una visión más completa de las tendencias y patrones de la glucosa [121]. Los dispositivos de monitorización continua de la glucosa pueden funcionar en tiempo real (muestran los niveles de glucosa de manera continua) o intermitentes (requieren escaneo para visualización de los datos). Los dispositivos de monitorización continua de la glucosa suelen estar recomendados para personas con DM1 y también para algunos con DM2 insulino dependientes. Sin embargo, podrían utilizarse en otros escenarios en los que no se pautó tratamiento con insulina ya que pueden reducir los niveles de HbA1c y disminuir el número de hipoglucemias de forma adicional [122].

5.2. Dispositivos de administración de insulina

La administración de insulina ha evolucionado desde las tradicionales jeringas y bolígrafos hasta las bombas de insulina y los sistemas avanzados de administración automatizada de insulina. Las jeringas y bolígrafos son métodos comunes y efectivos para la administración de insulina, siendo las preferencias individuales y la capacidad de manejar los factores determinantes para la elección del dispositivo [123]. Las bombas de insulina (administran insulina de acción rápida durante todo el día) y los sistemas avanzados de administración automatizada de insulina (ajustan automáticamente la dosis de insulina basándose en los niveles de glucosa detectados por un sensor) representan avan-

ces significativos en este campo de conocimiento, especialmente en personas con DM1 [124]. Estos sistemas pueden mejorar el control de la glucosa y mitigar los inconvenientes de la autoadministración de insulina varias veces al día. Sin embargo, requieren una selección cuidadosa del paciente y una capacitación adecuada para que su uso sea correcto y eficaz [4].

6. MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

6.1. Mortalidad

La DM2 es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas en todo el mundo y se asocia con una alta tasa de mortalidad, principalmente debido a las complicaciones cardiovasculares [125]. Entre el 47.4% y el 60–80% de las muertes en estos pacientes se deben a causas cardiovasculares, incluyendo eventos como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares [126]. La principal causa de muerte en pacientes con DM2 es la enfermedad cardiovascular. Por otra parte, las neoplasias también representan una causa significativa de mortalidad en pacientes con DM2 (25.8%). Otras causas incluyen complicaciones renales, infecciones y otras condiciones crónicas agravadas por la DM [127].

Los pacientes con DM2 que presentan comorbilidades adicionales (e.g., HTA, dislipemia y ERC) registran mayor tasa de mortalidad. La fragilidad es un factor de riesgo importante en este contexto, especialmente en adultos mayores que experimentan mayor probabilidad de complicaciones y una menor expectativa de vida. Asimismo, un deficiente control metabólico se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad, mientras que un control adecuado de la glucemia puede reducirlo significativamente [126,127].

En los últimos años, ha habido avances significativos en el tratamiento de la DM2. De hecho, se ha reportado una disminución en la incidencia y severidad de las complicaciones cardiovasculares, obteniendo como resultado una tendencia decreciente de su mortalidad cardiovascular [126].

Existen también variaciones en las cifras de mortalidad dependientes de la región. Por ejemplo, en España se ha observado una disminución de las desigualdades en la mortalidad por DM entre diferentes provincias a lo largo del tiempo [128]. A nivel global, la DM es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en América, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 20.9 defunciones por 100,000 habitantes [129].

6.2. Eventos cardiovasculares mayores

El riesgo de padecer eventos cardiovasculares mayores (del inglés *MACE: Major Adverse Cardiovascular Events*) es significativamente mayor en pacientes con DM2 en comparación con la población general. Esta diferencia podría estar explicada por varios factores relacionados con la DM tales como la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, y la presencia de otros factores de riesgo como la HTA y la dislipemia [130]. La prevalencia de ECV en individuos con DM2 varía considerablemente, pero es por norma general significativamente alta. Un metaanálisis de estudios realizados entre 2007 y 2017 encontró una prevalencia global del 32.2% de ECV en pacientes con DM2 [131]. Las manifestaciones más comunes de estas enfermedades en estos pacientes incluyen la enfermedad coronaria, la IC y la enfermedad cerebrovascular [126,130].

En resumen, los pacientes con DM2 tienen un riesgo 2–4 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular que aquellos sin DM2. Este adicionalmente aumenta con el empeoramiento del control glucémico, ya que parece ser que la hiperglucemia mantenida

contribuye a la disfunción endotelial y al estrés oxidativo promoviendo la aterosclerosis [132]. La resistencia a la insulina está asociada con la dislipemia aterogénica, HTA y obesidad, todos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Además, la DM2 se asocia con un estado inflamatorio crónico que también podría acelerar el proceso aterosclerótico, sin olvidar que las complicaciones microvasculares (e.g., nefropatía diabética) también aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular [130].

Aunque la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular ha disminuido en las últimas décadas, la IC sigue siendo muy prevalente. Esto se debe en parte a una mejor gestión de los factores de riesgo tradicionales (e.g., HTA, dislipemia o reducción del tabaquismo) [133]. Sin embargo, el aumento de la obesidad y el diagnóstico más temprano de la DM2 han contribuido a que la IC no haya disminuido al mismo ritmo e incluso, en algunos casos, esté aumentando. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y morbilidad en personas con DM2 [134]. Se estima que los adultos con DM2 tienen un aumento del 75% en la tasa de mortalidad, siendo la enfermedad cardiovascular un factor con gran peso a la hora de explicar este exceso de mortalidad [130]. Además, las complicaciones macrovasculares y microvasculares relacionadas con la DM2 contribuyen a la disminución de la calidad de vida y a la discapacidad prematura [130].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS GENERAL

El manejo individualizado de pacientes con DM2 en Andalucía, basado en objetivos terapéuticos personalizados y el seguimiento de las guías clínicas actuales, se asociará a un mejor control glucémico, lipídico y cardiovascular. Además, la inercia terapéutica, el uso de recursos sanitarios y el impacto de la pandemia de COVID-19 influirán negativamente en el control de la enfermedad, incrementando los eventos cardiovasculares, mortalidad y los costos asociados.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- **Hipótesis 1:** Los pacientes con DM2 en Andalucía no alcanzarán los objetivos individualizados de control glucémico definidos a priori según sus características personales, revelando áreas críticas de mejora en el manejo clínico.
- **Hipótesis 2:** Existirá una alta prevalencia de inercia terapéutica en el tratamiento de la DM2 en Andalucía, asociada a factores específicos que influirán negativamente en el control glucémico de los pacientes.
- **Hipótesis 3:** La implementación de objetivos individualizados para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con DM2 será insuficiente, resultando en un control lipídico subóptimo

y evidenciando la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas.

- **Hipótesis 4:** La pandemia de COVID-19 tendrá un impacto negativo significativo en el grado de control glucémico de los pacientes con DM2 en Andalucía, debido a cambios en el contexto sanitario y en la atención médica.
- **Hipótesis 5:** Las principales causas de *MACE* en pacientes con DM2 en la provincia de Granada estarán alineadas con las tendencias observadas en estudios recientes y estarán influenciadas tanto por factores de riesgo no modificables, como la edad y el sexo, como por factores modificables, como el control metabólico y lipídico.
- **Hipótesis 6:** Las causas de mortalidad en pacientes con DM2 en la provincia de Granada durante un seguimiento de cuatro años estarán parcialmente alineadas con las tendencias observadas en estudios recientes y estarán influenciadas por factores de riesgo como la edad y un control subóptimo.
- **Hipótesis 7:** El manejo de la DM2 en Andalucía implica un uso elevado de recursos sanitarios y costos económicos considerables, identificándose oportunidades clave para la optimización de estos recursos al reconocer los principales determinantes de estos costes.
- **Hipótesis 8:** Existirá una variabilidad significativa en el uso de antihipertensivos en pacientes con DM2 en Andalucía, con discrepancias respecto a las recomendaciones de las guías clínicas actuales, lo que destacará la necesidad de mejorar la alineación con dichas guías y optimizar los costes asociados al tratamiento de la HTA.

3. OBJETIVO GENERAL

Evaluar de manera integral el control glucémico, lipídico y cardiovascular de los pacientes con DM2 en Andalucía, identificando los factores clínicos, terapéuticos y socioeconómicos que influyen en su manejo, así como el impacto de la pandemia de COVID-19 y la adherencia a las guías clínicas actuales.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- **Objetivo 1:** Analizar el grado de control glucémico de los pacientes con DM2 de nuestra área, en base a los objetivos individualizados propuestos a priori, en función de las características propias de cada paciente.
- **Objetivo 2:** Evaluar la prevalencia de la inercia terapéutica y los factores asociados a ella que influyen y determinan el control glucémico de los pacientes con DM2.
- **Objetivo 3:** Investigar el grado de implementación de los objetivos individualizados para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con DM2 y evaluar su efecto en el control lipídico obtenido.
- **Objetivo 4:** Analizar el impacto de la pandemia de COVID-19 y su contexto sanitario en el grado de control glucémico de los pacientes con DM2.
- **Objetivo 5:** Examinar las causas de eventos cardiovasculares mayores y sus factores asociados en pacientes con DM2 de la provincia de Granada durante un seguimiento de cuatro años.
- **Objetivo 6:** Examinar las causas de mortalidad y sus factores asociados en pacientes con DM2 de la provincia de Granada durante un seguimiento de cuatro años.

- **Objetivo 7:** Cuantificar el uso de recursos sanitarios y el coste económico asociado al manejo de la DM2 en Andalucía, identificando los principales determinantes de estos costes.
- **Objetivo 8:** Cuantificar el uso y variabilidad de los antihipertensivos y el coste económico asociado al tratamiento de la HTA en pacientes con DM2 en Andalucía, comparándolo con las recomendaciones de las recientes guías de práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Esta tesis doctoral se desarrolla en el marco de dos proyectos principales. El proyecto I examina en términos generales la mortalidad, los eventos cardiovasculares, el control glucémico y lipídico, la inercia terapéutica, y los cambios en el control glucémico durante la COVID-19 en pacientes con DM2 en Granada. El proyecto II se enfoca en el coste económico del manejo de la DM2, uso de recursos sanitarios y la adecuación del tratamiento antihipertensivo en Andalucía (**Tabla 6**).

ESTUDIO I

Estudio de cohortes longitudinal, prospectivo, basado en un estudio descriptivo observacional previo. El objetivo fue valorar el grado de control glucémico y lipídico en pacientes con DM2 en el área de salud de Granada (España). Concretamente, se incluyeron dos consultorios que atienden una población urbana de 18.481 personas mayores de 18 años. Los datos de los pacientes con DM2 registrados en enero de 2017 fueron evaluados nuevamente en diciembre de 2020 tras 48 meses de seguimiento.

Pacientes diagnosticados con DM2 dentro del área de salud especificada y dispuestos a participar en el estudio fueron considerados como criterios de inclusión. El criterio de exclusión fijado fue incapacidad de cumplir con los requisitos de seguimiento. Se seleccionó una muestra aleatoria simple de 297 pacientes de un total de 1.229 pacientes con DM2 (nivel de confianza del 95%; margen

de error < 5%). Se excluyeron las pérdidas administrativas (n=6) y los pacientes fallecidos (n=45). Para ciertas variables específicas, se realizaron análisis adicionales con subgrupos de pacientes. Las variables recogidas de la historia informatizada incluyeron datos sociodemográficos y clínicos.

ESTUDIO II

Estudio multicéntrico, transversal y descriptivo que comprendió a un total de 385 personas diagnosticadas de DM2. Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente de los cupos de 120 médicos de Atención Primaria de 64 diferentes centros de salud, distribuidos proporcionalmente por las ocho provincias andaluzas (España), acorde a la población de cada provincia.

Para la selección de los centros de salud y los médicos participantes, se envió una carta de invitación a cada uno de los 216 Distritos Sanitarios de Andalucía para su distribución entre los profesionales. Respondieron a la invitación 120 médicos, a quienes se les pidió que seleccionaran de forma aleatoria (i.e., tabla de números aleatorios para muestreo) a un número determinado de pacientes con DM2, según la población de referencia. La muestra representativa, calculada con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, refleja la población mayor de 18 años de Andalucía y una prevalencia estimada de DM2 del 15,3%.

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron: diagnóstico de DM2 y registros completos en la historia clínica informatizada durante todo el año 2022. La recopilación de datos se llevó a cabo entre enero y marzo de 2023, recogiendo variables clínicas, farmacológicas y de uso de servicios sanitarios durante el año 2022.

Tabla 6. Resumen metodológico de los proyectos incluidos en la tesis doctoral

Característica	Proyecto I	Proyecto II
Ámbito del estudio	Granada	Andalucía
Objetivo	Evaluar el grado de control en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, analizando los objetivos individualizados para el control de la presión arterial, la glucemia y los lípidos. También se identificará la inercia terapéutica y el impacto de la pandemia de COVID-19 en dicho control, así como las principales causas de eventos cardiovasculares mayores y de mortalidad en esta población.	Evaluar el uso de recursos sanitarios y el costo económico asociado al tratamiento y seguimiento de los pacientes con DM2, así como analizar el uso de antihipertensivos en relación con las recomendaciones clínicas más recientes.
Diseño	Estudio de cohortes prospectivo.	Estudio observacional descriptivo.
Participantes	297 pacientes con DM2 de la provincia de Granada, seleccionados aleatoriamente de una población urbana de 18,481 personas.	385 pacientes con DM2 seleccionados aleatoriamente de 64 Centros de Salud en Andalucía, representando a todas las provincias.
Bajo	Mortalidad. Eventos cardiovasculares. Control glucémico. Control lipídico. Inercia terapéutica. Cambio del control glucémico durante la COVID-19.	Coste económico asociado al manejo de DM2, uso de recursos sanitarios. Uso de antihipertensivos.

Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, PA: Presión Arterial.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudio 1: Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio “CONCARDIA”

INTRODUCCIÓN

El seguimiento de las personas con DM2 implica un adecuado control tanto de la glucemia como de otros factores de riesgo cardiovascular. La HbA1c, la PA y los niveles de lípidos deben de mantenerse dentro de ciertos límites para disminuir la mortalidad y las complicaciones macro y microvasculares [135].

Desde hace unos años, las principales Guías de Práctica Clínica [14,136] recomiendan objetivos metabólicos individualizados según las características del paciente y el tiempo de evolución de la DM2: HbA1c inferior a 7% en la mayoría de pacientes, más estricto (inferior a 6,5%) en individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia, y menos estricto (hasta el 8%) en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida o complicaciones micro o macrovasculares avanzadas [14,136–139].

A pesar de disponer de numerosos fármacos para el tratamiento de la glucemia, de la PA y de los lípidos, diferentes estudios muestran que el grado de control de las personas con DM2 no es el adecuado: alcanzan los objetivos de HbA1c hasta 7% el 40–71% de pacientes aproximadamente [63,140–151]; el 6–56% cumplen los objetivos para el colesterol LDL de hasta 100 mg/dl

[140,141,143,145,147,149,151] y el cumplimiento del objetivo de PA varía dependiendo de las cifras (hasta 130/80 el 22–51 [140,141,143,145,147,149,151] y hasta 140/90 el 41–66% [143,146]). De forma global, menos del 19% de pacientes presentan un adecuado control de estos 3 parámetros [145]. En cambio, cuando se consideran los objetivos individualizados de HbA1c, el porcentaje de control aumenta hasta 60,5% [144] o 67,4% [144].

Los motivos por los que alrededor del 40% de diabéticos no alcanza el grado control deseado son múltiples y complejos, incluyendo el plantearse un objetivo erróneo, la falta de adhesión terapéutica, la inercia de los profesionales [140,152], el tiempo de evolución de la DM2 [147,148] o incluso el número de prescriptores [153]. Es necesario identificar los factores que pueden contribuir al mal control para así desarrollar estrategias destinadas a mejorar el cumplimiento de los objetivos marcados, ya que el paso de los años, la aparición de nuevos fármacos hipoglucemiantes y una mayor intensificación de los tratamientos no parecen ser suficientes argumentos para mejorar el grado de control [147,154].

El objetivo primario del presente trabajo es analizar el grado de control glucémico de los pacientes con DM2 de nuestra área, según los objetivos individualizados propuestos a priori, a partir de sus características propias; como objetivo secundario nos planteamos valorar el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la PA y las cifras de lípidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado en un centro urbano de AP, que atiende a una población de 19.102 habitantes. El número total de personas con DM2 registrados es de 1.229.

El trabajo se realizó en 2 fases: en primer lugar, se propuso un objetivo individualizado de control de HbA1c para cada paciente diagnosticado de DM2 [137], que quedó reflejado en la historia clínica; posteriormente, se realizó un muestreo aleatorizado de los 14 cupos médicos, incluyendo un total de 300 pacientes con DM2 (nivel de confianza del 95%; margen de error inferior a 5%). Se excluyeron los diagnosticados de DM1, DM gestacional y los pacientes trasladados de otras comunidades que no tuviesen información recogida de al menos 6 meses antes de iniciar el estudio. En todas estas circunstancias fueron sustituidos por otros pacientes, según un sistema de números aleatorios elaborado a priori.

Las variables de estudio recogidas de la historia informatizada fueron: datos demográficos, HbA1c, perfil lipídico, PA, IMC, tiempo de evolución de la DM2 y yatrogenia relacionada con la PA, lípidos y DM2.

Las variables continuas se describieron utilizando la media y la desviación estándar (DE). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas o relativas. Las pruebas estadísticas se realizaron dependiendo de la naturaleza de las variables. El estudio de la relación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de la χ^2 . La comparación de variables continuas se realizó mediante pruebas paramétricas o no paramétricas en función del comportamiento de las variables. La prueba t de Student para datos independientes se utilizó para comparar las variables continuas.

RESULTADOS

En la primera columna de la **Tabla 7** se resumen las características clínicas de las 300 personas con DM2 estudiadas. El resto de las columnas de la tabla analizan a quienes tienen un buen control (HbA1c por debajo de 7%), un control inadecuado (HbA1c mayor de 7%) y a quienes cumplen los objetivos adaptados a sus características propias.

Tabla 7. Características generales de las personas con diabetes estudiadas y según el cumplimiento de objetivos de control de HbA1c

Variable	Total	HbA1c ≤7%	HbA1c >7%
N	300	140	121
Edad (años), media (DE)	67,7 (10,9)	69,15 (10,3)	65,96 (11,04)
Sexo Hombres (%)	53	52,1	51,2
Años de evolución de la DM2	8,8 (4,9)	7,9 (4,5)	10,3 (4,98)
<5 años (%)	27,3	33,6	23,1
5-10 años (%)	30,3	42,1	37
10-15 años (%)	24,3	17,1	39,7
>15 años (%)	18,1	7,1	7,5
IMC >30 kg/m ² (%)	53	52,7	55,5
HTA diagnosticada o en tratamiento antihipertensivo (%)	71	76,4	65,3
Dislipemia diagnosticada o en tratamiento (%)	46	46,3	46,3
Tratamiento diabetes (%)	95,4	92,9	94,2
Monoterapia	44,7	58,6	55,2
Doble terapia	34,7	26,4	26,4
Triple terapia	14	2,9	8,6
Cuádruple terapia	4	1,4	1,2
Insulinoterapia	28	13,1	20,2
Tratamiento antiagregante (%)	31,7	32,9	28,1
Tratamiento anticoagulante (%)	10,7	7,4	12,1
HbA1c (%), media (DE)	7,29 (1,42)	6,32 (0,49)	8,42 (1,29)
Colesterol total	186 (47,9)	187,7 (39,02)	186,6 (44,70)
LDL	116,9 (35,44)	119,9 (43,24)	113,9 (32,24)
HDL	51,8 (13,96)	53,4 (11,61)	50,8 (14,57)
Triglicéridos	170,6 (91,16)	162,6 (82,44)	182,8 (100,27)

Abreviaturas: DE: Desviación Estándar; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad (*High-Density Lipoprotein*); HTA: Hipertensión Arterial; IMC: Índice de Masa Corporal;

Cumplen objetivos de HbA1c individualizada	Comparación 1vs2	Comparación 1vs3	Comparación 2vs3
173			
70,4 (10,40)			
48	NS	NS	NS
8,51 (4,64)	P<0,01	P<0,01	P<0,01
30,6	NS	NS	NS
37	P<0,02	NS	P<0,02
24,9	P<0,0001	P<0,02	P<0,0001
7,5	NS	NS	NS
51,4	NS	NS	NS
78	NS	NS	P<0,03
50,3	P<0,03	NS	NS
94,2	NS	NS	P<0,005
55,2	P<0,004	P<0,005	P<0,0002
25,3	P<0,0002	P<0,0002	P<0,0002
1,2	P<0,003	P<0,003	P<0,003
1,2	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
20,2	NS	NS	NS
31,8	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
12,1	NS	NS	NS
6,57 (0,70)	P<0,0005	P<0,0005	P<0,0005
184 (40,37)	NS	NS	NS
114,6 (37,4)	NS	NS	NS
50,8 (14,6)	NS	NS	NS
165,2 (83,43)	NS	NS	NS

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*); NS: No Significativo.

El 53,64% de los pacientes tenía una HbA1c por debajo de 7% (media: 7,29; DE 1,42%). Considerando los objetivos individualizados calculados a priori, al 4,33%, 44%, 24% y 27,7% de los pacientes con DM2 se recomendarían objetivos de HbA1c por debajo de 6,5%, de 7%, de 8% y de 8,5%, respectivamente. El porcentaje total de pacientes que cumplían su objetivo individualizado de control fue de 66,28% ($p < 0,005$ con respecto a los que tenían HbA1c por debajo de 7%) (**Figura 1**). Del total de las personas con DM2 estudiadas, el 95,4% estaba en tratamiento farmacológico: 44,7% en monoterapia, 34,7% en doble terapia y en triple terapia o más el 16%. De todos los fármacos consumidos, metformina formaba parte del tratamiento en 82,3% de personas con diabetes, seguida por sulfonilureas (24,9%), iDPP4 (22,1%), iSGLT2 (5,9%) y aGLP1 (4,21%). La insulina era utilizada por 28% de nuestros pacientes con DM2. El diferente grado de control en función del tiempo de evolución de la DM2: inferior a 5 años, 5–10 años, 10–15 años y mayor de 15 años es del 64,1% frente a 68,8%, 66,3% frente a 75%, 37,9% frente a 60,6% y 41,2% frente a 56,9% cuando consideramos el objetivo de control estándar frente al individualizado, respectivamente (**Figura 2**).

El 71% estaba diagnosticado de HTA o tenía tratamiento hipotensor. Los antagonistas del sistema renina angiotensina (IECA o ARA-II) eran los fármacos más utilizados (81,7%); les seguían los diuréticos (65,73%), los betabloqueantes (33,3%) y los calcio-antagonistas (23%). El tratamiento antihipertensivo en monoterapia, doble, triple y cuádruple terapia o más estaban presentes en 27,5%, 39,2%, 24,2% y 9,1% respectivamente. La PA era inferior a 130/80 en 49,8% de los pacientes con DM2 y a 140/90 en 77,3%.

Tomaban fármacos hipolipemiantes el 46% de nuestra muestra; las estatinas eran los fármacos más utilizados (92,75%), seguidos de ezetimiba de forma aislada o asociada (22,44%) y fibratos (10,9%). La monoterapia hipolipemiente era de 84%, la doble terapia 15,2% y la triple terapia 0,8%. El objetivo de LDL por debajo de 100 era cumplido en 34,8%.

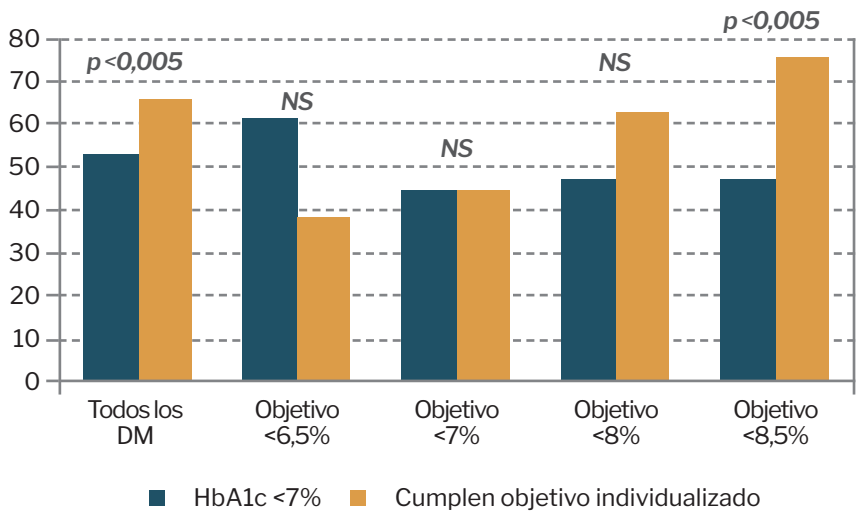


Figura 1. Cumplimiento el objetivo de control estándar (HbA1c 7%) y el objetivo individualizado según el objetivo de control propuesto a priori.

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicada; DM: Diabetes Mellitus; NS: No Significativo.

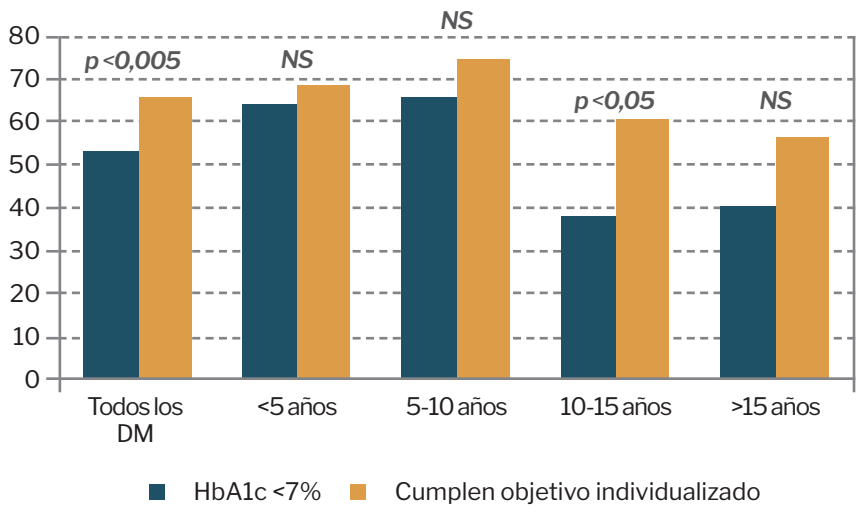


Figura 2. Cumplimiento del objetivo de control estándar (HbA1c 7%) y del objetivo individualizado según el tiempo de evolución de la diabetes.

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicada; DM: Diabetes Mellitus; NS: No Significativo.

Cumplían con los 3 objetivos de control (considerando HbA1c por debajo de 7%) el 12,8% de pacientes; si consideramos la HbA1c individualizada eran cumplidos por el 15,5%.

En las 3 últimas columnas de la **Tabla 7** se muestra un resumen del estudio estadístico. Es de destacar que los grupos que cumplían criterios de control, bien HbA1c por debajo de 7% o por objetivos individualizados, son muy semejantes, ya que no presentan entre sí ninguna diferencia en los parámetros analizados. Por el contrario, los pacientes con HbA1c por encima de 7% son más jóvenes, con una DM2 más evolucionada, tienen menor incidencia de HTA, unas cifras de TG más elevadas y utilizan más insulina y más combinación de antidiabéticos que el resto.

DISCUSIÓN

La contribución más relevante del presente estudio está probablemente relacionada con los resultados de control obtenidos al aplicar el criterio de “objetivos individualizados” que hemos señalado con anterioridad, ya que su aplicación “eleva” el porcentaje de pacientes con DM2 controlados en casi 13 puntos (pasa de 53,6% a 66,2%). Esta mejoría era totalmente previsible, ya que no es lo mismo aplicar el estricto criterio de control (HbA1c por debajo de 7%, para todas las personas con DM) que marcar unos objetivos más laxos en determinados grupos como los de más edad, los que presentan una DM2 de mayor evolución o los que presentan mayor cantidad de comorbilidades, entre otros. De hecho, nuestros resultados muestran que el grupo de pacientes que más se beneficia de la aplicación de los objetivos individualizados es el que presenta una DM2 de más de 10 años de evolución: se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los situados en la franja de 10 a 15 años (**Figura 2**).

A pesar de que las recomendaciones de unos objetivos individualizados de control de la DM están presentes desde hace varios años [137,138], hemos encontrado muy pocos trabajos que los apliquen [140,141,144]: se obtienen mejoras en el grado de control que oscilan entre los 4 y 19 puntos [144]. En el presente trabajo hemos encontrado una diferencia de casi 13 puntos, es decir, un valor intermedio entre los referidos en la literatura consultada. Mención aparte merece el tercero de los trabajos que utiliza los objetivos individualizados [141], ya que la diferencia entre un método y otro no la refleja de forma global, sino por grupos clasificados según edad, presencia o no de complicaciones y según los objetivos propuestos a priori. La mejora de control en “todos los adultos de edad de al menos 18 años” oscila entre 3 y 11 puntos si se considera un objetivo de HbA1c de hasta 7% o de hasta 7,5% respectivamente; la máxima diferencia, de 16 puntos, se encuentra en el grupo de “mayores de 65 años sin complicaciones, con objetivo de hasta 7,5%”; no obstante, recordemos que en este trabajo se incluía un elevado porcentaje de personas con DM de reciente diagnóstico y asimismo no se diferenció entre pacientes con DM1 y DM2; aun así, era el que menos proporción de tratamientos con insulina incluía.

En el presente trabajo, hemos encontrado la mayor diferencia de control (22 puntos: de 53,6–75,9%), lógicamente, en el grupo en el que a priori nos planteamos unos objetivos más laxos: inferiores a 8,5% (**Figura 1**).

La PA de nuestros pacientes con DM2 es el objetivo que mejor cumplimos, ya que presenta unos valores muy buenos en comparación con los trabajos revisados (**Tabla 8**). Si consideramos una PA por debajo de 130/80 [136], solo el trabajo realizado en Estados Unidos [145] supera nuestro grado de control en algo más de 1 punto, mientras que si consideramos como óptima una PA por debajo de 140/90 [14] nuestros resultados son bastante superiores a los del resto. No podemos darnos por satisfechos, ya que, aun así, uno de cada 5 de nuestros pacientes con DM (22,7%) sigue sin tener controlada la PA.

Tabla 8. Resumen de publicaciones que aportan grado de control metabólico en pacientes con diabetes

Autor	Año	n	Edad media
Orozco D	2007	1907	63
Huppertz E Estudio DETECT	2009	8188	66,3
Goderis G	2009	2495	68
MacIsaac RJ Est. NEFRON 8	2009	3893	67,7
Pérez A Estudio DIABES	2012	6801	64,1
Vinagre I	2012	286721	68,2
Mata M	2012	23501	66,8
Casagrande S NHANES	2013	4936	63
Miñambres I	2014	5382	66,7
Modroño MJ	2014	323	71,5
Pérez A	2014	5382	66,7
Graciani A	2014	661	64,4
Grupo Diabetes SEMFYC Est. OBINDIAB	2016	4007	68,9
López-Simarro F	2017	320	67,5
CONCARDIA	2017	300	67,7

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicada; LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*); NHANES: *National Health And Nutrition Examination Survey*; PA: Presión Arterial;

Por el contrario, nuestro control de los niveles de lípidos es muy deficiente en todos los grupos: LDL por debajo de 100 en solo un tercio de nuestros pacientes con DM2 (34,8%); es significativa una mayor concentración de TG en quienes tienen peor control de su DM ($p<0,05$). Hay que señalar que, a pesar de disponer de fármacos potentes y eficaces para su corrección, solo están tratados con hipolipemiantes menos de la mitad (46%).

Evolución (años)	Lugar	HbA1c <7%	LDL <100	PA <130/80	PA <140/90
7,8	España	50,6	5,9	7,8	-
7,8	Alemania	61,2	-	-	-
6,5	Bélgica	54	42	50	-
8,9	Australia	47,7	-	-	-
8,9	España	40,4	-	-	-
6,5	Cataluña	56	37,9	31	-
7,7	Cataluña	64,2	-	-	66,1
5-20 años (65%)	USA	52,5	56,2	51,1	-
<5 años (47,1%)	España	48,6 67,4*	-	-	41,2
5-20 años (65%)	Orense	63,5	36,2	36,2	-
8,8	España	48,6	36,2	36,2	21,9
<5 años (47,1%)	España	70,9	35,6	35,6	-
12,3	España	56 60,5*	-	-	40,9
8,8	España	62,5	35,9	35,9	49,8
8,8	Granada	53,6 66,2*	34,8	34,8	77,3

SEMFYC: Sociedad Española De Medicina De Familia Y Comunitaria.

Las limitaciones de nuestro trabajo son las propias de cualquier estudio observacional que analiza la situación de control solo en el momento de recogida de los datos, por lo que nos proponemos reevaluar el grado de control de estos pacientes tras realizar una mínima actuación formativa sobre los profesionales implicados.

Asimismo, el tamaño muestral, aunque representativo de nuestra zona, no aporta resultados extrapolables al resto de la pobla-

ción, como podría hacer un estudio multicéntrico diseñado a tal efecto.

En resumen, podemos decir que el control de la PA de nuestros pacientes con DM2 es bueno, el de la glucemia es aceptable y el de los lípidos bastante deficiente. Esto conlleva que solo el 15,51% tenga un adecuado grado de control en todos estos parámetros de forma conjunta.

La aplicación de objetivos individualizados de HbA1c aumenta la proporción de pacientes con buen control glucémico en casi 13 puntos; sin embargo, todavía hay un amplio margen de mejora para controlar y prevenir las complicaciones diabéticas. El objetivo individualizado debe de ser promovido en la práctica clínica, ya que puede ayudar a cambiar la actitud de los médicos a la hora de seleccionar en qué pacientes hay que intensificar el tratamiento y en cuáles no.

Estudio 2: Inercia terapéutica en el control glucémico según objetivos individualizados en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2: resultados del estudio CONCARDIA 2

INTRODUCCIÓN

El buen control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con DM2 está relacionado con la disminución de complicaciones macro y microvasculares [155]

Desde hace unos años, las principales Guías de Práctica Clínica, recomiendan objetivos metabólicos individualizados según las características del paciente y el tiempo de evolución de la DM2: HbA1c inferior a 7% en la mayoría, más estricto ($<6,5\%$) en individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia, y menos estricto (hasta 8%) en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida o complicaciones micro o macrovasculares avanzadas [140,156].

No obstante, el grado de control de la DM2 está muy lejos de lo deseable, a pesar de disponer de numerosos fármacos hipoglucemiantes; hay estudios que señalan que al menos 1 de cada 3 pacientes no consigue alcanzar su objetivo individualizado de Hb1Ac. Mención especial merecen los pacientes con obesidad y DM2, que representan más de la mitad de los pacientes con DM y suelen soportar peores controles glucémicos [140,157–161].

Las razones para no alcanzar un control adecuado son múltiples y complejas, encontrándose entre ellas la denominada inercia terapéutica (IT), que se define como el retraso injustificado en el inicio o intensifi-

cación del tratamiento en aquellos pacientes que según las guías no alcanzan los objetivos de control establecidos. Algunos estudios estiman que los profesionales suelen tardar entre uno y tres años en intensificar el tratamiento y hasta 6–8 años en iniciar el tratamiento con insulina en pacientes con DM no controlados [140,157–161].

La IT depende en gran medida del profesional (especialidad, años de experiencia, grado de formación, habilidades en entrevista clínica, tipo de contrato laboral...), y del perfil del paciente (edad, nivel socioeconómico, conocimiento sobre su enfermedad y manejo de esta, temor a efectos farmacológicos adversos, rechazo a medicación inyectable, falta de adherencia terapéutica, etc.). Las características del sistema sanitario de salud en el que nos encontremos también influyen en la IT (público o privado, limitaciones en la prescripción de fármacos como la incentivación negativa y las trabas burocráticas para la financiación de estos, etc.) [140,157–161].

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de IT, durante 4 años de seguimiento, en una cohorte de pacientes con DM2 que no alcanzaban previamente su objetivo individualizado de Hb1Ac. Asimismo, estudiar qué factores se podrían relacionar con la IT o la intensificación de tratamiento, así como que fármacos antidiabéticos son con los que se realizó esta intensificación. Por último, queremos estudiar el impacto de la intensificación de tratamiento y analizar qué factores se asocia a una consecución de los objetivos de HbA1c.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohortes fijas, longitudinal, prospectivo basado en un estudio descriptivo previo [162], cuyo objetivo fue valorar el grado de control glucémico en los DM2 de nuestra área de salud. Esta comprende dos consultorios que atienden una población urbana

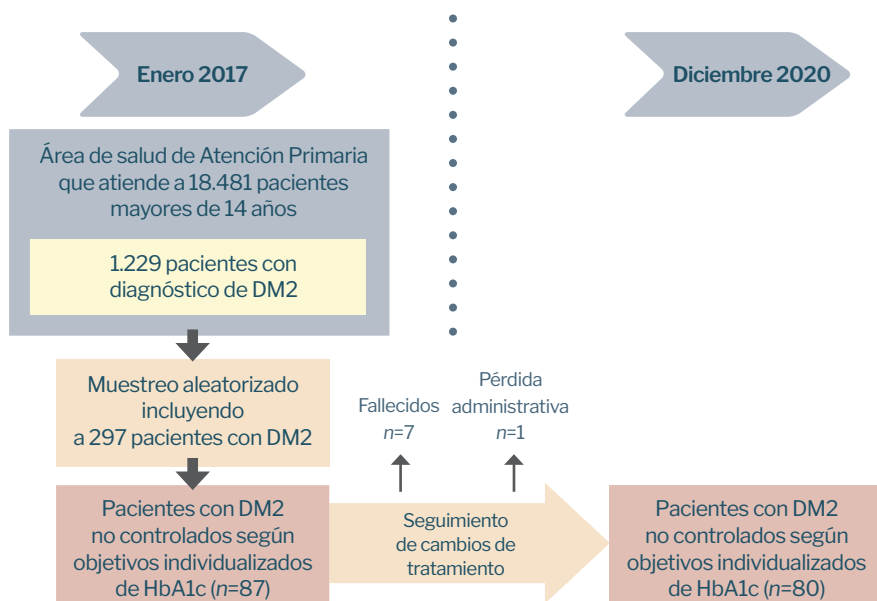


Figura 3. Esquema general del estudio. Diagrama explicativo que incluye los criterios de inclusión y de exclusión de pacientes y el análisis de las pérdidas durante el seguimiento.

Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HbA1c: Hemoglobina glicada.

de 18.481 personas mayores de 18 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial de Granada Metropolitano, se cumplieron los requisitos éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores, y, asimismo, se cumplió la ley de protección de datos española.

Consideramos los datos de los pacientes con DM2 registrados en enero de 2017, siendo valorados nuevamente en diciembre de 2020: 48 meses después. De los 1.229 DM2 se aleatorizaron 297 (nivel de confianza del 95%; margen de error <5%), y seleccionamos los que no estaban controlados según objetivos individualizados de HbA1c [163] al inicio del estudio ($n=87$). Fueron excluidos los fallecidos ($n=6$) y las pérdidas administrativas durante el periodo de seguimiento ($n=1$). En los 80 restantes analizamos si se había producido alguna modificación en su tratamiento durante los 4 años de seguimiento (**Figura 3**).

Dividimos a los pacientes con HbA1c fuera de rango en 2 grupos: en el primero incluimos a los que tuvieron algún cambio de tratamiento durante el seguimiento y, en el segundo a los que no vieron modificado su tratamiento, considerándolos como IT.

Para la recogida de datos se elaboró un cuaderno de recogida de datos y se entrenó a médicos voluntarios. Además de las variables del trabajo previo [162] valoramos el tratamiento farmacológico y el grado de control metabólico actual.

Reflejamos las variables cuantitativas con su valor medio, desviación estándar (DE) y rango (mínimo–máximo) y, las variables cualitativas con el número de pacientes y su frecuencia. Para comparar las variables cuantitativas utilizamos la *t* de Student, comprobando previamente su aplicabilidad con la prueba de normalidad de Lilliefors y la prueba de igualdad de varianzas de Levene. En el análisis de las variables cualitativas independientes utilizamos la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher. En cambio, para variables cualitativas dependientes la prueba de McNemar. Utilizamos el paquete estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), en concreto Rcmdr 4.0.3. Para todos los contrastes de hipótesis se fijó un riesgo (α) de 0,05.

RESULTADOS

En la **Tabla 9** se presentan los datos demográficos y clínicos basales de las personas con DM2 al inicio del estudio. A destacar una edad media de los pacientes estudiados fue de $62,2 \pm 9,2$ años (rango: 37–83). El 40% tenían una edad ≥ 65 años, con un predominio de hombres (58,7%). El tiempo medio de la evolución de la DM era de $9,9 \pm 5,3$ años. Durante los 4 años de seguimiento, el 7,6% de los pacientes tuvo un evento cardiovascular y el 3,8% al menos un ingreso

por IC. Cabe destacar que no todos los pacientes tenían registradas la totalidad de las variables estudiadas, destacando el infraregistro del peso (21.25%).

De los 80 pacientes no controlados al inicio del estudio, al 58,7% ($n=47$) se les intensificó el tratamiento, mientras que al 41,3% ($n=33$) no se le modificó durante el periodo de seguimiento. Encontramos mayor número de pacientes con obesidad en el grupo de intensificación de tratamiento (67,6% vs 34,6% $p<0,01$; IMC: 32,2 vs 29,9 $p<0,05$) con un Riesgo Relativo (RR) de 0,42 (IC: 0,22 – 0,80 al 95%). Asimismo, en este grupo estaban incluidos la totalidad de pacientes que tuvieron un evento cardiovascular ($n=6$; 12.8%) ($p<0.05$).

Por otra parte, en el grupo donde no se modificó el tratamiento desde el principio, había una mayor prescripción de metformina que en el otro grupo (97,1% vs 76,6% $p<0,01$) con un Riesgo Relativo (RR) de 5,65 (IC: 1,2 – 26,5 al 95%) (**Tabla 9**). Del total de pacientes con HbA1c no controladas (80), el 17.5% (14) se encontraban en monoterapia con metformina. De los pacientes que estaban en monoterapia con metformina, al 42.4% (6) no se les modificó el tratamiento.

En el grupo de pacientes con intensificación de tratamiento no encontramos diferencias entre sexos, la edad media fue 1,2 años menor y el tiempo de evolución de la DM fue 1,4 años menor. Asimismo, los prescriptores con perfil docente del grupo donde se realizaron modificaciones era mayor que en el grupo donde no se realizaron. En todas estas variables no encontramos diferencias significativas ($p>0,05$).

Al analizar los cambios realizados de tratamiento en el grupo de intensificación, durante los 4 años de seguimiento, encontramos un importante incremento en la prescripción de 2 grupos farmacológicos concretos: inhibidores del cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (iSGLT2) (9,1% vs 51,1%; $p<0,001$) y aGLP-1 (3% vs 23,4% $p<0,05$) (**Figura 4**).

Tabla 9. Variables relacionadas con la intensificación de tratamiento

Factor		Global n=80
Datos sociodemográficos		
Edad en años, media ±DE (mínimo-máximo)		62,2±9,2 (37-83)
Rangos de edad, n(n%):	• <65 años	32 (60%)
	• ≥ 65 años	48 (40%)
Sexo, n(n%)	• Hombre	47 (58,7%)
	• Mujer	33 (41,2%)
Condiciones clínicas		
Años de evolución de la DM2±DE		9,9±5,3
Médico prescriptor con perfil docente:	• Sí	22 (27,5%)
	• No	58 (72,5%)
Hipertensión no controlada, n(n%)		13 (25,5%)
Objetivo HbA1c:	• <6,5	5 (6,25%)
	• <7	52 (65%)
	• <8	17 (21,3%)
	• <8.5	6 (7,5%)
LDL fuera de objetivo, n(n%)		18 (31,6%)
ERC, n(n%)		15 (19,0%)
Tabaquismo, n(n%)		9 (11,2%)
Obesidad, n(n%)		34 (54,0%)
IMC ±DE kg/m2		31,3 ±5,4
Evento cardiovascular		6 (7,5%)
Ingreso IC		3 (3,8%)
Número de antidiabéticos al inicio del estudio:	• 1	21 (26,25%)
	• 2	28 (35%)
	• 3	27 (33,75%)
	• 4	6 (7,5%)
Tratamiento hipoglucemiante previo, n (n%)		
Metformina		68 (85%)
Sulfonilureas		26 (32,5%)
iDPP4		26 (32,5%)
iSGLT2		9 (11,2%)
aGLP-1		6 (7,5%)
Insulina		35 (43,7%)

Las variables del estudio recogidas en el segundo corte de la historia informatizada fueron: datos demográficos, HbA1c, IMC, FG, tiempo de evolución de la DM2 y la prescripción de fármacos antidiabéticos. Para el cálculo del FG utilizamos la fórmula MDR / CKD-EPI, considerando ERC cuando el FG era <60 ml/min/1.73 m². Consideramos pacientes con obesidad aquellos pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² y padecer un evento cardiovascular el tener en la historia clínica un evento documentado de infarto de miocardio o ictus.

Grupo donde no se modifica el tratamiento n= 33 (41,25%)	Grupo donde se intensifica el tratamiento n=47 (58,7%)	Valor de P
62,9±8,2 (48-83)	61,7 ±9,9 (37-82)	P=0,68
20 (60,6%)	28 (59,6%)	P=0,92
13 (39,4%)	19 (40,4%)	
19 (57,6%)	28 (59,6%)	P=0,85
14 (42,4%)	19 (40,4%)	
10,7±5,5	9,3 ±5,1	P=0,25
7 (21,2%)	15 (31,9%)	P=0,29
26 (78,8%)	32 (68,1%)	
6 (27,3%)	7(24,1%)	P=0,79
2 (6,1%)	3 (6,4%)	P= 0,46
22 (66,7%)	30 (63,8%)	
5 (15,2%)	12 (25,5%)	
4 (12,1%)	2 (4,3%)	
8 (25,8%)	14 (29,8%)	P=0,70
6 (18,8%)	9 (19,1%)	P=0,96
1 (3%)	8 (17%)	P=0,07
8 (32,0%)	26 (68,4%)	P<0,01
29,5 ±5,9	32,3 ±4,8	P<0,05
0 (0%)	6 (12,8%)	P<0,05
0 (0%)	3 (6,4%)	P=0,27
7 (21,2%)	14(29,8%)	P= 0,32
16 (48,5%)	12(25,5%)	
8 (24,2%)	19(40,4%)	
2 (6,1%)	4 (4,3%)	
32 (97,1%)	36 (76,6%)	P<0,01
9 (27,3%)	17 (36,2%)	P=0,40
10 (30,3%)	16 (34,0%)	P=0,72
3 (9,1%)	6 (12,8%)	P=0,72
2 (3%)	4 (10,6%)	P=0,39
17 (51,5%)	18 (38,3%)	P=0,26

Abreviaturas: aGLP-1: Análogos Del Péptido GLP-1, DE: Desviación Estándar, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ERC: Enfermedad Renal Crónica, HbA1c: Hemoglobina glicada, HDL: Lipoproteínas De Alta Densidad (*High-Density Lipoprotein*), iDPP4: Inhibidores De La Dipeptidil Peptidasa 4, iSGLT2: Inhibidores Del Cotransportador De Sodio-Glucosa Tipo 2, IMC: Índice De Masa Corporal, LDL: Lipoproteínas De Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

En el eje de ordenadas representado el valor numérico (en porcentaje) de fármacos antidiabéticos prescritos. En el eje de abscisas los distintos grupos farmacológicos al inicio y al final del estudio. Abreviaturas: iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio–glucosa tipo 2, aGLP–1: análogos del péptido GLP–1.

Para evaluar el impacto de la intensificación (**Tabla 10**) se comparó el grupo donde no se modifica el tratamiento con el grupo donde sí se intensifica, observando que el grado de consecución de objetivos no fue muy diferente entre ellos: HbA1c media al final del estudio ($8,22\pm1,8$ vs $8,12\pm1,5$; $P=0,79$), reducción de HbA1c durante el estudio ($0.54\pm1,9$ vs $0.66\pm1,5$; $P=0,82$). El grupo de pacientes donde más se cumplieron los objetivos después de la intensificación fueron los que tenían un objetivo de HbA1c de $<8\%$ ($8,3\%$ vs $42,1\%$; $P<0,05$) y en los pacientes en tratamiento con iSGLT2 (0% vs $68,4\%$; $P<0,001$).

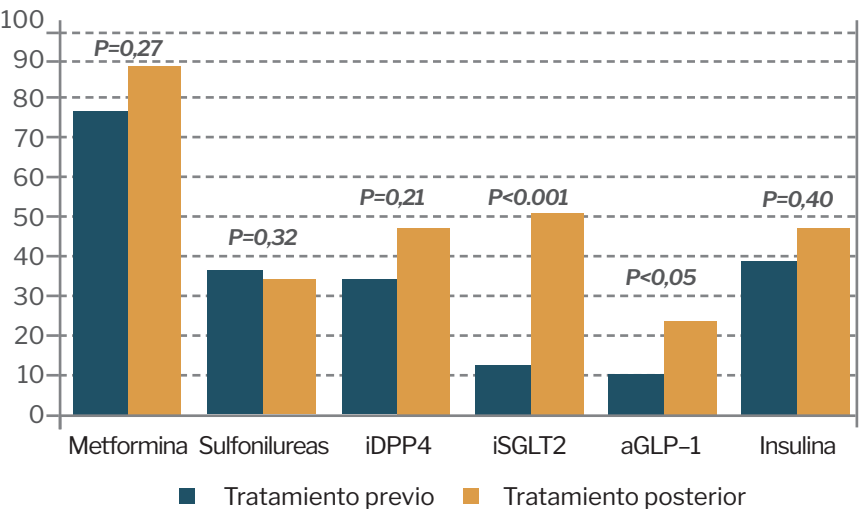


Figura 4. Porcentaje de fármacos prescritos al inicio y al final del estudio.

Abreviaturas: aGLP–1: Agonistas del Receptor del Péptido similar al Glucagón tipo 1; iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa–4; iSGLT2: Inhibidores del Cotransportador Sodio–Glucosa Tipo 2.

Tabla 10. Impacto de la intensificación de tratamiento
y la consecución del objetivo individualizado

Factor		Grupo donde no se modifica el tratamiento <i>n</i> = 33 (41,25%)	Grupo donde se intensifica el tratamiento <i>n</i> =47 (58,7%)	Valor de P
Impacto en la HbA1c				
Media HbA1c al final del estudio ±DE		8,22±1,8	8,12±1,5	P=0,79
Reducción HbA1c ±DE		0.54±1,9	0.66±1,5	P=0,82
Cumple objetivo HbA1c individualizado		12 (37,5%)	19 (41,3%)	P=0,73
Objetivo HbA1c, <i>n</i> (n%)	• <6,5	1 (8,3%)	0 (0%)	P<0,05
	• <7	6 (50%)	10 (52,6%)	
	• <8	1 (8,3%)	8 (42,1%)	
	• <8.5	4 (33,3%)	1 (5,3%)	
Número de antidiabéticos al inicio del estudio, <i>n</i> (n%)				
• 1		5 (41,7%)	3 (15,8%)	P= 0,23
• 2		4 (33,3%)	6 (31,6%)	
• 3		2 (16,7%)	9 (47,4%)	
• 4		1 (8,3%)	1 (5,3%)	
Tratamiento hipoglucemiante previo, <i>n</i> (n%)				
Metformina		11 (91,7%)	16 (84,2%)	P=0,49
Sulfonilureas		2 (16,7%)	6 (31,6%)	P=0,35
iDPP4		6 (50%)	6 (31,6%)	P=0,30
iSGLT2		0 (0%)	13 (68,4%)	P<0,001
aGLP-1		0 (0%)	5 (26,3%)	P=0,052
Insulina		4 (33,3%)	10 (52,6%)	P=0,29

Abreviaturas: aGLP-1: Análogos del Péptido GLP-1, DE: Desviación Estándar, HbA1c: Hemoglobina glicada, iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4, iSGLT2: Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa Tipo 2.

DISCUSIÓN

La IT produce gran impacto en el control glucémico de la DM2; en consonancia con otros trabajos, vemos que repercute en más del 40% de los pacientes [140]. Además, en nuestro caso, se ha mantenido durante 4 años seguidos, a diferencia de otras publicaciones que la analizan únicamente durante 12 meses [140,164]. En Europa, los estudios GUIDANCE [165] y PANORAMA [166] indican que sólo el 53.6% y el 62.6% de los pacientes alcanzaron una $HbA1c \leq 7\%$ (en nuestro trabajo el 53.64%) [162]. El retraso en intensificar el tratamiento repercute directamente en la aparición de ECV y en el aumento de la mortalidad de estos pacientes [167].

Encontramos que al 42.8% de pacientes en monoterapia con metformina no se les modifica el tratamiento. En este sentido, hay datos que relacionan la metformina con una IT 5.65 veces mayor que en aquellos pacientes que no la tenían prescrita [159,164]. Las guías de práctica clínica recomiendan intensificar el tratamiento si tras 3 meses de iniciar metformina persisten niveles de $HbA1c$ fuera de objetivo [168]. Sin embargo, la IT en este grupo de pacientes retrasa este tiempo y por tanto la obtención de un adecuado control. Este hallazgo podría sugerir que los profesionales conocen, utilizan y prescriben con seguridad metformina, pero presentan ciertas barreras y limitaciones en el uso y prescripción de otros hipoglucemiantes [161].

Los iSGLT2 han sido los fármacos más utilizados a la hora de intensificar tratamientos en los DM2 no controlados. Esto podría deberse, entre otras causas, a la comodidad de su uso, son fármacos administrados por vía oral (a diferencia de los aGLP-1 y de la insulina que son inyectados y requiere aprendizaje previo) y a su seguridad, concretamente a su baja tasa de hipoglucemia [169] (en contraste con sulfonilureas, que, por ejemplo, no han sido utilizadas en la intensificación del tratamiento de nuestros pacientes).

Otros fármacos muy utilizados han sido los aGLP-1, que, junto a los iSGLT2, han incrementado su uso en los últimos años. Ambos han demostrado seguridad para utilizarse en pacientes con elevado riesgo cardiovascular y renal, reduciendo eventos y complicaciones asociadas a la DM2 [169–171]. Estos datos han podido promover un posible “efecto moda”, favoreciendo entre los profesionales el aumento de su prescripción. Según datos facilitados por nuestro Distrito Sanitario, en la provincia de Granada, durante los 4 años de seguimiento estudiados, la prescripción de aGLP-1 se ha duplicado y la de iSGLT2 se ha cuadruplicado (Apéndice 1).

Los pacientes con DM2 y obesidad han mostrado menor tasa de IT. Concretamente tienen un riesgo de IT un 58% menor que los pacientes que no tienen obesidad. El uso de los iSGLT2 y los aGLP-1 ha podido motivar la intensificación del tratamiento en este grupo de pacientes, ya que ambos presentan especiales beneficios en DM2 con IMC elevado porque además de proporcionar una reducción en la aparición de complicaciones cardiovasculares, favorecen la reducción de peso [169,172].

No hemos encontrado IT en aquellos pacientes que sufrieron un evento cardiovascular. Todos los DM2 que ingresaron en el hospital por un evento cardiovascular mayor se beneficiaron de una intensificación en su tratamiento hipoglucemiante al alta. González-Clemente et al [173] obtienen semejantes resultados, y señalan que los pacientes en prevención primaria se encontraban infratratados y con peores controles que los de prevención secundaria.

Los DM2 con un objetivo de HbA1c menos estricto ($<8.5\%$) parecen presentar cierta tendencia a IT. En otro estudio realizado en España, el 18.1% de los pacientes con $Hb1Ac > 8\%$ sufrían IT, no modificándose su tratamiento durante más de 4 años [159]. Esto podría deberse a una actitud conservadora por parte del profesional ante un paciente frágil, que tendría como consecuencia mantener unas cifras muy elevadas de Hb1Ac, incluso superiores a 9% [164,174]. Convie-

ne recordar que cifras tan altas, además de incrementar las complicaciones crónicas, podrían favorecer la aparición de complicaciones agudas y graves como la cetoacidosis, el coma hiperosmolar y la posibilidad de padecer infecciones graves, entre ellas las asociadas al SARS-CoV-2 [174,175].

Los especialistas en endocrinología parecen tener menores tasas de IT que los médicos de AP, ya que suelen ser más agresivos a la hora de intensificar el tratamiento en pacientes con DM2 [159,176,177]. Aunque nuestros resultados señalan una menor IT en los profesionales de AP con perfil docente (tutores de residentes), no hemos encontrado estudios previos que analicen dicha variable. Una posible explicación podría ser que estos profesionales suelen cumplir una serie de requisitos específicos, como participar en actividades de formación, de actualización y de mejora de la calidad, lo que favorece un seguimiento más estricto de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en cuanto a la intensificación del tratamiento en pacientes no controlados [178].

Aquellos pacientes a los que se les intensificó el tratamiento presentaron mejores cifras de Hb1Ac y alcanzaron objetivos de Hb1Ac en mayor medida (41,4% vs 37,5% $P=0,73$) que los afectados por IT (aunque no obtuvimos significación estadística). Concretamente, los pacientes con un objetivo menos estricto ($Hb1Ac < 8\%$) y los tratados con iSGLT2 son los que con más frecuencia consiguieron alcanzar su objetivo de Hb1Ac tras dicha intervención.

El reducido tamaño muestral es una de las principales limitaciones de nuestro trabajo, lo que probablemente haya impedido obtener otros resultados estadísticamente significativos. La falta de registro, quizá otro modo de inercia ha sido un condicionante importante para tener en cuenta (por ejemplo, uno de cada cinco pacientes no tenía el peso registrado). Otra limitación que señalamos es el desconocer cuántos pacientes llegaron a tratarse con la dosis máxima de cada fármaco y cuando la alcanzaron durante el seguimiento reali-

zado, ya que este dato no pudimos confirmarlo como intensificación de tratamiento. Según nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes en los que no se intensificó tratamiento recibían tratamiento con insulina (51,3% vs 38,3% $P=0,28$). Probablemente, si en nuestro estudio hubiésemos analizado e incluido como intensificación del tratamiento el aumento de dosis de insulina o el hecho de añadir al tratamiento basal una pauta de insulina rápida habríamos obtenido resultados diferentes (es por ello por lo que podríamos haber valorado excluir de nuestro estudio a este grupo de pacientes). El pequeño tamaño muestral del estudio impide realizar ajustes por otras variables como la IRC, y poder analizarlas adecuadamente, teniendo en cuenta que esta entidad limita la adición de otras opciones terapéuticas existentes.

Un matiz diferenciador de nuestro estudio ha sido el considerar el control glucémico en función del objetivo individualizado de Hb1Ac, a diferencia de la mayoría de los trabajos revisados en DM2 que señalan un objetivo único inferior al 7% [140]. Por otra parte, hemos intentado evitar otro tipo de sesgos que podrían haber aparecido si los profesionales se hubieran sentido observados.

Podría ser interesante, como continuación de este trabajo, estudiar y analizar cómo influye la falta de adherencia terapéutica de los pacientes en la IT, ya que es una de las causas fundamentales de la falta de intensificación de tratamiento. Se podría investigar cómo influyen las restricciones de los sistemas sanitarios hacia nuevos fármacos hipoglucemiantes (incentivación negativa y trabas burocráticas para su prescripción, como ocurre con los aGLP-1 que necesitan visado por inspección farmacéutica y presentan como limitación para su financiación presentar IMC >30). También sería relevante analizar el impacto de la IT en pacientes con DM2 con respecto al control de cifras tensionales y lipídicas, ya que, estos datos, según otros estudios [140] presentan unos resultados de IT más relevantes que los referidos al control glucémico.

En resumen, dos de cada cinco pacientes con DM sin adecuado control metabólico mantuvieron el mismo tratamiento durante los 4 años de seguimiento. Aquellos pacientes en los que se intensificó el tratamiento obtuvieron mejor grado de control que a los que no se les modificó. La IT fue más evidente en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con metformina, quizás por existir ciertas barreras y limitaciones para el profesional en el uso y prescripción de otros hipoglucemiantes. En cambio, la obesidad y haber sufrido un evento cardiovascular parecen presentar un efecto protector de IT, siendo los iSGLT2 y los aGLP-1 los fármacos más utilizados en la intensificación de los tratamientos. La IT aparenta ser menor en los profesionales con perfil docente (tutores de residentes). La consecución del objetivo de HbA1c fue mayor en los pacientes en tratamiento con iSGLT2 y aquellos pacientes con DM2 con un objetivo >8%. Estos resultados deberían hacernos reflexionar sobre la importancia y los mecanismos de combatir la IT.

APÉNDICE 1:

Para comparar la evolución de la prescripción de los pacientes de nuestra muestra con los de nuestra provincia, solicitamos a la unidad de farmacia provincial los datos de prescripción de antidiabéticos de los años 2017 y 2020. Dichos datos revelaron que durante estos cuatro años la dosis diaria definida se duplicó en los aGLP-1 y cuadruplicó con los iSGLT2.

Estudio 3: Aplicación de los objetivos individualizados definidos por la guía europea 2019 de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es una de las principales complicaciones en pacientes con DM2 ya que generan una gran morbilidad y mortalidad. Hasta el 80% de estos pacientes fallecen por ECV (el 75% de enfermedad coronaria y el 25% de enfermedad cerebrovascular) y un porcentaje similar es hospitalizada por dicho motivo [84]. El control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular puede disminuir el riesgo de desarrollar estas complicaciones relacionadas con la DM2 [170].

Las nuevas recomendaciones de la última Guía sobre el manejo de lípidos elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología remarcan la importancia de estratificar a los pacientes con DM2 [80] según su riesgo cardiovascular. Esta estratificación nos permite establecer un objetivo de control de colesterol LDL para elegir el tratamiento hipolipemiante adecuado [80]. Esta última actualización trae consigo la novedad de distinguir a los pacientes de alto riesgo de los de muy alto riesgo cuyo objetivo de LDL debe de ser inferior a 55 mg/dL [80].

Salvo en el grupo de riesgo cardiovascular bajo [179], el beneficio del cumplimiento de estos objetivos es claro, ya que han sido elaborados no sólo en función de los estudios aleatorizados, sino que se ha llevado a cabo mediante una recopilación del conocimiento existente. Los resultados de un metaanálisis concluyeron que una

reducción de 38 mg/dL del LDL inducidos por el tratamiento por estatinas reduce la mortalidad por todas las causas de un 9% y un 21% la incidencia de eventos cardiovasculares mayores [180].

Aun así, sabemos que el cumplimiento de estos objetivos lipídicos en la práctica no es tarea fácil. En el ensayo clínico **IMPROVE-IT**, realizado en pacientes después de un síndrome coronario agudo, solo un 37% cumplían el objetivo de LDL un mes después de la randomización [181]. Según un trabajo llevado a cabo en pacientes con dislipemia de Italia en AP el porcentaje de pacientes que alcanzaban los objetivos estaba entre el 16% y el 45% [182]. Estas cifras de control son inferiores en DM2 según un estudio llevado a cabo en Argentina donde se analizó el impacto de las nuevas recomendaciones y el resultado mostró que solo el 13,3% de los pacientes cumplía su objetivo individualizado [183].

Nuestro objetivo fue analizar cómo ha sido la evolución del perfil lipídico de nuestros pacientes con DM2, así como conocer el grado de cumplimiento de los objetivos de LDL marcados por la nueva guía de lípidos Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología 2019. Además, estudiaremos qué características distintas al LDL (HTA, grado de control glucémico, IMC, tabaquismo...etc.) se asocian a un mejor cumplimiento de estos objetivos en condiciones de práctica clínica habitual. Por último, analizaremos cómo evoluciona el grado de cumplimiento durante el seguimiento y qué perfil de riesgo cardiovascular es el predominante en nuestra población de pacientes con DM2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohortes fijas, longitudinal, prospectivo basado en un estudio descriptivo previo, cuyo objetivo fue valorar

el grado de control glucémico en los DM2 de nuestra área de salud. Esta comprende 2 consultorios que atienden una población urbana de 18.481 personas mayores de 18 años. Los datos descriptivos transversales son motivos de una publicación de los autores [162]. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local, se cumplieron los requisitos éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores, y, asimismo, se cumplió la ley de protección de datos española.

Consideramos los datos de los pacientes con DM2 registrados en enero de 2017, siendo valorados nuevamente en diciembre de 2020: 48 meses después. De los 1.229 pacientes con DM2 de nuestra área de salud se realizó un muestreo aleatorio simple de 297 pacientes para obtener una muestra representativa (nivel de confianza del 95%; margen de error <5%). Fueron excluidas las pérdidas administrativas durante el periodo de seguimiento ($n=6$). De los 291 pacientes restantes analizamos su grado de control lipídico al inicio y al final del seguimiento (**Figura 5**). Para analizar las variables relacionadas con el control lipídico se seleccionaron aquellos pacientes que tenía una determinación de LDL durante los 4 años de seguimiento ($n=263$). Para observar la evolución de los niveles de lípidos seleccionamos a los pacientes que tenían determinaciones de LDL y colesterol total al inicio y al final del estudio ($n=170$).

Las variables del estudio recogidas de la historia informatizada fueron: datos demográficos, HbA1c, IMC, FG, tiempo de evolución de la DM2 y grupos farmacológicos relacionado con la dislipemia: estatinas, fibratos o ezetimibe. Para el cálculo del FG utilizamos la fórmula CKD-EPI, considerando ERC cuando el FG era <60 ml/min/1.73 m² y para establecer la presencia de microalbuminuria 30–300 µg/mg de albúmina en orina en al menos una determinación. Consideramos obesos aquellos pacientes con un IMC $\geq$ a 30 kg/m² y evento cardiovascular adverso mayor el tener en la historia clínica un evento documentado de infarto

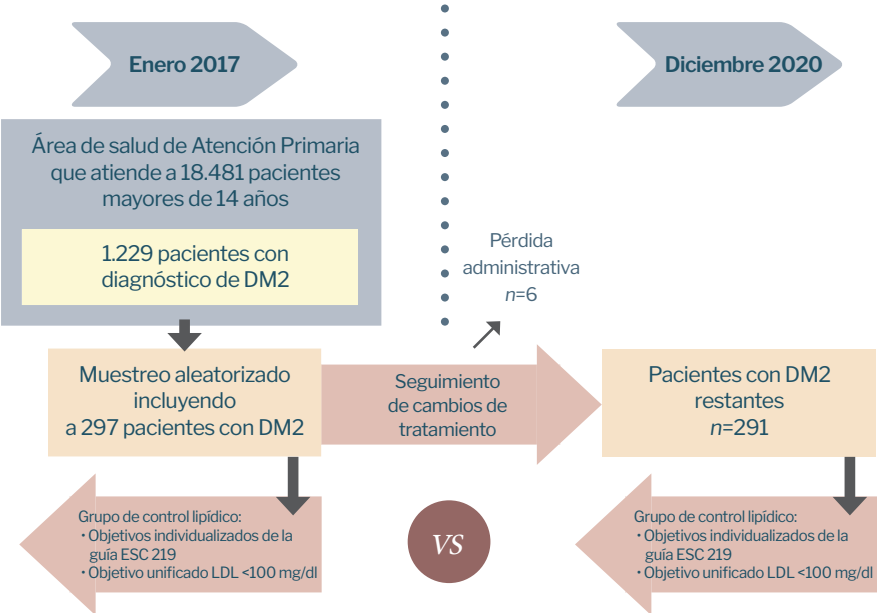


Figura 5. Esquema general del estudio. Diagrama explicativo. Incluye los criterios de inclusión y de exclusión de pacientes y el análisis de las pérdidas durante el seguimiento.

Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ESC: Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*), HbA1c: Hemoglobina glicada, LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

de miocardio o ictus. También se documentó si durante el seguimiento el paciente había presentado algún ingreso por IC. En cuanto a la PA, consideramos no controlados a aquellos pacientes con cifras superiores a 140 mm Hg de sistólica o 90 mm Hg de diastólica en condiciones clínicas. Se consideró tabaquismo en aquellos pacientes que presentaban tabaquismo activo en su lista de problemas o de hábitos tóxicos en la historia de salud digital. Cabe destacar que no todos los pacientes tenían registradas la totalidad de las variables estudiadas, destacando que 28 pacientes (9,62%) no tenían un control de LDL durante los 4 años de seguimiento y 106 (36,42%) al inicio del estudio. Durante el seguimiento no obtuvimos un registro de peso en 74 pacientes (25,42%), de PA en 54 (18,20%), albuminuria en 27 (9,27%) y de creatinina en 18 (6,18%).

Dividimos a los pacientes en 2 grupos en función de si estaba controlada su dislipemia según su última cifra de colesterol LDL. Para establecer si estaban o no controlados, por un lado, establecimos un objetivo unificado de LDL <100 y, por otro lado, un objetivo individualizado en función del riesgo cardiovascular de cada paciente según la última guía Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología de dislipemia [80] (Tabla 11). Establecimos un objetivo unificado de LDL <100 porque históricamente se erigió como objetivo único y consideramos que es “objetivo mínimo” a cumplir en pacientes con DM2 [184].

Tabla 11. Clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes del estudio y su consiguiente objetivo de colesterol

RCV	Características clínicas	Objetivo LDL	Pacientes; n(n%)	Tratamiento con		
				Estatinas	Fibrato	Ezetimiba
Muy alto	MACE FG ² <30 Presencia de microalbuminuria Más de 3 FRCV	<55 mg/dL	<55 mg/dL	26 (53,1%)	6 (12,2%)	1 (4,1%)
Alto	DM2 de 10-20 años de evolución 1 o 2 FRCV FG 30-59	<70 mg/dL	<70 mg/dL	84 (44,6%)	13 (6%)	14 (6,5%)
Moderado	Menos de 50 años DM2 de <10 años de evolución	<100 mg/dL	<100 mg/dL	16 (61,5%)	1 (3,8%)	2 (3,8%)

Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, FG: Filtrado Glomerular, FRCV: Factores de RCV (Obesidad, Tabaquismo o Hipertensión Arterial No Controlada), LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*), MACE: Eventos Cardiovasculares Mayores (Major Adverse Cardiovascular Events).

Para establecer el riesgo cardiovascular consideramos la edad, el FG, el tiempo de evolución de la DM2, si había presentado un evento cardiovascular adverso mayor, la presencia de microalbuminuria como lesión de órgano diana y el número de factores de riesgo cardiovascular (Obesidad, Tabaquismo o HTA no controlada).

Para la recogida de datos se elaboró un protocolo estandarizado y se entrenó a médicos voluntarios. Se valoró el riesgo cardiovascular de cada paciente, el tratamiento farmacológico y el grado de control lipídico actual.

Reflejamos las variables cuantitativas con su valor medio, desviación estándar (DE) y rango (mínimo–máximo) y las variables cualitativas con el número de pacientes y su frecuencia. Para comparar las variables cuantitativas utilizamos la *t* de Student, comprobando previamente su aplicabilidad con la prueba de normalidad de Lilliefors y la prueba de igualdad de varianzas de Levene. En el análisis de las variables cualitativas independientes utilizamos la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher. En cambio, para variables cualitativas dependientes la prueba de McNemar. Con las variables estadísticamente significativas hemos obtenido su riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) al 95%. En el análisis de la correlación se ha utilizado la prueba de correlación paramétrica de Pearson y se ha elaborado un diagrama de puntos para representar esa correlación. Utilizamos el paquete estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), en concreto Rcmdr 4.0.3. Para todos los contrastes de hipótesis se fijó un riesgo (α) de 0,05.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes estudiados fue de $62,58 \pm 10,68$ años (rango: 37–91). El 59,79% tenían una edad ≥ 65 años, con un predo-

minio de hombres (52,79%). El tiempo medio de la evolución de la DM2 era de $8,83 \pm 5,89$ años. Respecto a la situación clínica al inicio del seguimiento, el 43,31% presentaban obesidad, el 28,99% HTA no controlada, el 28,57% ERC, y el 9,28% eran fumadores. La media de HbA1c al final del estudio fue de $7,37 \pm 1,64$ y el IMC medio $30,49 \pm 5,12$. Durante los 4 años de seguimiento el 10,73% de los pacientes tuvo un evento cardiovascular adverso mayor y el 5,19% al menos un ingreso por IC. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular el 41,58% tenía uno, 12,04% dos y el 1,37% tres factores de riesgo cardiovascular. Calculamos el riesgo cardiovascular individual de cada paciente y el 8,93% tenía un riesgo moderado, el 74,23% alto y el 16,84% muy alto. Se observa un porcentaje mayor de pacientes en tratamiento con estatinas en el grupo de riesgo moderado ($P=0,17$), de fibratos en el grupo de riesgo muy alto ($P=0,24$) y de ezetimiba en el grupo de riesgo alto ($P=0,73$). Además, durante el seguimiento se ha producido un aumento generalizado del uso de fármacos hipolipemiantes (**Tabla 11**).

El nivel de colesterol LDL medio fue de $117,8 \pm 51,5$ mg/dL al inicio y $101,9 \pm 45,7$ mg/dL a los cuatro años y el nivel de colesterol total fue de $197,64 \pm 42,9$ mg/dL al inicio y $176,5 \pm 44,9$ mg/dL a los cuatro años. Por lo que se produjo una disminución de 15,98 mg/dL de colesterol LDL (IC: $-21,94$ a $-10,0$ al 95%; $p<0,001$) y una disminución de 20,79 mg/dL de colesterol total (IC: $-27,3$ a $-14,3$ IC al 95%; $p<0,001$).

Al establecer objetivos individualizados según la guía ESC 2019 de lípidos obtuvimos que el 12,78% de los pacientes estaban controlados al inicio y el 21,57% al final del seguimiento ($P<0,05$). Sólo el 30% de los pacientes que estaban controlados al inicio permanecieron controlados al final del seguimiento. En cambio, si establecemos un objetivo unificado de $LDL<100$ mg/dL el 32,78% estaban controlados al inicio y el 51,3% al final del seguimiento ($P<0,001$); el 56,6% de estos pacientes que estaban controlados al inicio permanecieron controlados al final del seguimiento (**Figura 6**).

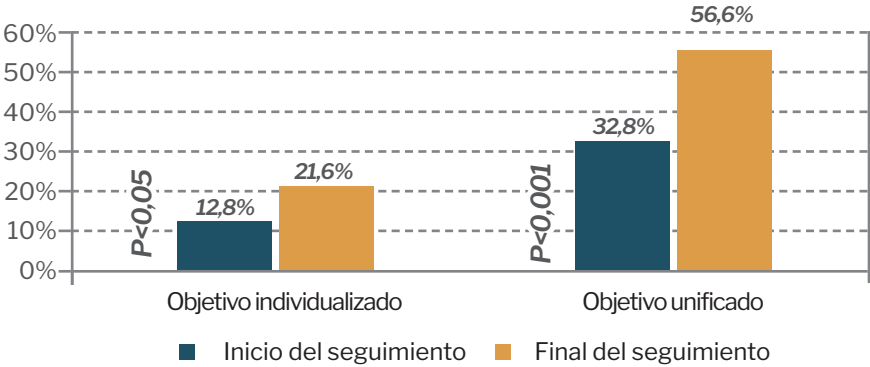


Figura 6. Porcentaje de pacientes que cumplen su objetivo de LDL al inicio y al final del estudio.

En el eje de ordenadas está representado el porcentaje de pacientes que cumplen su objetivo. En el eje de abscisas si cumplían objetivo individualizado o unificado al inicio y al final del estudio. En esta gráfica se observa un aumento en el tiempo del grado de control según los dos tipos de objetivo analizados. Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; LDL: Lipoproteínas de baja densidad (Low-Density Lipoprotein).

Al establecer un objetivo individualizado encontramos mayor número de pacientes menores de 65 años en el grupo controlados que en el de no controlados (57,9% vs 36,9% $p<0,01$; Edad: 65,2 vs 67,9 $p<0,05$) con un RR de 0,83 (IC: 0,72–0,95 al 95%). Además, encontramos un mayor número de hombres en el grupo controlados que en el de no controlados (66,7% vs 49,5% $p<0,05$) con un RR de 0,86 (IC: 0,75–0,99 al 95%) y de fumadores (17,5% vs 7,8% $p<0,05$). Obtuvimos unos resultados similares al establecer un objetivo unificado de LDL <100 mg/dL. En cuanto a control de otros factores de riesgo observamos un porcentaje mayor de pacientes con HTA no controlada (31,8% vs 28,3%; $P=0,64$) y un menor porcentaje de que cumple su objetivo de HbA1c (30,5% vs 38,8% $P=0,78$) el grupo de pacientes que no cumplían su objetivo individualizado de lípidos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas para el resto de las variables estudiadas incluidos los diferentes grupos farmacológicos ($p<0.05$) (Tabla 12).

Tabla 12. Variables relacionadas con el control lipídico.

Factor	Cumple objetivo individualizado de LDL		P valor	Cumple objetivo unificado (LDL <100mg/dL)		P valor
	No n= 206 (78,33%)	Sí n= 57 (21,67%)		No n= 128 (48,67%)	Sí n= 135 (51,33%)	
Datos sociodemográficos						
Edad en años, media±DE (mínimo-máximo)	67,92±10,71 (37-91)	65,21±11,62 (42-89)	P<0,05	68,12±9,75 (37-91)	66,57±11,95 (42-89)	P=0,25
Rangos de edad, n(n%) • <65 años • ≥ 65 años	76 (36,9%) 130 (63,1%)	33 (57,9%) 24 (42,1%)	P<0,01	44 (34,4%) 84 (65,6%)	65 (48,1%) 70 (51,9%)	P<0,05
Sexo, n(n%) • Hombre • Mujer	102 (49,5%) 103 (50,5%)	38 (66,7%) 19 (33,3%)	P<0,05	63 (49,2%) 65(50,8%)	77 (57%) 19 (43%)	P=0,20
Condiciones clínicas						
Años de evolución de la DM2±DE	9,38±4,65	8,96 ±5,45	P=0,43	9,44±4,45	9,15 ±5,16	P=0,62
Hipertensión no controlada, n(n%)	55 (31,8%)	13(28,3%)	P=0,64	36 (33,3%)	32(28,8%)	P=0,47
Objetivo LDL según guía ESC 2019, n(n%) • <100 • <70 • <55	5 (2,4%) 163 (79,17%) 38 (18,4%)	3(5,3%) 47(82,5%) 7(12,3%)	P=0,30	5 (3,9%) 100(78,1%) 23 (18,0%)	3(2,2%) 110(81,5) 22(16,3%)	P= 0,66
Media HbA1c media±DE	7,33±1,55	7,45±1,90	P=0,78	7,31±1,31	7,40±1,88	P=0,77
HbA1c no controlada según objetivo individualizado, n(n%)	58(30,5%)	19 (38,8%)	P=0,27	37(31,4%) 81 (68,6%)	40 (33,1%) 81 (66,9%)	P=0,27

ERC, n(n%)	55 (27,8%)	15 (29,4%)	P=0,82	31 (25,2%)	39(31%)	P=0,31
Microalbuminuria, n(n%)	19(9,9%)	1(2%)	P=0,08	11(9,2%)	9(7,3%)	P=0,57
Tabaquismo, n(n%)	16(7,8%)	10(17,5%)	P<0,05	6(4,7%)	20(14,8%)	P<0,01
Obesidad, n(n%)	84 (51,9%)	22 (52,4%)	P=0,95	53(54,6%)	53 (49,5%)	P=0,46
IMC media±DE kg/m2	30,64 ±5,27	31,03 ±4,70	P=0,59	30,47 ±5,12	30,94 ±5,18	P=0,84
MACE, n(n%)	22 (10,7%)	6 (10,5%)	P=0,96	14(10,9%)	14 (10,4%)	P=1
Ingreso IC, n(n%)	9 (4,4%)	4 (7%)	P=0,48	6 (4,7%)	7 (5,2%)	P=0,84
Tratamiento hipolipemiante actual, n(n%)						
Estatinas	92 (97,1%)	31 (76,6%)	P=0,19	55 (43%)	68 (50,4%)	P=0,22
Ezetimibe	11 (5,3%)	4 (7%)	P=0,40	8 (6,2%)	7 (5,2%)	P=0,71
Fibratos	13(6,3%)	7 (12,3%)	P=0,13	9 (7%)	11 (8,1%)	P=0,73

En esta gráfica se muestran las variables que pueden estar relacionadas el control lipídico. Las variables se analizan separadamente en función de si cumplen el objetivo individualizado o unificado de lípidos.

Abreviaturas: DE: Desviación Estándar, ERC: Enfermedad Renal Crónica, HbA1c: Hemoglobina glicada, IC: Insuficiencia Cardíaca, IMC: Índice de Masa Corporal, LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*), MACE: Eventos Cardiovasculares Mayores (*Major Adverse Cardiovascular Events*).

Posteriormente, elaboramos un diagrama de dispersión (**Figura 7**) para comparar el colesterol LDL individual de cada paciente tanto al inicio como a al final del seguimiento y así estudiar la fuerza de asociación entre ambos: correlación LDL: 0,47 (IC: 0,34–0,58; p<0,001).

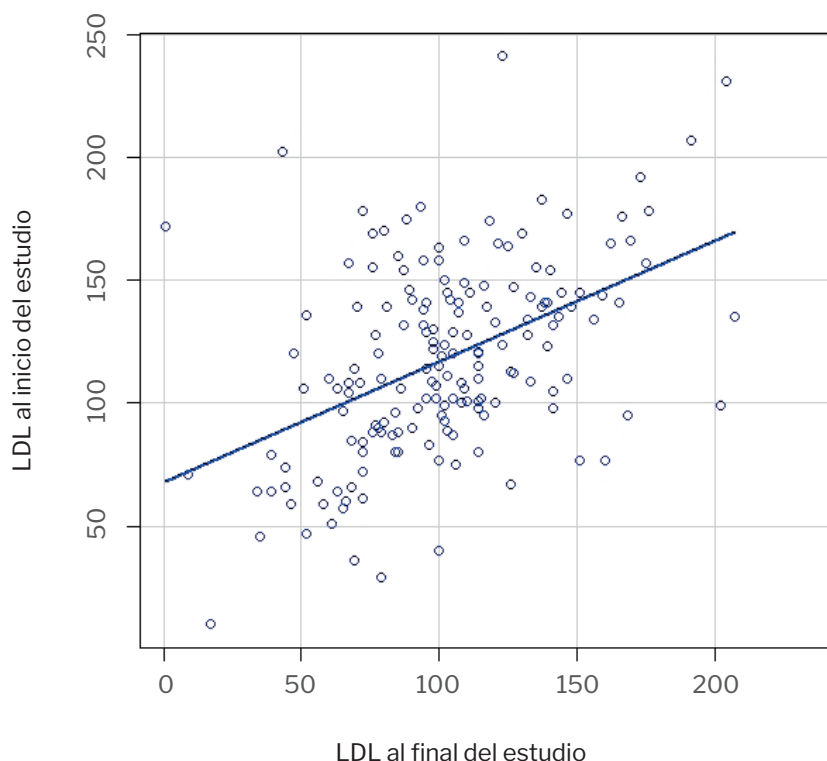


Figura 7. Diagrama de dispersión de las cifras de LDL.

En el eje de ordenadas (y) el nivel de LDL (mg/dL) al inicio y en eje abscisas (x) al final del seguimiento.

Abreviatura: LDL: Lipoproteínas de baja densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

DISCUSIÓN

Tres de cada cuatro pacientes tenían un riesgo cardiovascular alto por lo que este grupo supone la gran mayoría; en segundo lugar, los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto lo comprenden un 17% y por último con riesgo cardiovascular moderado supone menos de un 9% (**Tabla 12**). Esto implica que la gran mayoría de los pacientes con DM2 de nuestro estudio tenían un objetivo menor de 70 mg/dL y el menor porcentaje un objetivo menor de 100 mg/dL. Este dato lo

consideramos de especial relevancia ya que históricamente se ha asignado el objetivo de 100 mg/dL a los pacientes con DM2 y observamos que en práctica real resulta un objetivo reservado a la minoría de los pacientes.

Durante los cuatro años de seguimiento se produjo un aumento del porcentaje de pacientes que cumplen objetivos tanto individualizados como unificado de LDL. Aun habiéndose producido este aumento en el porcentaje de pacientes controlados, el grado de control al final de estudio fue muy inferior al deseable, ya que 51,3% cumple el objetivo unificado y apenas un 21,57% los objetivos individualizados. En cuanto a estos últimos no hubo diferencias significativas entre los diferentes subgrupos estratificados por riesgo cardiovascular. Estos resultados, aunque no son del todo comparables, consideramos que son inferiores al de otro estudio parecido llevado a cabo en China con pacientes que padecían DM2 donde se establecieron los objetivos de LDL menor de 70 mg/dL a aquellos pacientes con antecedentes cardiovasculares y $LDL < 100$ para el resto donde el grado de control era del 49,1% [185]. Otro estudio llevado a cabo en Italia en pacientes con dislipemia de AP sólo el 16% cumplían un objetivo de menos de 70 mg/dL y el 45% menos de 100 mg/dL [182]. Sin, embargo nuestros resultados muestran cifras de control superiores en comparación con otro estudio llevado a cabo en Argentina en pacientes con DM2, en el que sólo el 13,3% de los pacientes cumplía su objetivo individualizado [185].

Aunque no existe una evidencia científica sólida, se conoce que los pacientes con DM2 son hiporrespondedores a las estatinas porque se produce una mayor absorción intestinal de colesterol [186]. Esto podría contribuir a explicar el grado de control de los sujetos de nuestro estudio y los del otro estudio realizado en pacientes con DM2 [183] son inferiores a los publicados en otros estudios de pacientes con dislipemia [182,186].

Al ser un estudio en condiciones de práctica clínica habitual este bajo cumplimiento de los objetivos podría deberse a la inercia

terapéutica de los profesionales [187], una baja adherencia terapéutica que según algunos estudios es inferior al 60% [188], una intolerancia del paciente con los tratamientos hipolipemiantes o que los objetivos no sean adecuados en pacientes diagnosticados de enfermedades avanzadas que conlleven una corta esperanza de vida [189].

La media de los niveles de colesterol total y de LDL disminuyeron durante el periodo de seguimiento 20,8 mg/dL y 16,0 mg/dL respectivamente. Consideramos que los nuevos objetivos de LDL más exigentes de la nueva guía de lípidos Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología 2019 es un factor que ha podido contribuir de manera relevante al aumento de la prescripción de fármacos hipolipemiantes (Tabla 12) y, por tanto, en el descenso en los niveles de lípidos. Se podría pensar que este descenso también es motivado por el envejecimiento de la muestra durante el seguimiento, ya que a partir de los 57 años los niveles de LDL comienzan a disminuir de forma fisiológica [190]. Aunque paradójicamente los pacientes menores de 65 años estaban más controlados en nuestro estudio, con una probabilidad de estar controlados de un 17% frente a los mayores de 65 años, que podría deberse a una menor inercia terapéutica en pacientes más jóvenes [187].

Algo similar ocurre en los pacientes fumadores de nuestro estudio. Observamos que hay un mayor porcentaje de fumadores entre los pacientes controlados, pese a que se conoce que los pacientes fumadores presentan niveles de colesterol más elevados que el resto de la población [191]. Puede que el tabaquismo genere una mayor percepción de riesgo cardiovascular que se podría traducir en una intensificación de tratamiento promovida del facultativo y/o un mayor cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Los hombres también obtuvieron una ventaja de control lipídico con una probabilidad de un 14% superior de cumplir su objetivo. Estos resultados están en consonancia con un estudio multicéntrico de 9 países [192] donde también se observó una desventaja de género en

las mujeres con dislipemia, que según los autores del mismo estudio es atribuida a una menor prevalencia en las mujeres de enfermedad coronaria de alto riesgo.

Las cifras de LDL al inicio del estudio se correlacionaron de manera positiva moderada con las del final de este, por lo que cada individuo tiende presentar unos valores similares de LDL a lo largo del tiempo. Aun así, apenas 1 de cada 3 de los pacientes que cumplían el objetivo individualizado permanecieron controlados al final del seguimiento y la mitad de los que cumplían el objetivo unificado. Esto nos indica que la estrategia “dispara y olvida” [193] propuesta para el control lipídico no es la más recomendable para nuestra población, ya que observamos que un gran porcentaje de pacientes considerados como controlados dejan de estarlo con el transcurso del tiempo. Por lo tanto, consideramos una mejor estrategia el vigilar periódicamente el cumplimiento de los objetivos de LDL.

A la hora de evaluar los factores de riesgo de un paciente en los pacientes con DM2 no solo hay que incidir sobre las cifras de LDL; debe de hacerse desde un enfoque multidisciplinar buscando cumplir los objetivos de PA, de perfil glucémico, abandono del tabáquico... Es conocido que la incapacidad de lograr un objetivo se asoció con la dificultad de lograr el control de otros factores de riesgo, lo que agrava aún más el riesgo [194]. En nuestro estudio hemos observado que en el grupo de pacientes que no tenía las cifras de lípidos fuera de objetivo tenía mayor tendencia a no controlar su PA; sin embargo, no hemos observado esta tendencia en cuanto a la consecución de objetivos individualizados de HbA1c.

Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo es el reducido tamaño muestral, lo que probablemente haya impedido obtener otros resultados estadísticamente significativos. Un problema de los estudios observacionales es la falta de registro en la historia de salud, sobre todo de la lesión de órgano diana (retinopatía y neuropatía diabética) por lo que el porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular muy

alto probablemente sea superior; esto juntamente con otras faltas de registro de las variables observadas ha sido un condicionante importante para tener en cuenta. Otra de las limitaciones de nuestro estudio radica en no haber considerado dos cifras elevadas de albumina en orina y de FG en más de 3 meses para catalogar a los pacientes de microalbuminuria o de ERC respectivamente; lo que ha podido inducir una sobreestimación de estas dos entidades.

Un matiz diferenciador de nuestro estudio ha sido el considerar el control lipídico en función del objetivo individualizado de LDL, a diferencia de la mayoría de los trabajos revisados en DM2 que señalan un objetivo único inferior al 100 mg/dL y 70 mg/dL pero no inferior a 55 mg/L. El hecho de que sea un estudio realizado en condiciones de la práctica clínica habitual también creemos que aporta mucho a la literatura actual. Por otra parte, hemos intentado evitar otro tipo de sesgos que podrían haber aparecido si los profesionales se hubieran sentido observados.

Consideramos indispensable estudiar las razones por las que no se cumplen los objetivos de tratamiento como son el incumplimiento y la inercia terapéutica. Esto nos permitiría diseñar estrategias para conseguir aumentar el porcentaje de pacientes que cumplen los objetivos de tratamiento disminuyendo así la posibilidad de eventos cardiovasculares. También es conveniente estudiar qué determinantes influyen en los factores que implican el no cumplimiento de estos objetivos como son el sexo femenino y los pacientes mayores de 65 años, para mitigarlos en la medida de lo posible.

En resumen, desde la publicación de la guía de lípidos Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología 2019, hemos observado un importante descenso en los niveles de LDL en nuestra cohorte de pacientes con DM2. Aun así, este descenso no ha sido suficiente, ya que solo uno de cada cinco pacientes cumple su objetivo individualizado de LDL; resultado que es algo superior a otro estudio de características similares. Presentaron una ventaja

de cumplir su objetivo frente al resto los pacientes con sexo varón, menores de 65 años y fumadores. Solo uno de cada tres pacientes que cumplían su objetivo al inicio del estudio continuaban controlados al final de este. La gran mayoría de nuestros pacientes con DM2 tienen un riesgo cardiovascular alto por lo que el objetivo de LDL predominante es inferior a 70 mg/dL.

Estudio 4: Impacto de la COVID-19 en el control glucémico de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2

INTRODUCCIÓN

Desde finales de 2019, cuando se detectó el primer caso de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causado por el nuevo coronavirus en Wuhan (China), hasta la actualidad, se han producido numerosas situaciones que antes eran difíciles de imaginar [195]. Tras la rápida propagación de la infección por numerosos países, el 11 de marzo de 2020 se declaró como pandemia, lo que llevó a la adopción de medidas excepcionales por parte de diversos gobiernos y autoridades de salud pública para minimizar su propagación [196].

En España, el 14 de marzo de 2020 se declaró el estado de alarma, acompañado de un bloqueo casi total del país [197]. Durante este periodo de confinamiento, solo se permitieron las actividades consideradas esenciales, y la movilidad de la mayoría de las personas quedó restringida a la adquisición de alimentos y medicinas. El gobierno español recomendó a los ciudadanos que permanecieran en sus domicilios. Posteriormente, se instauró el uso obligatorio de mascarilla y el distanciamiento social, medidas que aún se mantienen.

Mientras tanto, los hospitales se saturaron, y los profesionales de la salud atendieron a cientos de pacientes con COVID-19. Los Centros de Salud se enfocaron en el seguimiento de pacientes infectados, realizando la mayoría del trabajo de forma telemática y permitiendo el acceso presencial solo a aquellos que presentaban patologías urgentes.

Hoy, la infección por COVID-19 afecta a millones de personas y ha costado la vida a miles de pacientes. La mayoría de los fallecidos son personas mayores o portadoras de patologías crónicas como DM2, HTA, obesidad, ERC, enfermedades cardiovasculares y cáncer [198]. La DM2 se asocia con un aumento significativo de la mortalidad relacionada con COVID-19 [199]. Un buen control glucémico podría fortalecer el sistema inmunológico y reducir la gravedad de la enfermedad [200,201], ya que el persistente aumento de la glucemia favorece la predisposición a procesos infecciosos y a un peor pronóstico [201–203].

Las medidas de confinamiento adoptadas para prevenir la expansión del virus, sin duda, han afectado el estilo de vida organizado de las personas con DM2 y su estado emocional, lo que, a su vez, puede influir en su control glucémico. Por otra parte, la menor accesibilidad a los Centros de Salud, ya sea por dificultades de acceso propiamente dichas o incluso por miedo al contagio, ha supuesto una interrupción en el seguimiento de estos pacientes y un retraso en la realización de las pruebas de control recomendadas. Además, circunstancias derivadas del aislamiento, como la reducción de la actividad física y los posibles cambios en los hábitos alimentarios sin supervisión de familiares o cuidadores, pueden haber influido en el grado de control de las personas con DM2 [204].

Aunque existen varios estudios sobre los efectos de la pandemia en el control de pacientes con DM1 [205–207], apenas hay publicaciones que analicen los resultados en pacientes con DM2 [208,209]. Por tanto, nos planteamos este trabajo con el objetivo de evaluar el impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19, y las medidas tomadas para disminuir su propagación, tanto en el seguimiento como en el control glucémico de las personas con DM2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohortes fijas, longitudinal, basado en un estudio descriptivo previo [162], cuyo objetivo fue evaluar el grado de control glucémico en pacientes con DM2 de nuestra área de salud. Esta área comprende dos consultorios que atienden a una población urbana de 18.481 personas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local, cumpliendo con los requisitos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores, así como con la legislación española de protección de datos.

Para el presente estudio, se analizaron los datos de los pacientes con DM2 registrados en enero de 2017, siendo evaluados nuevamente en diciembre de 2020, 48 meses después. El total inicial fue de 1.229 pacientes, de los cuales se realizó un muestreo aleatorio que incluyó a 297 pacientes con DM2 (nivel de confianza del 95%; margen de error <5%). Fueron excluidos los pacientes fallecidos ($n=45$) y las pérdidas administrativas ocurridas durante el periodo de seguimiento ($n=6$). De los pacientes restantes ($n=246$), se seleccionaron los que contaban con al menos una determinación de HbA1c después del inicio de la pandemia ($n=113$).

Las variables del estudio recogidas de la historia informatizada fueron: datos demográficos, HbA1c, perfil lipídico, PA, IMC, FG, tiempo de evolución de la DM y yatrogenia relacionada con la HTA, lípidos y DM. Para el cálculo del FG, se utilizó la fórmula MDR / CKD-EPI, considerando ERC cuando el FG era <60 ml/min/1,73 m². En cuanto a la PA, se consideraron no controlados aquellos pacientes con cifras superiores a 140 mm Hg de sistólica o 90 mm Hg de diastólica. Se clasificaron como obesos a los pacientes con un IMC igual o superior a 30 kg/m². Los pacientes estudiados se dividieron en dos grupos según si su HbA1c empeoraba o no tras el inicio de la pandemia, analizando las diferentes variables asociadas a dicho empeoramiento (**Tabla 13**).

Tabla 13. Variables relacionadas con el empeoramiento glucémico tras el inicio de la pandemia

Factor	Empeoramiento del control glucémico tras el inicio de la pandemia		Valor de P
	No n= 57 (50,4%)	Si n=56 (49,6%)	
Datos sociodemográficos			
Edad en años, media±DE (mínimo-máximo)	64,35±9,6 (38-82)	66,87 ±8,8 (42-89)	P=0,20
Rangos de edad, n(n%) • <65 años • ≥ 65 años	28 (49,1%) 29 (50,9%)	35 (62,5%) 21 (37,5%)	P=0,15
Sexo, n(n%) • Hombre • Mujer	33 (57,9%) 24 (42,1%)	28 (50%) 28 (50%)	P=0,40
Condiciones clínicas			
Años de evolución de la diabetes media±DE	12.07±4,7	10,9 ±4,9	P=0,20
Hipertensión no controlada, n(n%)	11 (21,2%)	14 (31,1%)	P=0,26
HbA1c previa, n(n%) • <8,5% • ≥ 8,5%	51(89,5%) 6 (10,5%)	40 (71,4%) 16 (28,6%)	P<0,05
LDL fuera de objetivo, n(n%)	36 (63,2%)	42 (76,4%)	P=0,13
Niveles de lípidos ±DE • Colesterol total mg/dL • Colesterol LDL mg/dL • Colesterol HDL mg/dL	162,1 ±47,1 91,1 ±44,2 47,8 ±10,8	181,1 ±43,5 105,9 ±36,2 50,6 ±11,35	P<0,05 P<0,05 P=0,22
ERC, n(n%)	12 (21,1%)	20 (35,7%)	P=0,08
Tabaquismo, n(n%)	7 (12,3%)	11 (19,6%)	P=0,28
Obesidad, n(n%)	26 (53,1%)	24 (53,5%)	P=0,98
IMC ±DE kg/m2	30,4 ±4,8	31,2 ±5,3	P=0,043

Tratamiento hipoglucemiante, n(n%)			
Metformina	49 (86%)	42 (75%)	P=0,14
Sulfonilureas	12 (21,1%)	11 (19,6%)	P=0,85
iDPP4	24 (42,1%)	14 (25%)	P=0,054
iSGLT2	19(33,3%)	12 (21,4%)	P=0,15
aGLP-1	8 (14%)	3 (5,4%)	P=0,12
Insulina	21 (36,8%)	16 (28,6%)	P=0,39

Abreviaturas: aGLP-1: Análogos del Péptido GLP-1, DE: Desviación Estándar, ERC: Enfermedad Renal Crónica, HbA1c: Hemoglobina glicada, HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad (*High-Density Lipoprotein*), iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4, iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de Sodio-Glucosa Tipo 2, IMC: Índice de Masa Corporal, LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

Para la recogida de datos, se elaboró un protocolo estandarizado y se entrenó a médicos voluntarios de la zona de AP. Además de las variables estudiadas en el trabajo previo [210], en los pacientes que tenían una determinación de HbA1c posterior al inicio del estado de alarma en España, se consideró también la determinación previa a dicha fecha.

Las variables cuantitativas se han expresado con su media, desviación estándar (DE) y rango (mínimo-máximo), y las variables cualitativas según el número de pacientes y la distribución de frecuencias. Para comparar las variables cuantitativas, se realizó la prueba t de Student. Para verificar la aplicabilidad de esta prueba, se comprobó previamente la normalidad con la prueba de Lilliefors y también se realizó la prueba de igualdad de varianzas de Levene. En la comparación de variables cualitativas independientes, se

utilizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) cuando menos del 20% de las frecuencias esperadas era de 5 o menores, y la prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las frecuencias esperadas eran de 5 o menores. Para comparar variables cualitativas dependientes (cambios a lo largo del tiempo), se empleó la prueba de McNemar. El análisis íntegro de los datos se realizó mediante el paquete estadístico R (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria), específicamente Rcmdr 4.0.3. Para todos los contrastes de hipótesis, se fijó un riesgo (α) de 0,05.

RESULTADOS

De los 246 pacientes que componen la cohorte de seguimiento del estudio, solo el 45,9% contaban con datos de HbA1c posteriores al inicio de la pandemia. Por tanto, la muestra analizada fue de 113 pacientes. Se observó un descenso en el número de peticiones analíticas de HbA1c, que varió entre un 76% y un 94% durante los meses de confinamiento (**Figura 8**).

La edad media de los pacientes estudiados fue de $65,6 \pm 9,2$ años (rango: 38–89). El 55,8% tenían una edad ≥ 65 años, con predominio de hombres (54%). El tiempo medio de evolución de la DM fue de $11,5 \pm 4,8$ años, y el 61,95% tenían DM2 de más de 10 años de evolución. La situación clínica al inicio del estudio reflejó que el 69,6% presentaban dislipemia no controlada, el 53,1% obesidad, el 28,3% ERC, el 25,8% HTA no controlada, y el 16% eran fumadores.

En cuanto al control glucémico, el valor medio de la HbA1c previa a la pandemia fue de $7,37\% \pm 1,7\%$ y $7,43\% \pm 1,6$ tras su inicio ($p=0,63$).

Dividimos los pacientes estudiados en dos grupos en función de si su HbA1c empeoraba o no tras el inicio de la pandemia, analizando las diferentes variables asociadas a dicho empeoramiento (**Tabla 13**). Aquellos cuyo nivel de HbA1c previo era $\geq 8,5\%$ presentaron un empeoramiento significativo tras el inicio de la pandemia ($P<0,05$), con un Riesgo Relativo (RR) de 1,65 (intervalo de confianza al 95%: 1,05 – 2,59). En estos pacientes también se observaron elevaciones significativas del colesterol total: 181 mg/dL frente a 161 mg/dL ($P<0,05$), y del LDL: 106 mg/dL frente a 91 mg/dL ($P<0,05$).

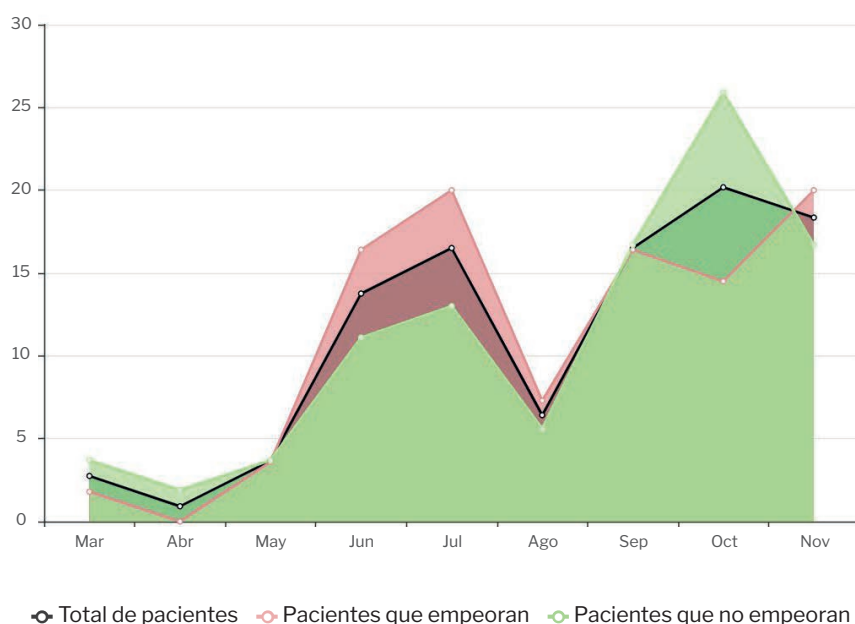


Figura 8. Porcentaje de analíticas estudiadas en los meses posteriores al inicio de la pandemia .

En el eje de ordenadas representado el valor numérico (en porcentaje) de analíticas registradas. En el eje de abscisas representados los meses en los que se realizaron las analíticas de control de HbA1c. Son analizados en la gráfica el total de pacientes y los dos grupos del estudio (los pacientes que empeoraron y los que no empeoraron).

Abreviatura: HbA1c: Hemoglobina glicada.

En el grupo de pacientes que empeoraron su grado de control no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. La edad media fue 2 años mayor, mientras que el tiempo de evolución de la DM2 fue 2 años menor. Este grupo presentaba un mayor porcentaje de pacientes con HTA no controlada, ERC, fumadores y obesos, además de consumir un mayor número de antidiabéticos que aquellos que no empeoraron. Sin embargo, en todas estas características mencionadas no se observaron diferencias significativas ($P > 0,05$).

DISCUSIÓN

Después de 9 meses del inicio de la pandemia, solo el 45,9% de nuestros pacientes contaba con algún dato analítico de control de HbA1c, cifra que consideramos insuficiente dado que, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) [55], se deben realizar al menos dos determinaciones anuales [210]. Un estudio reciente de Wright et al. [211] mostró que, durante los meses de confinamiento, la solicitud de pruebas de control en pacientes con diabetes se redujo entre un 81% y un 90% en una población de Tennessee (EE. UU.). En nuestra área se observó una situación similar, con una disminución de solicitudes de pruebas de HbA1c de entre un 76% y un 94% (**Figura 8**). Aunque tras las medidas excepcionales de confinamiento hubo cierta recuperación en la solicitud de pruebas, consideramos que esta no ha sido suficiente, ya que menos de la mitad de nuestros pacientes con DM2 tienen al menos una determinación de HbA1c posterior al inicio de la pandemia.

Nuestros resultados muestran un incremento mínimo en los niveles de HbA1c de 0,06 puntos ($7,37 \pm 1,7\%$ antes del confinamiento y $7,43 \pm 1,6\%$ después del mismo), sin alcanzar significación estadística ($p = 0,63$). Esto concuerda con los dos únicos estudios sobre DM2

que hemos encontrado: uno de ellos, realizado en Turquía con una muestra algo menor ($n = 101$) [207], donde la HbA1c aumentó en 0,44 puntos durante el período estudiado (de $7,67 \pm 1,76$ pasó a $8,11 \pm 2,48$) ($p = 0,253$), y otro llevado a cabo en China con 50 pacientes mayores de 65 años, donde el aumento de la HbA1c fue de 0,2 puntos (de $7,2 \pm 1,7\%$ a $7,4 \pm 1,8\%$). Esta mínima alteración en el grado de control de nuestros pacientes con DM2 podría explicarse en parte por la reducción de la actividad física y el empeoramiento de la calidad de la alimentación durante el confinamiento, según un estudio realizado en España con pacientes con DM2 al inicio de la pandemia [212].

En cambio, el subgrupo de nuestros pacientes que estaban en peores condiciones clínicas antes del inicio de la pandemia (estableciendo como corte aquellos con $HbA1c \geq 8,5\%$) tenía un riesgo 1,65 veces superior de empeorar durante este período frente al resto (28,6% vs 10,5%; $P < 0,05$). Este dato puede sugerir que los pacientes previamente mal controlados son los más vulnerables a las medidas de confinamiento y, por tanto, aquellos sobre los que se debe priorizar un seguimiento más estrecho. Se trataría de los pacientes que, a largo plazo, podrían sufrir más las consecuencias de un deficiente control durante el aislamiento social decretado. Asimismo, encontramos que los pacientes que empeoraron su control glucémico tenían niveles más elevados de lípidos, tanto colesterol total como LDL, en comparación con los que no empeoraron. Es bien conocido que los niveles de lípidos, en especial el LDL, se correlacionan con los hábitos de vida saludable [80], por lo que podríamos explicar este aumento de los niveles de lípidos por una mala adherencia a la dieta y por un menor ejercicio físico.

Según tres estudios, dos llevados a cabo en España [207, 213] y otro en Italia [214], el comportamiento de los pacientes con DM1 ha sido distinto, produciéndose un descenso significativo de las cifras de HbA1c durante el confinamiento. Posiblemente, esto se deba a que, a pesar de la influencia del estrés psicológico, el sedentarismo y la dieta,

el estilo de vida más regular, el aumento de horas de sueño y el mayor tiempo para realizarse autocontroles hayan sido factores decisivos en este perfil de pacientes.

La principal limitación de nuestro trabajo es que, pese a que las mediciones se han realizado en dos puntos temporales diferentes, es difícil establecer una estricta causalidad entre los resultados del estudio y la influencia directa de la pandemia. Por otro lado, el intervalo de seguimiento ha sido de 9 meses y el número de pacientes reducido, lo que podría haber interferido en los resultados. Finalmente, el presente estudio se limita a un área de salud concreta, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones. Para reafirmar y ampliar nuestros resultados, sería necesario aumentar el número de pacientes en futuros estudios y ampliar el área de salud estudiada.

En conclusión, resulta preocupante que menos de la mitad de nuestros pacientes con DM2 hayan tenido, al menos, un control de HbA1c pasados 9 meses desde el inicio de la pandemia, lo que podría repercutir seriamente en su evolución posterior. Al igual que en otros países de nuestro entorno, la pandemia de COVID-19 ha influido en los controles glucémicos de los pacientes con DM2. Entre los que empeoraron su control, destacan aquellos que previamente ya estaban mal controlados, por lo que consideramos que este grupo ha sido el más vulnerable y podría presentar más consecuencias a largo plazo. Por tanto, deberíamos priorizar, al retomar los controles glucémicos atrasados, a todos aquellos pacientes que antes de la pandemia ya tenían valores de HbA1c fuera de control. Es imprescindible comenzar a captarlos de forma proactiva, a la mayor brevedad posible, por lo que sería necesario dotar a la AP de los recursos adecuados para realizar dicha tarea.

Estudio 5: Eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio retrospectivo en Atención Primaria

INTRODUCCIÓN

La DM afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo, y su prevalencia está aumentando rápidamente, convirtiéndose en una pandemia a nivel global [215]. En Europa, ha habido un aumento en la prevalencia de la DM2 desde la década de 1990, con proyecciones que indican un incremento del 6,3% en 2019 al 7,8% en 2045 [216,217]. Este trastorno metabólico representa un riesgo sustancial, que culmina principalmente en complicaciones como ECV, ERC y otras manifestaciones graves para la salud. Además, se correlaciona con mayores tasas de mortalidad en general y específicas por ECV [218,219]. A la luz de estas implicaciones, el enfoque estratégico del manejo de la DM2 se centra en dos objetivos principales: optimizar el control glucémico para aliviar las complicaciones asociadas y modificar meticulosamente los factores de riesgo relacionados, especialmente aquellos vinculados con la aparición y progresión de complicaciones, particularmente las relacionadas con las enfermedades cardiovasculares [4,218].

Dada la influencia de los problemas cardiovasculares en la salud de las personas con DM2, el tratamiento cada vez es más integral, enfocándose en tratar tanto la DM2 como en prevenir las enfermedades cardiovasculares. Recientemente, las agencias reguladoras han puesto mayor énfasis en exigir que las terapias antidiabéticas demuestren

su seguridad y eficacia cardiovascular, con un enfoque particular en la reducción del riesgo de *MACE* [220]. Sin embargo, los pacientes que participan en ensayos controlados suelen ser seleccionados según criterios estrictos, lo que limita su representatividad frente a la población en la vida real [221]. Por lo tanto, los estudios realizados en pacientes de la vida real son esenciales para mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, con el objetivo de mitigar la carga de enfermedad mediante la reducción de los eventos cardiovasculares en la población [222].

A pesar de los avances significativos en los tratamientos médicos y los cambios en los hábitos de estilo de vida en los últimos años, las tendencias de los *MACE* entre los pacientes con DM2 sigue siendo una incógnita en nuestra población. Aunque los medicamentos eficaces y la mejora de los procedimientos médicos tienen como objetivo reducir los *MACE* y los cambios en el estilo de vida también muestran resultados prometedores, la falta de datos específicos a nivel local dificulta una comprensión completa del impacto real de todos estos factores [223]. La falta de estudios limita la capacidad de evaluar con precisión la situación actual y de medir la influencia de los cambios en el estilo de vida.

Este estudio tiene como objetivo dilucidar los factores que contribuyen a la aparición de *MACE* en pacientes con DM2 durante un periodo de cuatro años. La hipótesis propuesta es que, a pesar de la reciente disminución de los *MACE*, se espera que la tasa siga siendo significativa, y que el infarto de miocardio siga siendo la causa más común. Este estudio evalúa posibles factores de riesgo asociados como el control glucémico deficiente, la obesidad, el control lipídico y la existencia de ERC como posibles desencadenantes del aumento de *MACE* en la población con DM2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Este estudio es un análisis de cohorte longitudinal retrospectivo, basado en un estudio descriptivo previo realizado por Aguirre et al. [162]. El objetivo principal fue evaluar el grado de control glucémico en pacientes con DM2 en la provincia de Granada. La cohorte se construyó a partir de datos obtenidos de dos centros de salud que atienden a una población urbana de 18.481 individuos de 18 años o más. Se siguieron las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores, junto con el cumplimiento de las leyes españolas de protección de datos. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Granada. Todos los pacientes participantes fueron informados exhaustivamente sobre los protocolos del estudio, tanto verbalmente como por escrito, y firmaron un consentimiento informado.

Participantes: Los criterios de inclusión incluían pacientes diagnosticados de DM2 dentro del área de salud especificada, que mostraran disposición para participar en el estudio. Los criterios de exclusión involucraban la incapacidad para cumplir con el seguimiento. El estudio se centró en los datos de pacientes con DM2 registrados en enero de 2017 y reevaluados en diciembre de 2020 (49 meses después). Se seleccionó una muestra aleatoria simple de 297 pacientes de un total de 1.229 pacientes con DM2 en el área de salud para representar adecuadamente la cohorte (nivel de confianza del 95%; margen de error <5%), excluyendo pérdidas administrativas durante el período de seguimiento ($n=6$).

Resultados: Se analizaron variables sociodemográficas, incluyendo sexo y edad, de los registros electrónicos de salud junto con las condiciones clínicas. La duración de la DM2 se determinó revisando la historia del paciente para identificar cuándo cumplió con los criterios específicos. Además, el IMC se calculó utilizando el peso y la altura

medidos con una báscula electrónica y un estadiómetro (SECA, modelo 799, Electronic Column Scale, Hamburgo, Alemania). Los parámetros analíticos, incluyendo HbA1c, niveles LDL, CACu y niveles de creatinina, se recogieron y analizaron siguiendo los protocolos rutinarios y validados del laboratorio. La HTA se definió en cifras de PA en la consulta superiores a 140 mmHg de PA sistólica y 85 mmHg de PA diastólica. El control del LDL se definió como niveles iguales o inferiores a 100 mg/dl, y la obesidad se definió como IMC de 30 kg/m² o superior [243]. Los objetivos individuales de HbA1c para cada paciente fueron asignados por los investigadores siguiendo los criterios establecidos en las Guías para el Manejo de la Diabetes en Canadá [133]. Se registraron los medicamentos prescritos para la DM, HTA, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes y fármacos hipolipemiantes al inicio del seguimiento. Las historias clínicas de los pacientes se examinaron en busca de visitas a urgencias u hospitalizaciones por IC durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento, se examinó la historia clínica para determinar que pacientes habían tenido un *MACE* durante el seguimiento.

Se establecieron criterios y parámetros específicos para cada variable, como el uso de la fórmula CKD–EPI para calcular el FG y considerar la ERC cuando el FG era <60 ml/min/1,73 m² en al menos dos determinaciones separadas por al menos tres meses, o la presencia de niveles alterados de albúmina en orina en más de dos determinaciones en un período de 3–6 meses. Se diseñó un protocolo estandarizado para la recopilación de datos y se capacitó a médicos especialistas en AP como investigadores voluntarios.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS, v. 22.0, IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, EE. UU.). Se emplearon estadísticas descriptivas para caracterizar la población de estudio, con medidas de tendencia central, dispersión y distribuciones de frecuencia, expresando las variables cuantitativas como medias

con desviación estándar, medianas con intervalos de confianza del 95%, y frecuencias en porcentajes. La normalidad de los datos se evaluó mediante las pruebas de Shapiro–Wilk o D’Agostino–Pearson Omnibus. Para el análisis bivariado, se seleccionaron pruebas paramétricas/no paramétricas según la naturaleza de las variables. La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para comparar proporciones entre los grupos de fallecidos y no fallecidos, mientras que la prueba exacta de Fisher se empleó cuando no se cumplieron las condiciones de validez para la prueba de Chi-cuadrado. Las comparaciones de valores medios para variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba *t* para muestras independientes o la prueba U de Mann–Whitney. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan–Meier y la prueba de Log-Rank para determinar posibles diferencias en los tiempos de supervivencia. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística, incluyendo variables con significancia por debajo de 0,10, y se verificaron condiciones como residuos, heterocedasticidad, linealidad y multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza. La fuerza de asociación se describió mediante la razón de probabilidades. El nivel de significación para todos los análisis se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

De la cohorte inicial de 291 pacientes incluidos al inicio del estudio, la mayoría de los participantes (60,1%) tenía 65 años o más, y hubo una prevalencia ligeramente mayor de hombres (53,3%) que de mujeres (46,7%). En promedio, los participantes habían sido diagnosticados con DM2 8,8 años antes, y el 78,5% tenía HTA controlada al inicio. En cuanto al control glucémico, la media de HbA1c fue de 7,3%, y el 66,4% de los participantes alcanzaron el objetivo de HbA1c al inicio.

Un porcentaje relativamente bajo de participantes (35,1%) alcanzó el objetivo de LDL al inicio, y el 28,6% tenía un FG <60 ml/min/1,73 m². Una proporción menor de participantes eran fumadores (8,3%), y casi la mitad (49,3%) fueron categorizados como personas con obesidad. Finalmente, una pequeña proporción (5,15%) había sido hospitalizada debido a un episodio de IC (Tabla 14).

Tabla 14. Características descriptivas de los participantes del estudio

Datos sociodemográficos	
Edad (años)	67,7±16,0
Rangos de edad, n(n%) • <65 años • ≥ 65 años	116 (39,9%) 175 (60,1%)
Sexo • Hombres • Mujeres	155 (53,3%) 136 (46,7%)
Condiciones clínicas	
Años de evolución de la DM2	8,8±4,9
Hipertensión controlada al inicio del estudio	161 (78,5%)
HbA1c	7,3±1,4
Cumplimiento del objetivo de LDL	66 (35,1%)
FG<60 ml/min/1,73 m ²	78 (28,6%)
Fumadores	27 (8,3%)
Pacientes con obesidad	107 (49,3%)
Objetivo de HbA1c • <6,5 • <7 • <8 • <8,5	13 (4,5%) 131 (45,1%) 80 (15,5%) 22 (27,5%)
Ingreso por insuficiencia cardíaca	15 (5,15%)

Los datos son n (%) o media (desviación estándar) a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas: DM2: Diabetes tipo 2, FG: Filtrado Glomerular, HbA1c: Hemoglobina glicada, LDL: Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

Los datos del período de seguimiento de 4 años se presentan en la **Tabla 15**. Un total del 10,7% (31) de los pacientes experimentaron un *MACE*. Entre estos, el infarto de miocardio representó el 38,7% de los eventos, y la muerte cardiovascular también representó el 38,7%. El accidente cerebrovascular fue la tercera causa más común, representando el 29,0% de los *MACE*. Además, el 6,4% de los pacientes presentó más de un tipo de *MACE* durante el período de seguimiento. La tasa anual de *MACE* es del 2,61%, con una tasa anual de infarto de miocardio no fatal del 1,03%, muerte cardiovascular del 1,01% y accidente cerebrovascular no fatal del 0,76%.

Al analizar los factores asociados con la aparición de *MACE*, se encontró que, entre las variables sociodemográficas, la duración de la DM2 estuvo significativamente asociada (HR 1,092 [1,016–1,173]; $P = 0,020$; **Tabla 15** y **Figura 9**), con un mayor riesgo en individuos con mayor tiempo de evolución de la DM. Además, tanto el FG <60 ml/min/1,73 m² como una disminución en el FG estuvieron asociados también (HR 2,438 [1,113–5,345]; $P = 0,026$ y HR 0,972 [0,956–0,989]; $P = 0,001$, respectivamente; **Tabla 15** y **Figura 9**). Además, los niveles elevados de CACu y $CACu \geq 30$ mg/g se correlacionaron significativamente con un mayor riesgo (HR 1,024 [1,010–1,037]; $P < 0,001$ y HR 6,213 [2,573–15,000]; $P < 0,001$, respectivamente; **Tabla 15** y **Figura 1**). Alcanzar el objetivo de LDL al inicio se asoció con un menor riesgo (HR 2,640 [1,062–6,563]; $P = 0,036$; **Tabla 15** y **Figura 9**). El riesgo de *MACE* también fue significativamente mayor entre los pacientes que habían sido hospitalizados por IC, con un HR de 9,349 [4,151–21,060]; $P < 0,001$; **Tabla 15** y **Figura 9**).

Se encontró que varios medicamentos estaban significativamente asociados con el riesgo de *MACE*. El uso de anticoagulantes y diuréticos estuvo vinculado a un riesgo mayor (HR 3,317 [1,434–7,671]; $P = 0,005$ y HR 2,360 [1,104–5,041]; $P = 0,027$, respectivamente; **Tabla 15** y **Figura 9**). Otros factores como el sexo, la edad, el IMC y otros medicamentos, incluyendo todos los antidiabéticos, no mostraron una asociación significativa con la aparición de *MACE*.

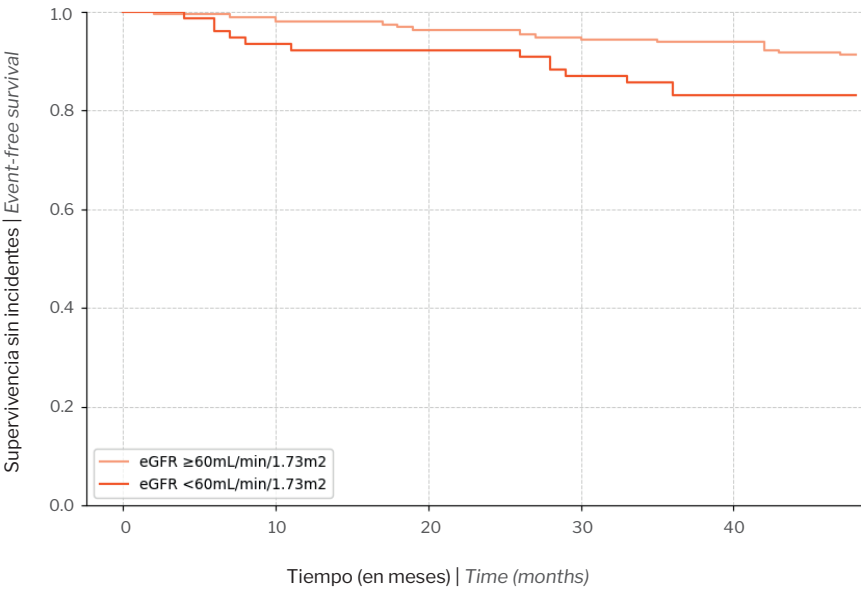
Tabla 15. Variables predictoras relacionadas con eventos cardiovasculares adversos mayores

Datos sociodemográficos	MACE		HR (95% IC)	Valor P
Datos sociodemográficos	Si	No		
Edad (años)	31(11,2%)	247(88,8%)	1,027 (0,993-1,062)	0,100
Sexo				
Mujeres	14(45,2%)	122(46,9%)	0,865 (0,42-1,78)	0,700
Hombres	17(54,8%)	138(53,1%)	0,862 (0,419-1,776)	0,700
Datos clínicos				
Años de evolución de la DM2	10,97±4,69	8,58±4,86	1,092 (1,016-1,173)	0,020
Hipertensión no controlada	17(65,4%)	144(80,4%)	0,557 (0,24-1,29)	0,200
Promedio de HbA1c	7,24±1,25	7,31±1,44	0,961 (0,727-1,269)	0,800
Cumplimiento objetivo LDL	9(45%)	113(67,3%)	2,64 (1,062-6,563)	0,036
FG	59,69±23,73	74,72±21,14	0,972 (0,956-0,989)	0,001
FG <60mL/min/1.73m2	13(50%)	65(26,3%)	2,438 (1,113-5,345)	0,026
CACu	16,00 ± 27,18	4,88±13,27	1,024 (1,01-1,037)	<0,001
CACu ≥ 30 mg/g	7(28%)	13(5,4%)	6,213 (2,573-15)	<0,001
IMC	29,11±3,23	30,64±5,27	0,945 (0,861-1,037)	0,200
Ingreso por IC	8(25,8%)	7(2,7%)	9,349 (4,151-21,06)	<0,001
Tratamientos				
Tratamiento con Metformina	24(77,4%)	216(83,1%)	0,71 (0,305-1,654)	0,420
Sulfonilureas	8(25,8%)	61(23,5%)	1,166 (0,519-2,619)	0,710
iDPP4	6(19,4%)	56(21,5%)	0,91 (0,372-2,226)	0,840
iSGLT2	4(12,9%)	13(5%)	1,942 (0,589-6,403)	0,276

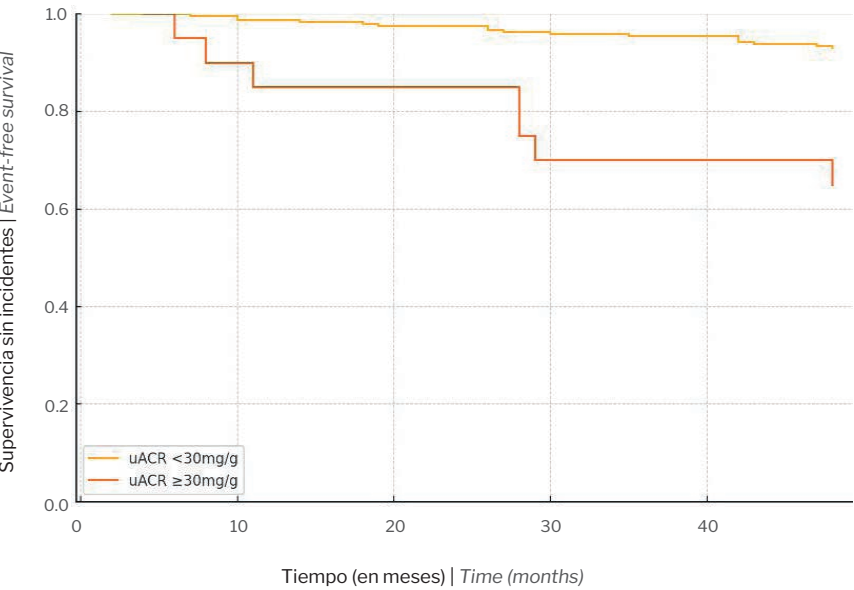
aGLP1	0(0%)	13(5%)	0 (0-inf)	0,990
Insulina	10(32,3%)	68(26,2%)	1,189 (0,545-2,597)	0,700
Ácido acetilsalicílico	9(29%)	75(28,8%)	0,923 (0,411-2,074)	0,847
Anticoagulantes	8(25,8%)	18(6,9%)	3,317 (1,434-7,671)	0,005
Diurético	21(67,7%)	116(44,8%)	2,36 (1,104-5,041)	0,027
Estatinas	15(48,4%)	110(42,3%)	1,177 (0,575-2,412)	0,655
Ezetimibe	3(9,7%)	12(4,6%)	1,419 (0,338-5,959)	0,632

Abreviaturas: aGLP-1: Agonistas del Receptor del GLP-1, CACu: Cociente Albúmina/Creatinina Urinaria, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, iDPP4: Inhibidores De La Dipeptidil Peptidasa 4, FG: Filtrado Glomerular, HbA1c: Hemoglobina glicada, HR: Hazard Ratio, IC: Insuficiencia Cardíaca, IC: Intervalo de Confianza, IMC: Índice de Masa Corporal, iSGLT2: Inhibidores Del Cotransportador De Sodio-Glucosa Tipo 2, LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*), MACE: Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (*Major Adverse Cardiovascular Events*).

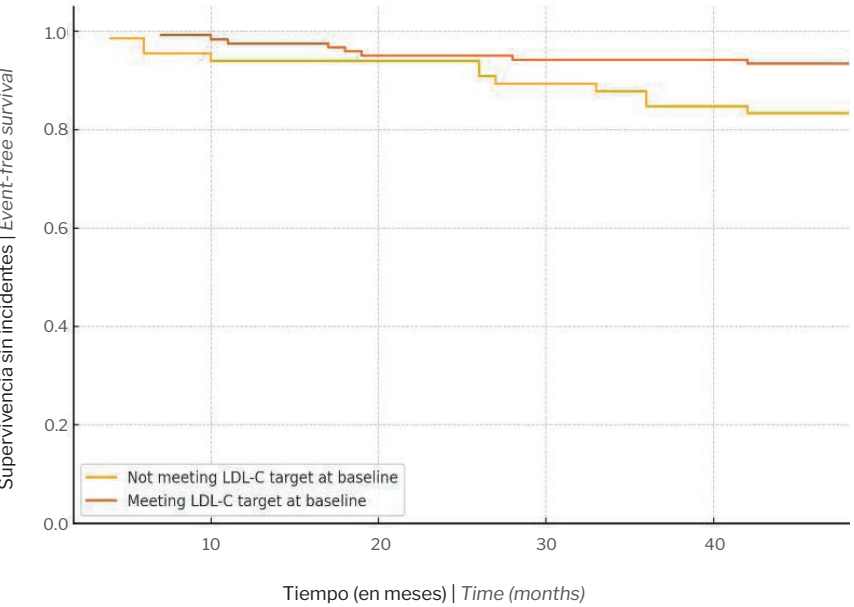
A. (Figura 9) FG <60mL/min/1.73m2



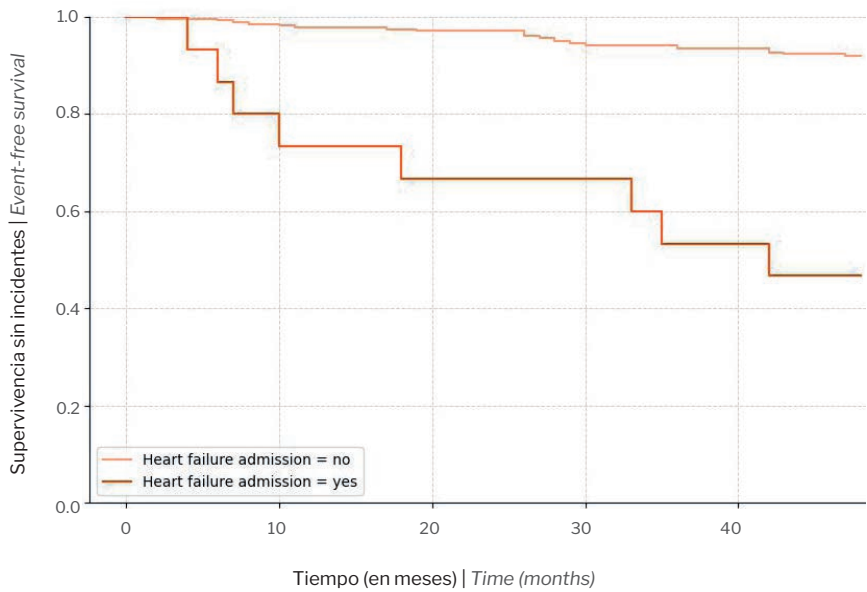
B. (Figura 9) CACu ≥ 30 mg/g



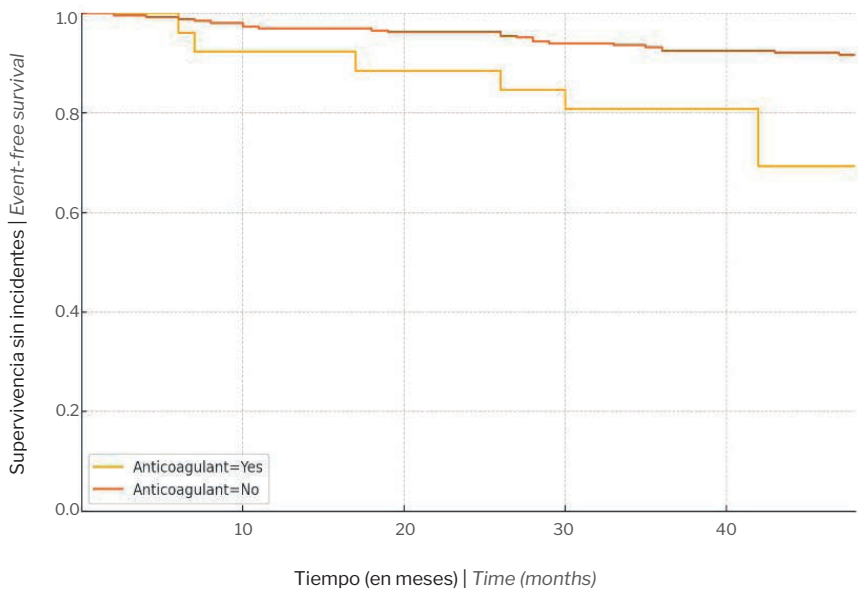
C. (Figura 9) Cumple el objetivo de LDL



D. (Figura 9) Ingreso por insuficiencia cardíaca



E. (Figura 9) Anticoagulantes



F. (Figura 9) Diuréticos

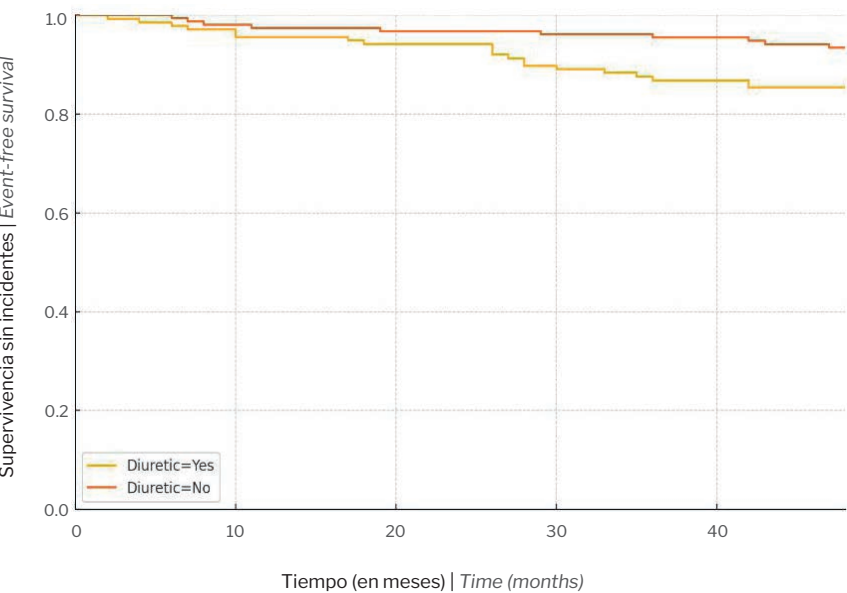


Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier para eventos cardiovasculares adversos mayores de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 en función de las características clínicas (Panel A, B, C, D) o fármacos estudiados (Panel E, F) que obtuvieron significación estadística. El panel (A) representa la presencia de FG <60 ml/min/1,73 m², y el panel (B) representa CACu ≥30 mg/g, el panel (C) pacientes que cumplen el objetivo de LDL al inicio del estudio, el panel (D) representa el ingreso por insuficiencia cardíaca, el panel (E) representa los anticoagulantes y el panel (F) representa los diuréticos.

Abreviaturas: CACu: Cociente Albúmina–Creatinina Urinario, FG: Filtrado Glomerular, LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

El análisis multivariante indicó que el tiempo de evolución de la DM2 (HR 1,150 [1,006–1,314]; P=0,041) y el FG (HR 0,967 [0,938–0,997]; P=0,033) fueron predictores significativos. Otros factores incluidos en el análisis, como el CACu, alcanzar el objetivo de LDL al inicio, tratamiento anticoagulante y tratamiento con diuréticos, no fueron estadísticamente significativos (**Tabla 16**).

Tabla 16. Análisis multivariante de las variables relacionadas con los eventos cardiovasculares adversos mayores

Factor	HR (95% CI)	Valor de P
Años de evolución de la DM2	1,150 (1,006, 1,314)	0,041
FG	0,967 (0,938, 0,997)	0,033
CACu	1,014 (0,982, 1,046)	0,389
Cumplimiento del objetivo de LDL	1,048 (0,276, 3,978)	0,945
Tratamiento anticoagulante	4,157 (0,797, 21,688)	0,091
Tratamiento diurético	2,574 (0,589, 11,251)	0,209
Constante	0,064	0,074

Los HR se expresan con un intervalo de confianza (IC) del 95%. P valor del análisis multivariante entre grupos.

Abreviaturas: CACu: Cociente Albúmina-Creatinina Urinaria, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, FG: Filtrado Glomerular, HR: Hazard Ratio, LDL: Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue identificar las causas primarias de *MACE* en individuos españoles con DM2 durante un periodo de cuatro años. En general, el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular fueron las causas más comunes de *MACE* en nuestro estudio. Además, una mayor duración de la DM2, el incumplimiento de los objetivos de LDL, un menor FG, un aumento del CACu, el uso de diuréticos y anticoagulantes se identificaron como factores de riesgo significativos para el *MACE*.

Nuestros hallazgos se pueden comparar con los del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (**UKPDS**), que mostró una tasa de *MACE* del 2,54% (2,61% en nuestro estudio), una tasa de infarto de miocardio no fatal del 0,90% (1,01% en nuestro estudio), una tasa de mortalidad cardiovascular del 1,12% (1,01% en nuestro estudio) y una tasa de accidente cerebrovascular no fatal del 0,52% (0,76% en nuestro estudio) [224]. Cabe señalar que el **UKPDS** tenía criterios de inclusión estrictos, lo que puede explicar las tasas ligeramente más bajas observadas en algunos resultados [224].

El programa **CALIBER**, una base de datos compuesta por 1,9 millones de personas en el Reino Unido mostró de una tasa de *MACE* del 2,64%, una tasa de infarto de miocardio no mortal del 1,13%, una tasa de mortalidad cardiovascular del 0,75% y una tasa de accidentes cerebrovasculares no mortales del 0,75% [225], datos que son bastante similares a los obtenidos en el presente trabajo. Esto sugiere que nuestro estudio de cohorte refleja con precisión las tendencias poblacionales observadas en estudios a gran escala.

Por el contrario, el registro **CICCOR**, que se centra en pacientes con síndrome coronario crónico preexistente en la región de Córdoba (España), mostró tasas significativamente más altas en comparación con nuestros datos, mostrando una tasa *MACE* del 6,5%, una tasa de infarto de miocardio no mortal del 1,97%, una tasa de mortalidad cardiovascular del 4,69% y una tasa de accidente cerebrovascular no mortal del 1,64% [226]. Estas tasas más altas podrían explicarse por el perfil de mayor riesgo de esta subpoblación de pacientes [226,227].

Los estudios clínicos farmacológicos como **EMPAREG** y **DECLARE-TIMI** mostraron tasas de *MACE* que oscilaron entre el 2,26% y el 4,39%, mientras que uno de los estudios más recientes **SURPASS-CVOT** informó una tasa de *MACE* por debajo del 3,5% [228–230]. Estos hallazgos posicionan los resultados de nuestro estudio en el rango inferior de estos ensayos más relevantes, lo que destaca la

relevancia y fiabilidad de nuestros datos del mundo real al reflejar las tendencias contemporáneas en los eventos cardiovasculares.

La duración de la evolución de la DM2 se asoció significativamente con la aparición de *MACE*, y cada año que pasa desde el diagnóstico de DM aumentó el riesgo de experimentar un evento cardiovascular en un 15%. Este resultado se alinea con un estudio realizado en Corea del Sur, donde una mayor duración de la DM resultó en una incidencia de *MACE* del 8,6%, en comparación con el 5,9% en aquellos con una duración más corta [231]. Llama la atención que la duración de la evolución de la DM tenga una importancia superior a la edad del individuo. Este hallazgo enfatiza la importancia del daño vascular acumulativo debido a la exposición prolongada a la hiperglucemia crónica, independientemente de la edad del paciente, un hallazgo que está respaldado por un metaanálisis de estudios de 30 países, que encontró que una edad más temprana del momento del diagnóstico de DM se asoció con un mayor riesgo de enfermedad vascular [232].

También identificamos el FG como factor de riesgo, ya que, por cada unidad de aumento de la FG, se obtuvo una reducción del 3,3% en el riesgo de *MACE*. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de mantener una función renal adecuada para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Estudios previos han demostrado que la función renal puede reflejar daño microvascular, que es un factor protector contra eventos cardiovasculares [233]. Del mismo modo, se sabe que una disminución del FG se ha asociado con un mayor riesgo de ECV [234]. De hecho, los pacientes con DM2, una disminución más pronunciada en la pendiente de la FG se relaciona con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, incluida la albuminuria [233,235].

Como era de esperar, nuestro estudio encontró que los ingresos por IC se asociaron significativamente con un mayor riesgo de *MACE*. Esto concuerda con la evidencia existente que informa que

los pacientes con DM2 que desarrollan IC tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y otras complicaciones [236]. En cuanto al control glucémico, tanto nuestro estudio como otros estudios no encontraron asociación entre los niveles de HbA1c y la aparición de *MACE* [237]. Sin embargo, no podemos descartar la influencia de los niveles de glucosa en sangre, ya que otras investigaciones sugieren que el tiempo de glucosa en el rango puede ser un predictor más eficaz de la reducción del riesgo de *MACE* [237].

Aunque el tratamiento anticoagulante no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante, se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de *MACE* en los pacientes con tratamiento anticoagulante. Este hallazgo podría reflejar una mayor carga de comorbilidades o una enfermedad más grave en estos individuos, más que un efecto directo del tratamiento anticoagulante en sí. Del mismo modo, a pesar del uso común de diuréticos en el tratamiento de la HTA y la IC en pacientes con DM2, su asociación con *MACE* puede estar influenciada por otras comorbilidades y una mayor duración de la enfermedad. Los diuréticos, en particular los diuréticos del asa, se asocian con un mayor riesgo cardiovascular, posiblemente debido a otras comorbilidades subyacentes de los pacientes que lo toman [238]. Las tiazidas, si bien son beneficiosas para el control de la PA, pueden aumentar el *MACE* en ciertas poblaciones, posiblemente debido a los riesgos de hipoperfusión y arritmias, particularmente en pacientes con control intensivo de la PA [239]. Por lo tanto, el uso de estos medicamentos debe adaptarse a los perfiles individuales de los pacientes, tomando decisiones sobre la base del balance riesgo–beneficio para optimizar los resultados cardiovasculares.

Si bien los resultados de nuestro estudio son de interés científico y clínico, es importante reconocer algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño de la muestra puede haber limitado nuestra capacidad para detectar resultados estadísticamente significativos. Se

necesitan estudios a mayor escala para confirmar nuestros hallazgos. Además, la generalización de nuestros resultados puede estar limitada por diferencias regionales, como las características únicas de la población con DM2 en el sur de España en comparación con las de otras partes del mundo. Esto pone de manifiesto la necesidad de contar con datos más exhaustivos para determinar con precisión las tendencias en las diferentes regiones geográficas y etnias de todo el mundo.

En conclusión, nuestro estudio revela que el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular son las principales causas de *MACE* en una población española con DM2 durante un seguimiento de 4 años. Es importante destacar que la duración de la DM2 y la disminución de la tasa de FG se asociaron con la presencia de *MACE*, ya que cada año adicional de DM2 aumentaba el riesgo de experimentar un evento cardiovascular en un 15% y cada unidad de aumento en la FG reducía el riesgo en un 3,3%. Por lo tanto, se justifican futuros estudios para desarrollar estrategias de estilo de vida dirigidas a prevenir las enfermedades cardiovasculares, con especial énfasis en aquellas con mayor duración de la enfermedad y la presencia de ERC.

Estudio 6: Mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria: Un estudio de cohortes retrospectivo

INTRODUCCIÓN

La DM afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo y está evolucionando rápidamente hacia una pandemia de escala mundial [215]. En Europa, ha habido un aumento en la prevalencia de la DM2 desde la década de 1990, además se prevé un aumento en la prevalencia en las próximas décadas pasando de un 6,3% en 2019 al 7,8% en 2045 [216,217]. Esta enfermedad metabólica representa un elevado riesgo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular, la ERC entre otras. Además, se correlaciona con una elevada tasa de mortalidad general y mortalidad específica por ECV [218,219]. Dada la relevancia de estas complicaciones, las estrategias de control en la DM2 se centran en dos objetivos principales: optimizar el control glucémico para reducir las complicaciones asociadas y modificar los factores de riesgo relacionados con el inicio y la progresión de las complicaciones, especialmente las vinculadas a la enfermedad cardiovascular [4,218].

La Organización Mundial de la Salud identifica la DM como una de las siete principales causas de mortalidad a nivel mundial, una afirmación respaldada por un alarmante aumento del 70% desde el año 2000 [240]. Numerosos actores, como el aumento de la obesidad a nivel global, la dieta poco saludable y el estilo de vida sedentario, marcan esta preocupante tendencia [217]. Además, las complicaciones relacionadas con la DM, como la enfermedad cardiovascular, la

ERC y las amputaciones de miembros inferiores acentúan las tasas de mortalidad en los individuos que la padecen [4]. A pesar de los avances en el cuidado de la DM, sigue siendo un desafío problemas como la accesibilidad a la atención médica, la educación del paciente en la DM y las inequidades en las políticas sanitarias [217,240].

A pesar de los avances médicos sustanciales y las modificaciones observables en el estilo de vida en los últimos años, persiste una notable brecha de conocimiento sobre las tendencias de mortalidad en pacientes con DM. A pesar de que existe una mejora en la atención médica y la incorporación de nuevos fármacos que han demostrado disminuir la mortalidad, y que existe un cambio de tendencia en la adopción de nuevos estilos de vida, la falta de datos de mortalidad a nivel local impide una comprensión integral del impacto real de estos factores [241,242]. Esta escasez de datos dificulta una evaluación exhaustiva de los enfoques médicos actuales y las modificaciones del estilo de vida adaptadas a poblaciones específicas [241].

Por estos motivos, este estudio se propone dilucidar las causas de mortalidad en pacientes con DM2 durante un período de cuatro años mediante el análisis de sus características clínicas. Nuestra hipótesis inicial es que, a pesar de una reciente disminución, la enfermedad cardiovascular puede seguir siendo un contribuyente mayor a las tasas de mortalidad. Se investigaron determinantes clave, como el mal control glucémico, las tendencias crecientes de obesidad y la presencia de ERC, como posibles desencadenantes de un aumento de la mortalidad en la población con DM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Este estudio es un análisis de cohorte longitudinal retrospectivo, basado en un estudio descriptivo previo realizado [243]. El obje-

tivo principal fue evaluar el grado de control glucémico en pacientes con DM2 en la provincia de Granada. La cohorte se construyó a partir de datos obtenidos de dos centros de salud que atienden a una población urbana de 18.481 individuos de 18 años o más. Se siguieron las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores, junto con el cumplimiento de las leyes españolas de protección de datos. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Granada. Todos los pacientes participantes fueron informados sobre los protocolos del estudio, tanto verbalmente como por escrito, y firmaron un consentimiento informado.

Participantes: Los criterios de inclusión incluían pacientes diagnosticados de DM2 dentro del área de salud especificada, que mostraran disposición para participar en el estudio. Los criterios de exclusión involucraban la incapacidad para cumplir con el seguimiento. El estudio se centró en los datos de pacientes con DM2 registrados en enero de 2017 y reevaluados en diciembre de 2020 (49 meses después). Se seleccionó una muestra aleatoria simple de 297 pacientes de un total de 1.229 pacientes con DM2 en el área de salud para representar adecuadamente la cohorte (nivel de confianza del 95%; margen de error <5%), excluyéndolas pérdidas administrativas durante el período de seguimiento (n=6).

Resultados: Se analizaron variables sociodemográficas, incluyendo sexo y edad, de los registros electrónicos de salud junto con las condiciones clínicas. La duración de la DM2 se determinó revisando la historia del paciente para identificar cuándo cumplió con los criterios específicos. Además, el IMC se calculó utilizando el peso y la altura medidos con una báscula electrónica y un estadiómetro (SECA, modelo 799, Electronic Column Scale, Hamburgo, Alemania). Los parámetros analíticos, incluyendo HbA1c, niveles LDL, CACu y niveles de creatinina, se recogieron y analizaron siguiendo los protocolos rutinarios y validados del laboratorio. La HTA se definió en cifras de PA en la consulta superiores a 140 mmHg de PA sistólica

y 85 mmHg de PA diastólica. El control del LDL se definió como niveles iguales o inferiores a 100 mg/dl, y la obesidad se definió como IMC de 30 kg/m² o superior. Los objetivos individuales de HbA1c para cada paciente fueron asignados por los investigadores siguiendo los criterios establecidos en las Guías para el Manejo de la Diabetes en Canadá [244]. Se registraron los medicamentos prescritos para la DM, HTA, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes y fármacos hipolipemiantes al inicio del seguimiento. Las historias clínicas de los pacientes se examinaron en busca de visitas a urgencias u hospitalizaciones por IC durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento, se examinó la historia clínica para determinar la mortalidad del paciente.

Se establecieron criterios y parámetros específicos para cada variable, como el uso de la fórmula CKD–EPI para calcular el FG y considerar la ERC cuando el FG era <60 ml/min/1,73 m² en al menos dos determinaciones separadas por al menos tres meses, o la presencia de niveles alterados de CACu en orina en más de dos determinaciones en un período de 3–6 meses. Se diseñó un protocolo estandarizado para la recopilación de datos y se capacitó a médicos especialistas en AP como investigadores voluntarios.

Análisis Estadístico: El análisis estadístico se realizó utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS, v. 22.0, IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, EE. UU.). Se utilizaron estadísticas descriptivas para mostrar las características de la población de estudio con medidas de tendencia central, dispersión y distribuciones de frecuencia, expresando variables cuantitativas como medias con desviación estándar, medianas con intervalos de confianza del 95%, y frecuencias en porcentajes. La normalidad de los datos se aseguró utilizando las pruebas de Shapiro–Wilk o D’Agostino–Pearson Omnibus. Para el análisis bivariado, se eligieron pruebas paramétricas/no paramétricas según el resultado evaluado. La prueba de Chi–cuadrado comparó proporciones entre

los grupos de fallecidos y no fallecidos, mientras que la prueba exacta de Fisher se utilizó si no se cumplían las condiciones para la validez de Chi-cuadrado. Las comparaciones de valores medios para variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba *t* para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank para determinar posibles diferencias en los tiempos de supervivencia. El análisis multivariante se llevó a cabo aplicando regresión logística e incluyendo variables con significación por debajo de 0,10, y se verificaron condiciones como residuos, heterocedasticidad, linealidad y multicolinealidad utilizando el factor de inflación de la varianza. La fuerza de asociación se describió mediante la razón de probabilidades. El nivel de significación para todos los análisis se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

De la cohorte inicial de 291 pacientes incluidos al inicio del estudio, la mayoría de los participantes (60,1%) tenían 65 años o más, y había una ligera mayor prevalencia en hombres (53,3%) que en mujeres (46,7%). De media, los participantes habían sido diagnosticados con DM2 8,8 años antes del inicio del seguimiento, y el 78,5% tenía HTA controlada al inicio del estudio. En cuanto al control glucémico, el nivel promedio de HbA1c fue de 7,3%, y el 66,4% de los participantes cumplía el objetivo de HbA1c al inicio. Un porcentaje relativamente bajo de participantes (35,1%) alcanzó el objetivo de LDL al inicio, y el 28,6% tenía ERC. Una proporción menor de participantes eran fumadores (8,3%), y casi la mitad (49,3%) tenían diagnóstico de obesidad. Finalmente, una pequeña proporción (5,15%) había sido hospitalizada por insuficiencia cardíaca (IC) (Tabla 17).

Tabla 17. Características descriptivas de los participantes del estudio

Datos sociodemográficos	
Edad (años)	67,7 ± 16,0
Rangos de edad	
• <65 años	116 (39,9%)
• ≥ 65 años	175 (60,1%)
Sexo	
• Hombres	155 (53,3%)
• Mujeres	136 (46,7%)
Condiciones clínicas	
Años de evolución de la DM2	8,8 ± 4,9
Hipertensión controlada al inicio del estudio	161 (78,5%)
HbA1c	7,3 ± 1,4
Cumplen objetivo de HbA1c al inicio del estudio	170 (66,4%)
Cumplen objetivo de LDL al inicio del estudio	66 (35,1%)
ERC	78 (28,6%)
Fumadores	27 (8,3%)
Pacientes con obesidad	107 (49,3%)
Objetivo de HbA1c	
• <6,5	13 (4,5%)
• <7	131 (45,1%)
• <8	80 (15,5%)
• <8,5	22 (27,5%)
Ingresos por insuficiencia cardíaca	15 (5,15%)

Los datos se presentan como *n* (%) o media (desviación estándar), a menos que se indique lo contrario. Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ERC: Enfermedad Renal Crónica, HbA1c: Hemoglobina-glicada, LDL: Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

Los datos del período de seguimiento de 4 años se presentan en la **Tabla 18**. Un total del 15,4% de los pacientes falleció, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más destacada, representando el 33,3% de las muertes, seguida por el cáncer (31,1%). Las enfermedades infecciosas fueron la tercera causa más común, resultando en el 20,0% de las muertes. Problemas digestivos, como cirrosis, hemorragia gastrointestinal superior y perforación intestinal, representaron el 8,9% de los fallecimientos, mientras que los incidentes relacionados con patología traumatológica, como fracturas de cadera y traumatismos craneales, representaron el 4,4%. Por último, la demencia se registró como la causa del 2,2% de las muertes.

Tabla 18. Resultados de mortalidad en subgrupos

Subgrupo	Muerte Sí (n = 45)	Muerte No (n = 246)	HR (95% CI)	P-valor
Datos sociodemográficos				
Edad (años)	75,8 ± 11,1	66,2 ± 10,2	1,10 (1,06, 1,14)	<0,001
Sexo				
• Mujeres	19 (42,2%)	117 (47,6%)	1,22 (0,68, 2,20)	0,509
• Hombres	26 (57,8%)	129 (52,4%)	0,81 (0,45, 1,48)	0,509
Condiciones clínicas				
Años de evolución de la DM2	10,4 ± 4,5	8,5 ± 4,9	1,07 (1,01, 1,14)	0,018
Hipertensión no controlada al inicio	18 (62,1%)	151 (89,3%)	1,23 (0,51, 3,01)	0,258
HbA1c	6,7 ± 1,0	7,4 ± 1,5	0,73 (0,55, 0,98)	0,007
Objetivo de HbA1c				
• <6,5	1 (4,9%)	12 (2,2%)	1,41 (0,17, 11,44)	0,779
• 6,5-7	7 (15,6%)	121 (49,2%)	Referencia	<0,001
• 7,0-8,0	10 (22,2%)	60 (24,4%)	2,69 (1,02, 7,06)	0,045
• 8,0-8,5	27 (60,0%)	53 (21,5%)	7,47 (3,25, 17,16)	<0,001
No cumpliendo objetivo de LDL al inicio	5 (17,9%)	69 (28,9%)	1,52 (0,73, 3,16)	0,269

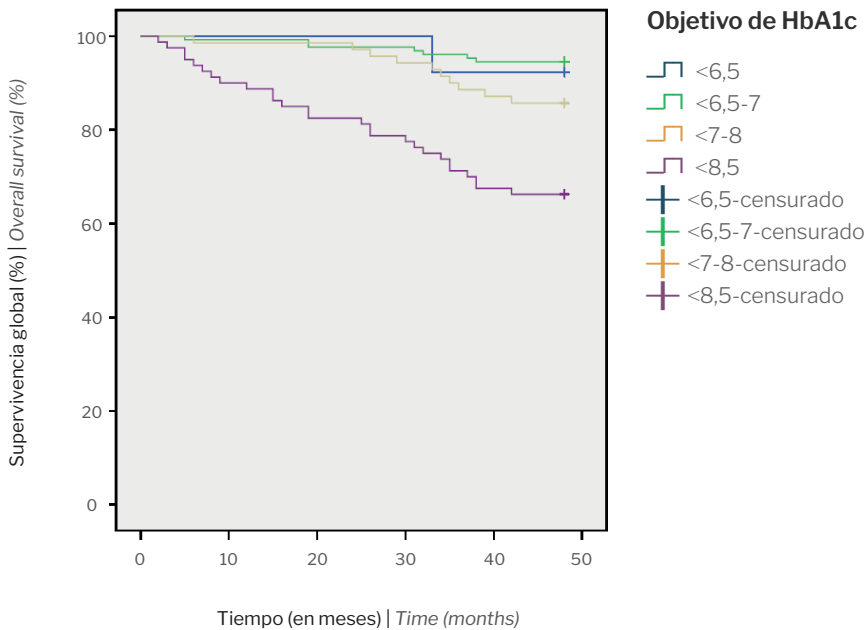
FG<60 ml/min/1,73 m²	17 (56,7%)	61 (25,1%)	3,55 (1,73, 7,31)	<0,001
FG	55,9 ± 24,2	75,5 ± 20,5	0,96 (0,95, 0,97)	<0,001
CACu	11,5 ± 19,2	5,3 ± 14,8	1,01 (1,00, 1,03)	0,043
CACu ≥ 30 mg/g	5 (17,9%)	15 (6,4%)	2,93 (1,11, 7,71)	0,046
IMC	28,6 ± 5,0	31,1 ± 5,0	0,89 (0,80, 0,99)	0,047
Ingreso por insuficiencia cardíaca	7 (15,6%)	8 (3,3%)	3,90 (1,74, 8,74)	<0,001
Objetivo de HbA1c				
Metformina	15 (33,3%)	203 (82,5%)	0,14 (0,08, 0,26)	<0,001
Sulfonilureas	8 (17,8%)	52 (21,1%)	0,83 (0,39, 1,78)	0,608
iDPP4	38 (15,6%)	166 (32,5%)	0,40 (0,17, 0,89)	0,022
iSGLT2	1 (2,2%)	56 (22,8%)	0,09 (0,01, 0,68)	0,019
aGLP1	0 (0,0%)	21 (8,5%)	--	0,054
Insulina	9 (20,0%)	41 (16,7%)	1,34 (0,60, 2,98)	0,476
Ácido acetilsalicílico	12 (26,7%)	68 (27,6%)	0,98 (0,50, 1,89)	0,893
Anticoagulantes	8 (17,8%)	30 (12,2%)	1,47 (0,68, 3,15)	0,307
Betabloqueantes	13 (28,9%)	56 (22,8%)	1,27 (0,68, 2,36)	0,457
IECA	17 (37,8%)	162 (65,9%)	0,37 (0,19, 0,65)	<0,001
Bloqueadores de canales de calcio	6 (13,3%)	41 (16,7%)	0,55 (0,21, 1,46)	0,574
Diuréticos	20 (44,4%)	128 (52,0%)	0,76 (0,42, 1,36)	0,349
Estatinas	13 (28,9%)	126 (51,2%)	0,41 (0,21, 0,78)	0,006
Ezetimiba	0 (0,0%)	17 (6,9%)	--	0,085
Fibratos	0 (0,0%)	20 (8,1%)	--	0,052

Los datos se presentan como media (desviación estándar) a menos que se indique lo contrario.

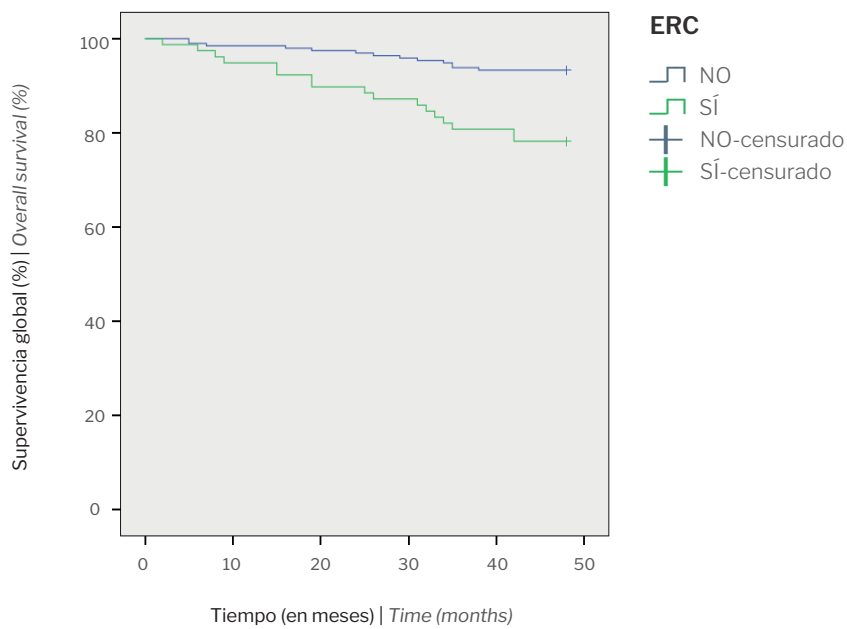
Abreviaturas: aGLP-1: Análogos del Péptido GLP-1, CACu: Cociente Albúmina-Creatinina Uri-nario, CI: Intervalo de Confianza, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, FG: Filtrado Glomerular, HbA1c: Hemoglobina glicada, HR: Hazard Ratio, iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4, IMC: Ín-dice de Masa Corporal, iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de Sodio-Glucosa Tipo 2, LDL: Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (*Low-Density Lipoprotein*).

En cuanto a los factores asociados con la mortalidad, se observó que, entre los factores sociodemográficos, la edad estaba significativamente asociada con la mortalidad (Hazard Ratio [HR] 1,10, Intervalo de Confianza [IC] del 95% 1,06–1,14; $P<0,001$; **Tabla 18 y Figura 10**), por lo que los individuos mayores mostraron un mayor riesgo de mortalidad. Además, los no supervivientes registraron niveles más bajos de HbA1c en comparación con los que sobrevivieron ($6,7 \pm 1,0$ vs. $7,4 \pm 1,5$; HR 0,73, IC del 95% 0,55–0,98; $P=0,007$; **Tabla 18 y Figura 10**). Los pacientes con un objetivo de HbA1c de 8,0–8,5% también tuvieron un riesgo de mortalidad sustancialmente mayor en comparación con aquellos con un objetivo de 6,5–7,0% (HR 7,47, IC del 95% 3,25–17,16; $P<0,001$; **Tabla 18 y Figura 10**). La presencia de $FG<60$ ml/min/ $1,73$ m² y de $CACu \geq 30$ mg/g se asociaron también con una mayor mortalidad (HR 3,55, IC del 95% 1,74–7,31; $P<0,001$ y HR 1,01, IC del 95% 1,00–1,03; $P=0,043$, respectivamente; **Tabla 19 y Figura 10**).

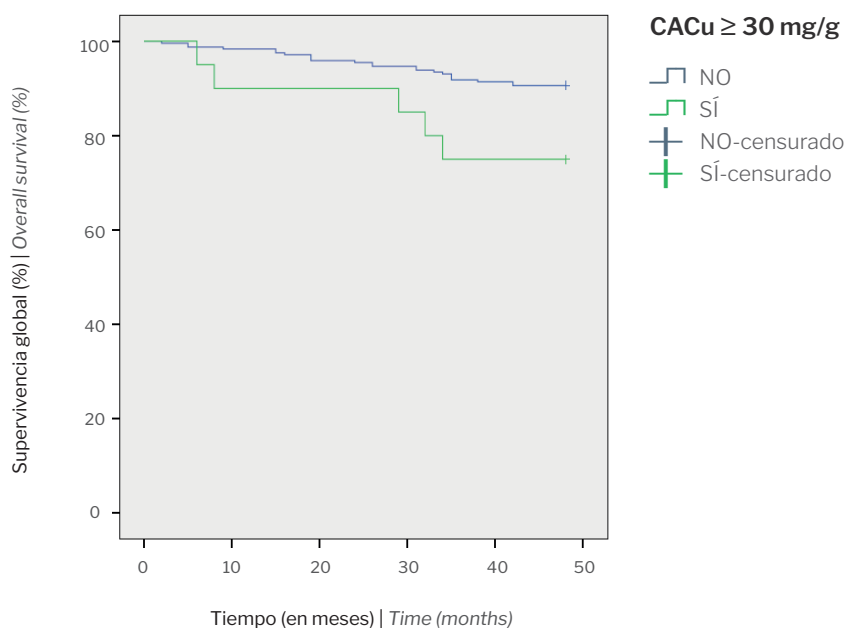
A. (Figura 10)



B. (Figura 10)



C. (Figura 10)



◀ **Figura 10.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad de los pacientes según las características clínicas que obtuvieron significación estadística. El panel (A) representa el objetivo individualizado de HbA1c, el panel (B) representa la presencia de ERC, y el panel (C) representa el CACu mayor o igual a 30.

Abreviaturas: CACu: Cociente Albúmina–Creatinina Urinario, ERC: Enfermedad Renal Crónica; HbA1c: Hemoglobina glicada.

Además, el IMC también se relacionó inversamente con la mortalidad (HR 0,89, IC del 95% 0,80–0,99; P=0,047; **Tabla 18** y **Figura 10**).

Varios fármacos se encontraron relacionados de manera significativa con las tasas de mortalidad. La metformina, los inhibidores de DPP4, los inhibidores de SGLT2, las estatinas y los IECA se asociaron con un riesgo de mortalidad sustancialmente menor en la cohorte de nuestro estudio (HR 0,14, IC del 95% 0,08–0,26, HR 0,40, IC del 95% 0,17–0,89, HR 0,09, IC del 95% 0,01–0,68, HR 0,41, IC del 95% 0,21–0,78, y HR 0,37, IC del 95% 0,19–0,65, respectivamente; todos P<0,022; **Tabla 15** y **Figura 11**).

El análisis multivariante indicó que tanto la edad como el IMC tenían un HR de 1,169 (IC del 95% 1,060–1,289, P=0,002) y 0,807 (IC del 95% 0,657–0,989, P=0,039), respectivamente (**Tabla 19**).

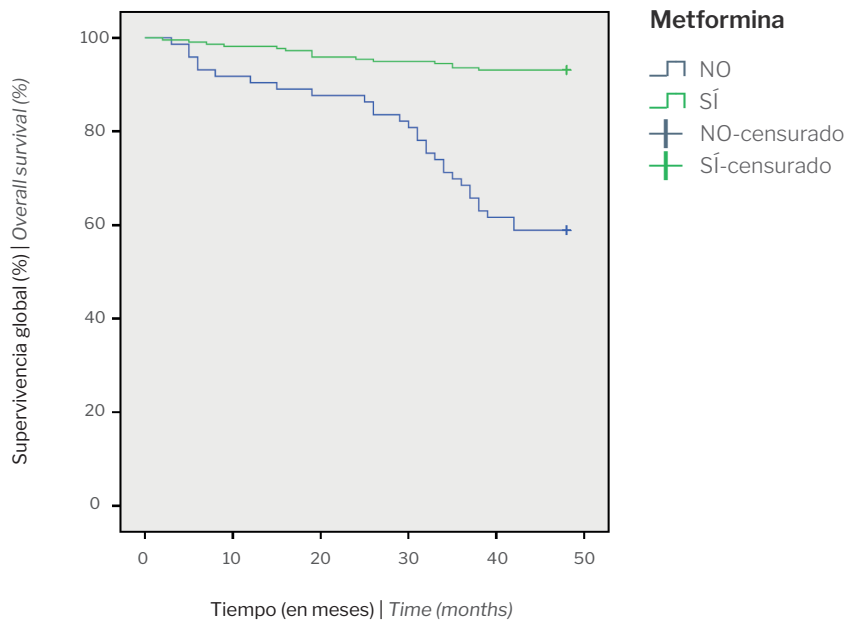
Tabla 19. Análisis multivariante de variables relacionadas con la mortalidad

Factor	HR (95% CI)	P-valor
Edad (años)	1,169 (1,060, 1,289)	0,002
IMC	0,807 (0,657, 0,989)	0,039
CACu	1,031 (0,998, 1,065)	0,065
Constante	0,000	0,069

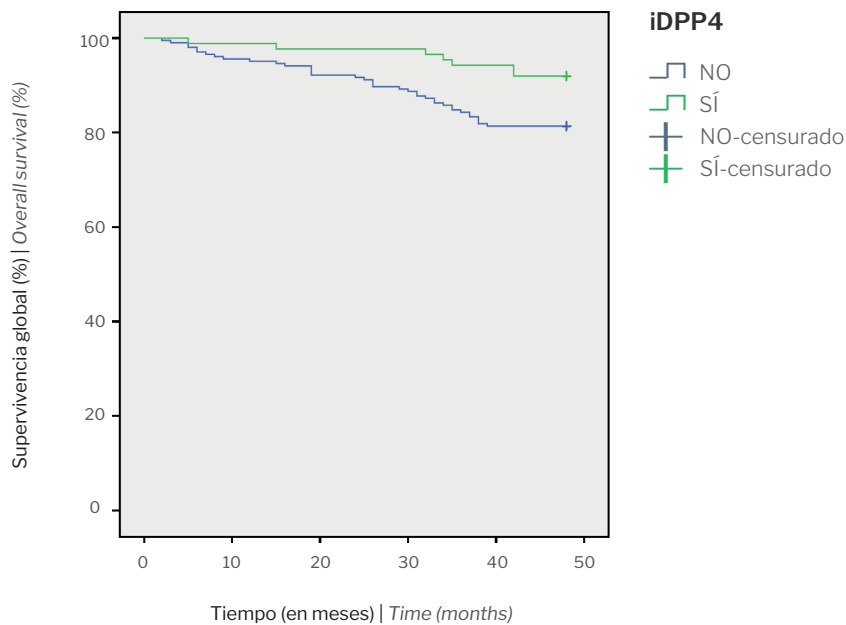
El HR se expresan con su intervalo de confianza del 95%.

Abreviaturas: CACu: Cociente Albúmina–Creatinina Urinario HR: Hazard Ratio; IMC: Índice de Masa Corporal.

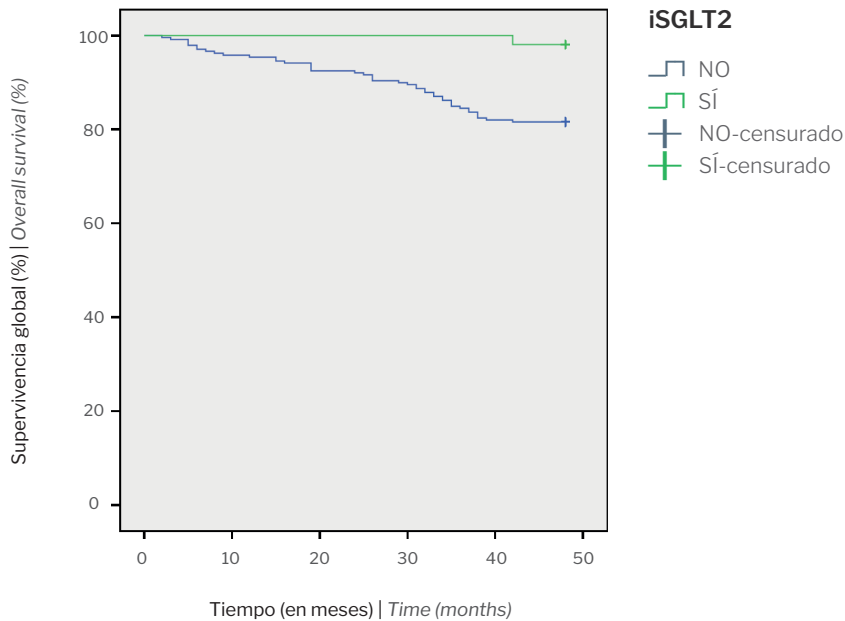
A. (Figura 11)



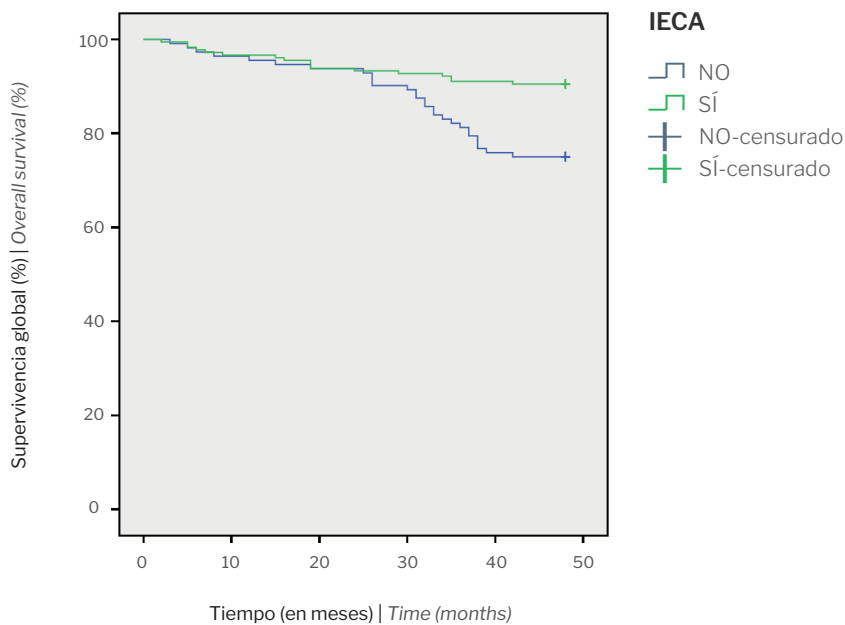
B. (Figura 11)



C. (Figura 11)



D. (Figura 11)



E. (Figura 11)

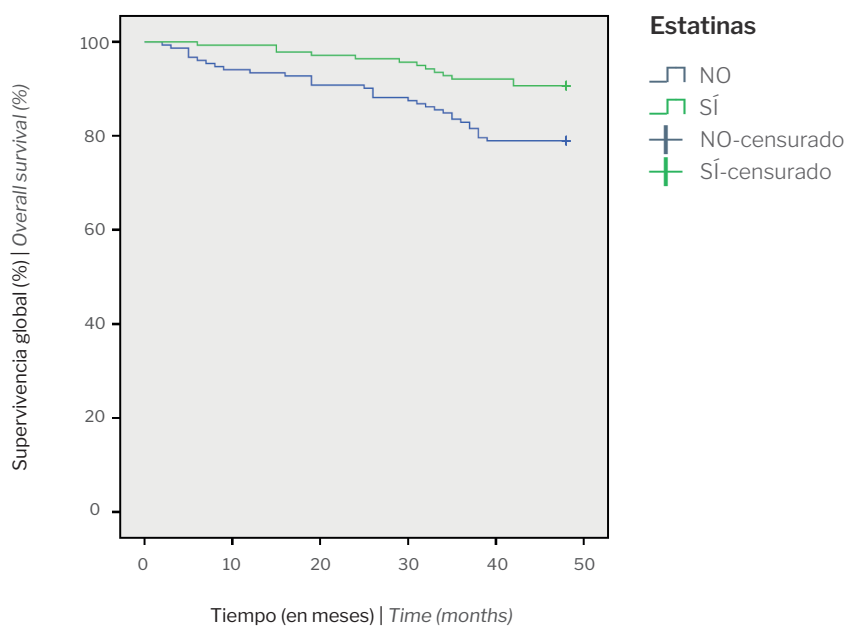


Figura 11. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad de los pacientes según los medicamentos estudiados que obtuvieron significación estadística. El panel (A) representa la metformina, el panel (B) representa los inhibidores de DPP4, el panel (C) representa los inhibidores de SGLT2, el panel (D) representa los IECA y el panel (E) representa las estatinas.

Abreviaturas: iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de Sodio-Glucosa Tipo 2.

DISCUSIÓN:

El presente estudio buscó encontrar las principales causas de mortalidad en individuos españoles con DM2 durante un período de cuatro años. La enfermedad cardiovascular y el cáncer fueron las principales causas de mortalidad en la cohorte de nuestro estudio. Además, se observó que niveles más altos de IMC y el uso de ciertos medicamentos:

metformina, iDPP4, iSGLT2, estatinas e IECAs como factores protectores contra la mortalidad entre los individuos españoles con DM2.

De acuerdo con los estudios más recientes, se ha detectado un cambio significativo en las principales causas de mortalidad entre pacientes con DM2. Actualmente, el cáncer ha emergido como la principal causa de muerte, superando a las enfermedades cardiovasculares, que históricamente ocupaban ese lugar [245]. Este cambio de tendencia se ha observado específicamente en investigaciones realizadas en Australia e Inglaterra. En estos países, las muertes atribuidas a ECV han disminuido, mientras que las muertes por cáncer han aumentado, representando ahora una mayor proporción de las causas de mortalidad en esta población [246,247]. El Registro Nacional de Diabetes de Suecia también predice un cambio de paradigma hacia el cáncer como la principal causa de muerte entre los pacientes con DM para 2030 [248], un punto que puede atribuirse a la mejora en la prevención de ECV junto con un aumento en la incidencia de cáncer, también potencialmente debido a una mayor supervivencia de los pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares [249]. Estas predicciones coinciden parcialmente con los resultados de nuestro estudio, en el que la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte (33,3%), seguida de cerca por el cáncer (31,1%). Por lo tanto, parece evidente la necesidad continuar centrándose en el control de la enfermedad cardiovascular e implementar estrategias personalizadas de cribado de cáncer para los pacientes con DM2.

Actualmente, la edad se identifica como un factor significativo que impacta la supervivencia en DM2, con un aumento del 16,9% en el riesgo de mortalidad por cada año, un hallazgo que lógicamente se alinea con fragilidad asociada con el envejecimiento [250]. Nuestro estudio reveló resultados paradójicos en relación con el IMC. Contrariamente a nuestra hipótesis inicial, descubrimos que un IMC más bajo está correlacionado con un mayor riesgo de mortalidad. Específicamente, observamos que cada unidad de reducción en el IMC

incrementaba el riesgo de mortalidad en un 19,3%. Estos resultados coinciden con el estudio de Edqvist et al. que mostró que los pacientes con DM2 y sobrepeso/obesidad a largo plazo exhibieron un menor exceso de mortalidad en comparación con los que no presentaban sobrepeso/obesidad [251], y muchos otros estudios han demostrado una “paradoja de la obesidad” en relación con la supervivencia en DM, como también es evidente en la enfermedad cardiovascular, especialmente la IC, donde la actividad física y la capacidad cardiorrespiratoria parecen ser un mejor predictor del pronóstico que el IMC [252,253]. Este fenómeno puede explicarse porque los individuos con DM2 y bajo peso podrían tener reservas metabólicas y masa muscular inadecuadas, aumentando la susceptibilidad a infecciones, recuperación más lenta de enfermedades y otros problemas de salud [254–256]. Además, un IMC más bajo puede ser indicativo de otras condiciones patológicas, como enfermedades crónicas, desnutrición o fragilidad, todas las cuales contribuyen a un mayor riesgo de mortalidad [257]. Se necesitan nuevos estudios que incluyan una evaluación más detallada de la composición corporal, los hábitos dietéticos, la actividad física y la capacidad cardiorrespiratoria para explorar las razones subyacentes de la asociación inversa entre el IMC y el riesgo de mortalidad en pacientes con DM2.

La presencia de ERC, albúmina urinaria y el control glucémico han surgido como predictores importantes de mortalidad en pacientes con DM2. Nuestros datos demuestran que aquellos pacientes con niveles extremadamente bajos y altos de HbA1c pueden estar asociados con un mayor riesgo de mortalidad, enfatizando la relación intrínseca entre el control de HbA1c y la mortalidad en pacientes con DM2, como se ha informado en estudios previos [258,259]. Observamos que la ERC y la presencia de albúmina urinaria son factores de riesgo para la mortalidad en la cohorte de nuestro estudio, resultados que están en consonancia con los mostrados en pacientes con DM2 de Estados Unidos y China [260,261].

Nuestros datos sugieren que ciertos medicamentos, incluidas las estatinas, los iSGLT2 y los IECA, deben considerarse como predictores de supervivencia, lo cual es coherente con estudios previos [262–265]. Los medicamentos mencionados han demostrado su eficacia en el control de factores de riesgo prevalentes, como LDL elevado y la PA, así como la IC, todos ellos relativamente frecuentes en individuos con DM2. En consecuencia, su integración como indicadores de supervivencia en DM se justifica por su impacto positivo en la salud cardiovascular y las tasas de mortalidad [266]. Es importante destacar que también mostramos que el uso de inhibidores de DPP4 se relacionó con tasas más bajas de mortalidad, un hallazgo que no ha sido ampliamente reportado por trabajos previos [267]. Según un estudio realizado por Yen et al. en China, los pacientes medicados con iDPP4 e insulina experimentaron una reducción de la mortalidad en comparación con aquellos que se basaban únicamente en la insulina [268]. La posible disminución de la mortalidad asociada con el uso de iDPP4 puede atribuirse a su capacidad para controlar eficazmente los niveles de glucosa en sangre mientras se minimiza el riesgo de hipoglucemia [268].

Aunque los resultados de nuestro estudio son ciertamente interesantes y novedosos, también tiene ciertas limitaciones que deben abordarse. En primer lugar, es esencial reconocer el tamaño de muestra relativamente pequeño, lo que puede haber restringido nuestra capacidad para detectar resultados estadísticamente significativos. Sería necesario la realización estudios a mayor escala para validar nuestros hallazgos y obtener conclusiones más sólidas. Además, la generalización de nuestros resultados puede ser limitada, como los IMC más bajos en Granada en comparación con otras partes del mundo, lo que enfatiza la necesidad de datos más completos para determinar con precisión las tendencias en diferentes regiones geográficas y etnias a nivel mundial.

En conclusión, nuestro estudio revela que la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de mortalidad

en una población española con DM2 durante un período de cuatro años. Por lo tanto, son necesarios estudios futuros para desarrollar estrategias de estilo de vida orientadas a prevenir los ECV y el cáncer en estos pacientes con DM2, con el objetivo de mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida.

Estudio 7: Diabetes tipo 2 en Andalucía: uso de recursos y coste económico

INTRODUCCIÓN

La DM es un trastorno metabólico con una elevada prevalencia, más de 537 millones de personas en el mundo la padecen [217]. La DM2 supone 95% de los casos, considerándose una epidemia a nivel mundial en continuo crecimiento debido al aumento del sobrepeso, la obesidad y la inactividad física, por una parte, y a la mayor longevidad de la población, por otra. Se prevé que la mortalidad relacionada con la DM se incrementará 50% en los próximos 10 años y que en 2030 se convertirá en la séptima causa de muerte [269]. Además de su alta prevalencia, se relaciona con numerosas complicaciones que repercuten de forma directa en el uso de recursos sanitarios y, evidentemente, en su coste [270, 271].

En Europa, la prevalencia media es de 9,2%, siendo España el segundo país, tras Turquía, con 14,8% de la población entre 20–79 años que padece DM2, es decir, unos 5,1 millones de personas [217]. Andalucía es una de las Comunidades con más alta prevalencia (15,3%), lo que supone que hay más de un millón de personas con DM2 [272].

Para determinar el impacto económico que genera la DM podemos considerar tres tipos de costes: *Costes directos sanitarios*, financiados por el Sistema Nacional de Salud (medicación, visitas sanitarias, pruebas y hospitalizaciones). *Costes directos no sanitarios* (cuidados personales formales e informales, servicios

Tabla 20. Estudios de coste en diabetes ordenados cronológicamente

Autor	Año	Ámbito	Tipo diabetes
Norlund [275]	2001	Sur de Suecia	1 y 2
Mata [118]	2002	España	2
López-Bastida [276]	2002	Canarias	1 y 2
Jönsson	2002	Europa (8 países)	2
Dawson	2002	Canadá	1 y 2
ADA	2003	USA	1 y 2
Ricordeau [277]	2003	FRANCIA	1 y 2
Garattini [278]	2004	Italia	2
Schmitt-Koopman	2004	Suiza	2
Oliva [279]	2004	España	1 y 2
Morsanutto [280]	2006	Portogruaro(IT)	2
Ballesta [281]	2006	Cádiz	2
Köster [282]	2006	Hesse (Alemania)	1 y 2
Wiréhn	2008	Ostergötland (Suecia)	1 y 2
Trogdon [283]	2008	USA	1 y 2
ADA	2008	USA	1 y 2
Dall	2010	USA	2
Giorda [284]	2011	Italia	2
Bruno [285]	2012	Turin (IT)	2
Mata [154]	2013	Cataluña	2
Crespo [286]	2013	España	1 y 2
López-Bastida [287]	2013	España	2
ADA	2013	USA	1 y 2
Zhuo [288]	2014	USA	1 y 2
Sitting	2014	Alemania	2

Modificado de: Hidalgo et al. [274].

Abreviaturas: ADA: American Diabetes Association, IT: Italia, USA: United States of America.

Coste en € 2014	Costes incluidos		
	Directos Sanitarios	No Sanitarios	Pérdidas laborales
6.887	Sí	Sí	Sí
1.907	Sí	No	No
1.108	Sí	No	Sí
4.039	Sí	No	No
3.708	Sí	No	Sí
12.312	Sí	Sí	Sí
5.389	Sí	Sí	No
873	Sí	No	No
3.309	Sí	No	No
1.869	Sí	No	No
2.419	Sí	No	No
6.268	Sí	No	Sí
13.584	Sí	Sí	Sí
5.010	Sí	No	No
9.683	Sí	No	No
9.540	Sí	sí	sí
7.862	Sí	No	sí
4.260	Sí	No	No
4.295	Sí	No	No
3.688	Sí	No	sí
1.798	Sí	No	No
2.617	Sí	No	sí
10.349	Sí	sí	sí
10.519	Sí	No	No
2.731	Sí	No	No

sociales, transporte al centro sanitario o adaptación de las infraestructuras, entre otros), y *Costes indirectos* (causados por las pérdidas de productividad laboral a causa de mortalidad prematura o morbilidad, y los derivados de las pérdidas de tiempo de ocio) [273]. Los estudios, tanto nacionales como internacionales, que cuantifican el importe económico que supone la DM muestran resultados muy dispares dependiendo de qué costes consideren en su análisis (**Tabla 20**) [274].

A nivel internacional [277, 278, 280, 282–284, 288], los resultados van desde 873€ [278] hasta 13.584€ [282], mientras que en España [118, 276, 279, 281, 286] oscilan entre 1.108€ y 6.628€ por paciente y año (costes balanceados a euros corrientes del año 2014) [118, 276, 279, 281, 286].

Esta elevada variabilidad en los resultados podría atribuirse: a diferencias metodológicas en los diferentes estudios, a diferencias propias de cada país, a un menor coste de los recursos utilizados o una menor utilización de estos, a la infraestimación de la prevalencia de la DM o a la infravaloración de los propios costes [286].

Al tener Andalucía una de las más altas prevalencias de DM2 en España consideramos que el coste total puede ser muy elevado, y, no hemos encontrado trabajos recientes en este sentido referidos a la población andaluza [281].

En consecuencia, surge la necesidad de actualizar la estimación de los costes de la DM2 en nuestra Comunidad, teniendo en cuenta las aportaciones de los trabajos publicados y sumando nuevos enfoques que puedan ayudar a aproximar la magnitud real del coste de esta patología.

El objetivo del presente estudio fue definir el perfil del paciente con DM2 en Andalucía, analizar el uso de recursos sanitarios tanto en AP como a nivel hospitalario y traducir esos recursos en coste económico por paciente y año.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico, transversal y descriptivo. Participaron un total de 385 personas diagnosticadas de DM2, seleccionadas de forma aleatoria, 64 Centros de Salud y 120 médicos de AP, repartidos por las ocho provincias andaluzas, de forma proporcional a la población de cada provincia. Si consideramos que Andalucía tiene una población mayor de 18 años de 6.793.44223 y una prevalencia de DM2 estimada del 15,3%⁵, se calcula que la muestra estudiada tiene un IC 95% y un error de 5%.

Los pacientes incluidos debían de cumplir sólo dos requisitos: haber sido diagnosticados de DM2 y tener datos en la historia informatizada de al menos todo el año 2022.

El trabajo de campo se realizó entre los meses de enero y marzo de 2023, recogiendo los siguientes datos referidos al año 2022: edad, sexo, número de asistencias a consultas de AP, a enfermería, a urgencias y a especialidades hospitalarias; otras enfermedades crónicas; consumo de fármacos en general y antidiabéticos en particular, tiras de glucemia, análisis y pruebas de imagen realizadas y días de ingreso hospitalario.

Para estimar los gastos directos generados calculamos el coste de los fármacos y el coste de los servicios sanitarios consumidos. Para valorar los fármacos utilizamos el precio que aparece en la aplicación informática **Diraya** a las dosis prescritas, y para los servicios sanitarios extrajimos los datos de la Orden de 14 de octubre de 2005 donde se fijaron los precios públicos de los servicios sanitarios prestados en el Servicio Andaluz de Salud²⁴.

Métodos estadísticos: Las variables cuantitativas fueron expresadas con su media, desviación estándar (DE) y/o rango (mínimo-máximo), las cualitativas según tamaño de la n y la distribución de frecuencias. Para comparar variables cuantitativas independientes se realizó la

prueba de la t de Student. En la comparación de variables cualitativas independientes se utilizó la prueba de χ^2 , excepto cuando más de 20% de las frecuencias esperadas eran de cinco o menores en cuyo caso se utilizó la prueba exacta de Fisher. Utilizamos el paquete estadístico R (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria), en concreto Rcmdr 4.0,3. Para todos los contrastes de hipótesis se fijó un riesgo (α) de 0,05.

En el presente trabajo se han seguido todas las normas éticas inherentes a la publicación de artículos científicos y hemos contado con el consentimiento informado de los participantes. Asimismo, el protocolo del estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Distrito Sanitario Granada Metropolitano y no ha recibido ningún tipo de financiación.

RESULTADOS

La edad media de los sujetos incluidos en el estudio fue de $70,72 \pm 12,44$ años, siendo 53,51% hombres.

Todos los datos obtenidos se resumen en la **Tabla 21**, diferenciando entre resultados sobre uso de recursos y resultados sobre los costes económicos.

Resultados sobre uso de recursos

El número medio de contactos con el sistema sanitario por persona con DM2, durante 2022 (**Figura 12**) fue de 19,55, siendo 79,44% de los mismos con AP (42,77% con el médico y 36,67% con la consulta de enfermería; el coeficiente de variación de estas visitas fue de 0,56 vs. 1,67, respectivamente). La atención en consultas hospitalarias supuso 11,81%, y la asistencia a los servicios de urgencias 4,75% del total.

Tabla 21. Resumen de resultados

<i>n</i> = 385		
<i>Edad</i>	70,72 ± 12,44	
<i>Hombres</i>	206	53,51%
<i>Mujeres</i>	179	46,49%
<i>Contactos asistenciales en 2022</i>	19,55 ±	100%
Médico de Atención Primaria	8,36 ± 4,69	42,77%
Enfermería	7,17 ± 12,00	36,67%
Especialistas hospitalarios	2,31 ± 2,38	11,81%
Urgencias	1,71 ± 2,89	4,75%
<i>Días de ingreso hospitalario</i>	2,26 ± 6,46	
<i>Pruebas complementarias</i>	5,66 ± 8,93	100%
Analíticas	3,79 ± 5,45	66,96%
Pruebas de imagen	2,17 ± 3,47	38,34%
Fármacos consumidos	9,20 ± 3,94	100%
Para la diabetes	1,76 ± 0,90	19,18%
Otros	7,43 ± 3,81	81,92%
<i>Coste de farmacia</i>	1.702,87 ± 1.353,53	100%
Para diabetes	727,99 ± 845,36	42,75%
Otros	974,85 ± 756,81	57,25%
<i>Coste por asistencia</i>	1.031,89 ± 421,77	100%
Médico de Atención Primaria	449,35 ± 238,16	43,55%
Enfermería	177,02 ± 215,69	17,15%
Especialistas hospitalarios	262,48 ± 259,01	25,44%
Urgencias	143,04 ± 201,87	13,86%
<i>Coste por pruebas complementarias:</i>	153,76 ± 82	100%
Analíticas	113,70 ± 67,35	73,95%
Pruebas de imagen	40,06 ± 23,71	26,05%
<i>Coste por ingresos hospitalarios</i>	2.228,36 ± 2.126,15	
<i>Coste de tiras reactivas</i>	54,17 ± 83,23	
<i>Coste sanitario total</i>	5.171,05 ± 3.973,89	

Los costes están expresados en €.

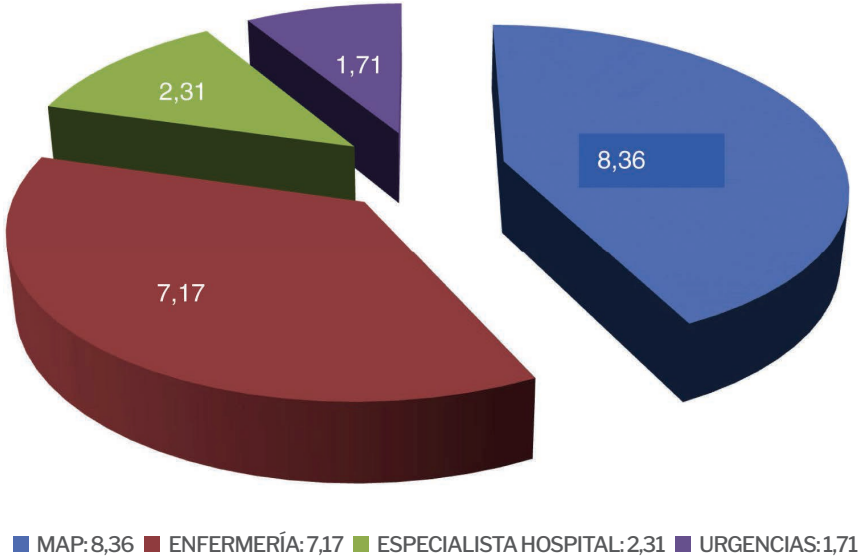


Figura 12. Contactos asistenciales del paciente con DM2.
Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; MAP: Médico de Atención Primaria.

Cada paciente estuvo ingresado en el hospital por diferentes motivos una media de 2,26 días. En todo el tiempo de estudio se realizaron un total de 3,79 analíticas y 2,17 pruebas de imagen a cada uno.

En cuanto al tratamiento farmacológico, cada uno de ellos consumía 9,20 fármacos diferentes, de los cuales 1,76 (19,18%) era para su DM.

Resultados sobre costes económicos

El gasto sanitario medio por paciente estudiado durante 2022 (Figura 13) fue de 5.171,05 €, incluyendo los gastos dependientes de los fármacos consumidos (33,99%), de la asistencia sanitaria recibida (63,04%) y de las pruebas complementarias realizadas (2,97%).

Dentro del gasto de farmacia, los fármacos utilizados para la DM2 representaron 42,75% del total, a pesar de suponer sólo una quinta parte de todos los medicamentos consumidos (1,76: 7,43).

Los ingresos hospitalarios, incluidos anteriormente dentro del gasto asistencial, representaron la mayor partida del gasto generado: 2.228,36 €, suponiendo 43,09% del total.

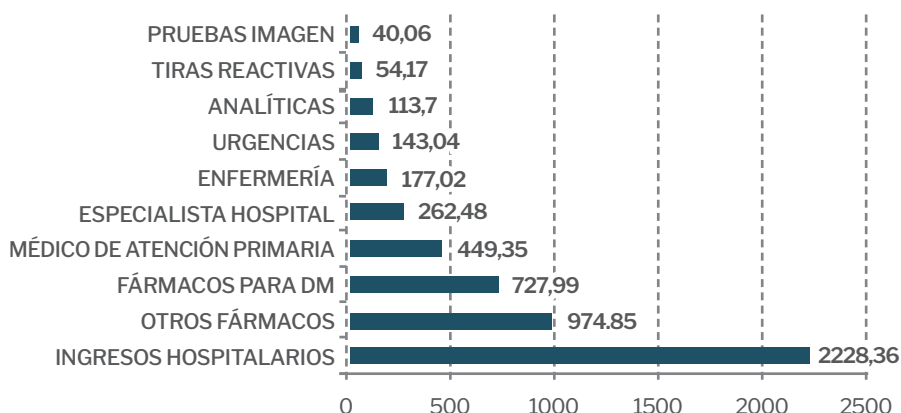


Figura 13. Gastos sanitarios directos del paciente con DM2 expresado en €.

Abreviatura: DM: Diabetes Mellitus.

DISCUSIÓN

El consumo de recursos sanitarios y el coste que supone cualquier enfermedad siempre es motivo de interés. Los estudios que intentan cuantificar el coste de una enfermedad, como es el caso que nos ocupa, tienen una clara utilidad, ya que nos permiten conocer el impacto que esa enfermedad genera en la colectividad. Nos ayudan a ver cómo se distribuye el gasto y en qué áreas y, además, permiten evaluar la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas.

La DM2 ha llegado a ser una de las alteraciones con mayor impacto socioeconómico, fundamentalmente por su elevada prevalencia (15,3% en Andalucía) [272], por la morbilidad que presenta y por la aparición de «nuevos» y más caros tratamientos.

Este trabajo constituye un intento de cuantificar de forma directa el consumo de recursos por parte de las personas que tienen DM2 en Andalucía y el gasto que generan. La base fundamental de la información recogida ha sido la historia clínica del paciente y, hemos analizado los datos de todo el año 2022, evitando así posibles sesgos debidos a la influencia de la estacionalidad en el consumo de recursos relacionados con la DM2. Otros trabajos semejantes consideran periodos inferiores, por ejemplo, seis meses, y los resultados los multiplican por dos [118].

Hemos realizado el trabajo íntegramente en AP ya que, además de ser la puerta de entrada al sistema sanitario, consideramos que es el ámbito más adecuado para realizar el seguimiento global de la DM2; y, además suele disponer de registros informatizados de los pacientes crónicos, como es el caso que nos ocupa. No obstante, realizar la captación de los pacientes en AP puede limitar e incluso infravalorar los resultados obtenidos, sobre todo, si los comparamos con los de los trabajos donde la muestra procede mayoritariamente del ámbito hospitalario [289], ya que las complicaciones que presentan estos pacientes suelen ser mayores y más graves [290,291].

Al comparar nuestros resultados, es posible que estemos infravalorando el gasto total obtenido, no sólo por tratarse de pacientes seleccionados en AP, sino también por el método empleado, ya que a la hora de cuantificar los resultados, optamos por tener en cuenta sólo los costes directos de la DM2, lo que nos ha planteado el debate de si los estudios de evaluación económica deben o no de cuantificar el resto de costes indirectos debido a la complicación que supone determinarlos y calcularlos de forma adecuada. Lógicamente, no cuantificar gastos indirectos supone no presentar datos totalmente completos de los costes que genera una enfermedad como la DM2. En este sentido, hay gran variabilidad en los estudios publicados, (**Tabla 20**), ya que tenemos los que intentan cuantificar todos los costes indirectos [282], los que sólo cuantifican una parte, excluyendo los costes no sanitarios o

excluyendo los costes derivados de pérdidas laborales y aquellos, que como en nuestro caso, sólo cuantifican los costes sanitarios directos relacionados con la DM2 sin considerar los costes indirectos ni los intangibles... [118, 276, 278–280, 283–286, 288].

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que el gasto derivado de la atención sanitaria de los pacientes con DM2, durante el año 2022, fue de 5.374.773.856,85 € en Andalucía, donde aproximadamente hay 1.039.397 personas con DM2. Es decir, 5.171,05 € por paciente. Lo que supone 41,66% de todo el presupuesto del Servicio Andaluz de Salud, triplicando así el gasto sanitario medio por habitante en esta comunidad que se estableció en 1.524 € para el año estudiado [292]. Al comparar el gasto de cada provincia vemos que es muy semejante, no hallando ninguna diferencia entre ellas.

Como señalamos en la introducción, los datos publicados muestran un coste que oscila entre 873 y 13.584 € por paciente y año [278,282]. Sin embargo, si sólo tenemos en cuenta aquellos trabajos que únicamente cuantifican los gastos directos, y no incluyen a pacientes con DM1, como es nuestro caso, el resultado estaría entre 873 y 4.295 € [278,285]. Valor referido al año 2014; por tanto, considerando el paso de ocho años y la inflación acumulada en la zona euro en este periodo (17,05%) obtendríamos una cifra «actualizada» de 1.021 a 5.027 € [293]. En todo este complicado mundo de las cifras económicas hay que añadir otro factor a considerar, algo tan evidente como que los costes sanitarios pueden variar sustancialmente de unos países a otros. Pero, aun así, nuestros datos serían muy semejantes a los obtenidos en Italia por Bruno et al. en el año 2012 [285] (5.171 € vs. 5.027 €), aunque hay diferencias en el reparto de las partidas de gasto: nuestros pacientes tienen un mayor gasto en farmacia (33,99 vs. 25,6) y un menor gasto en hospitalizaciones (43,09 vs. 57,2). Esto podría reflejar que los fármacos que utilizamos actualmente, aunque mucho más caros, serían más eficaces con la DM2 y sus complicaciones y traducirían esta efectividad en mejorar la presencia

de posteriores complicaciones, disminuyendo así el número de ingresos hospitalarios.

Al analizar la distribución del gasto, observamos que la mayor parte ha sido el derivado de la asistencia (63,04%), y en este apartado, los ingresos hospitalarios han supuesto el 43,09% del total, a pesar de que el número de pacientes ingresados no ha llegado ni al 20% de la población estudiada. También hemos descrito la frecuencia y el coste de las visitas a diferente personal sanitario, observando que la mayor frecuencia de consulta ha sido en AP (15,53 de un total de 19,55 visitas/paciente/año). Este resultado evidencia claramente el hecho de que la DM2 es un proceso tratado mayoritariamente en este nivel asistencial y, aunque aparentemente la distribución de visitas atendidas por el personal médico es muy parecida a las realizadas por el de enfermería (8,36 vs. 7,17) hay un claro matiz diferenciador que podemos observar al analizar el coeficiente de variación entre ambas (0,56 vs. 1,69); lo que demuestra una gran variabilidad en el uso de la consulta de enfermería entre unos pacientes y otros (0–75), mientras que el uso de la consulta médica es más homogéneo (0–23). Analizando este dato, comprobamos un mayor uso de la consulta de enfermería por pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K que precisan de frecuentes visitas para control del Índice Internacional Normalizado (INR) y por aquellos que requieren numerosas curas durante largos periodos de tiempo.

Además de a la AP, nuestro paciente con DM2 acude a diferentes especialistas hospitalarios y a los servicios de urgencias (2,31 y 1,71 veces al año), lo que supone 5% y 2,7%, respectivamente del coste total.

Las pruebas complementarias no llegan a 3% del coste total relacionado con la DM2 (2,2% analíticas y 0,8% pruebas de imagen). Aunque en este apartado asumimos una infravaloración difícil de cuantificar, ya que, debido a la gran variabilidad de los parámetros analíticos solicitados, y a sus diferentes costes, acordamos utilizar un valor de coste medio aproximado.

Tras el gasto asistencial, la siguiente partida más cuantiosa (33,99%) sería la derivada del coste farmacológico; cada paciente estudiado consume una media de 9,2 fármacos, de los que 1,76 serían indicados para su DM. Generando un coste de 1.702,87 € al año. Sin embargo, el coste derivado del consumo de fármacos antidiabéticos supone 42,75% del coste farmacéutico y 14,1% del coste total. Lo que implica que dentro del gasto farmacéutico la mayor contribución no es debida al consumo de fármacos para tratar la DM, sino a otros fármacos relacionados con otras patologías o con las complicaciones propias de la DM [294], aunque, los fármacos para tratar la DM2 son más caros que el resto.

Por otro lado, los pacientes que más fármacos consumen no son los que más coste generan, por tanto, analizando la relación entre el consumo total de fármacos en la población estudiada, con el coste que ello supone, hemos observado que los pacientes que más número de fármacos consumen son las personas con DM de mayor edad y los diagnosticados de IC, cardiopatía isquémica y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; en cambio, el gasto más elevado se relacionó con la IC, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el consumo de anticoagulantes directos.

Si relacionamos el consumo de fármacos antidiabéticos con el gasto generado, comprobamos que los pacientes que más fármacos consumen para tratar la DM son los que tienen niveles más altos de HbA1c y una DM más evolucionada. Pero, los que más gasto generan son los que utilizan aGLP-1, presentan IC, utilizan iSGLT2 o insulina.

El consumo de tiras reactivas para control de la glucemia (184 por paciente y año: 0,5 al día) y su escasa repercusión en el coste total que hemos calculado (menos de 1%) es debido a que sólo uno de cada cinco pacientes de nuestra muestra las utilizaba; en cambio, este es un gasto bastante importante en aquellos estudios que incluyen la DM1 [277,286].

A lo largo de esta discusión hemos señalado algunas posibles limitaciones de nuestro trabajo que pueden influir en los resultados: la elección de pacientes en AP, el cálculo que hemos hecho de los costes de las pruebas complementarias y el no haber discriminado ni en las consultas, ni en los ingresos si el motivo que los originaba estaba directamente relacionado con la DM o no.

No queremos dejar pasar la posibilidad de analizar la frecuencia con la que estos pacientes acuden al médico de AP. Si consideramos un cupo medio de unos 1.500 pacientes por médico de AP, estamos asumiendo que, según la prevalencia de la DM2, al menos habrá unos 200 DM2 por cupo; si aceptamos que cada uno (según nuestros resultados) acude una media de 8,36 veces al año, ocuparían 1.672 consultas, que traducidas en tiempo de trabajo real supondrían más de 20% de la agenda de cada médico de AP. Sería interesante plantear más estudios en este sentido, para analizar si todas estas consultas realizadas precisan realmente de la actuación del médico de AP o si podría plantearse, sin perjuicio del paciente ni de la calidad asistencial, que las asumiesen otros profesionales, y evitar que aumente la sobrecarga que sufre el primer nivel asistencial.

En resumen, los datos señalados nos muestran que el paciente con DM2 seguido en las consultas de Andalucía durante 2022 tiene unos 70 años, consume 10 fármacos diferentes al día y trata su DM con doble terapia. Tiene unos 20 contactos anuales con los servicios sanitarios, de los cuales casi la mitad son con el médico de AP. Los costes directos que genera un paciente con DM2 ascienden a 5.171 € al año de los cuales la mayor parte es debida a asistencia sanitaria y hospitalizaciones, seguida del gasto farmacéutico.

Estos resultados pueden tener aplicabilidad directa a nivel de la propia consulta de AP, donde nos preocupamos por el gasto farmacéutico que, aunque grande, no es el gasto más elevado, y, en cambio, no consideramos el alto número de asistencias que demandan estos pacientes ($8,36 \pm 4,69$ al año), y que como ya hemos señalado,

merecería un estudio aparte. Por otra parte, a nivel de gestión del sistema sanitario, habría que valorar la elevada prevalencia de la DM2, y que sus complicaciones son las que generan un mayor impacto económico [286]. Posiblemente sea más eficiente que insistir en el gasto farmacéutico el implementar recursos y acciones preventivas en AP para mejorar el seguimiento de estos pacientes (promoción del autocuidado), optimizar los diferentes tratamientos (programas para pacientes polimedicados), fomentar una colaboración eficaz entre el equipo médico, de enfermería y el servicio de atención al ciudadano, disminuir complicaciones y evitar ingresos hospitalarios que al fin y al cabo son los que mayor coste económico generan. Pensamos que estudios como este refuerzan la necesidad de una mayor inversión en la educación y prevención de la DM2.

Estudio 8: Prescripción de antihipertensivos en personas con diabetes tipo 2 en Andalucía y recomendaciones SEH-LELHA 2022: evaluación del coste y uso

INTRODUCCIÓN

El control óptimo de la HTA en pacientes con DM2 es un objetivo clínico crucial en AP. La interacción entre DM2 y HTA incrementa significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales [295]. En este marco, las guías de práctica clínica, como la guía española Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la HTA (SEH-LELHA) 2022, ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia para la prescripción de antihipertensivos, y mejorar los resultados en personas con DM2 [296].

Recientes estudios subrayan la importancia de personalizar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con DM2, considerando factores individuales y comorbilidades [297]. Sin embargo, la adecuación de estas prácticas a las guías clínicas en contextos específicos, como España en general y en Andalucía en particular, aún es un área poco explorada.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar el estado de la prescripción de fármacos con efecto antihipertensivo en personas con DM2, en la comunidad de Andalucía, evaluando la conformidad de estas prescripciones con las directrices SEH-LELHA 2022, un año después de su publicación. En segundo lugar, planteamos estimar el coste directo de los fármacos antihipertensivos en Andalucía, analizando cada uno de los grupos farmacológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, transversal y descriptivo donde involucramos a 385 personas diagnosticadas de DM2. Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente de los cupos de 120 médicos de AP de 64 diferentes centros de salud distribuidos proporcionalmente por las 8 provincias andaluzas. Para seleccionar los centros de salud y los médicos participantes, se envió una carta de invitación a cada uno de los 216 Distritos Sanitarios de Andalucía para que la distribuyeran entre sus profesionales. Respondieron a la invitación 120 médicos a los que se les pidió que seleccionaran de forma aleatoria (mediante una tabla de números aleatorios para muestreo) a un número determinado de pacientes con DM2, según la población de referencia. La muestra representativa, calculada con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, refleja la población mayor de 18 años de Andalucía y una prevalencia estimada de DM2 del 15,3%.

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron: un diagnóstico de DM2 y registros completos en la historia clínica informatizada durante todo el año 2022. La recopilación de datos se llevó a cabo entre enero y marzo de 2023, centrándose en variables como edad, sexo y consumo de fármacos antihipertensivos durante 2022. Por otra parte, se identificaron los principios activos de los antihipertensivos más comúnmente utilizados y se calculó el coste promedio por paciente, según el precio de venta al público de su dosis media.

RESULTADOS

La edad media de los sujetos incluidos en el estudio fue de $70,72 \pm 12,44$ años, siendo el 53,51% hombres. De los 385 pacientes incluidos en el

estudio, al menos 273 (70,9%) tomaban un fármaco antihipertensivo. El consumo medio fue de $2,46 \pm 1,06$ antihipertensivos por persona.

Los grupos de antihipertensivos más prescritos fueron IECA/ARA-II 273 (70,9%; 40% y 30,9%, respectivamente), diuréticos 270 (70,1%), betabloqueantes 154 (40,0%), calcioantagonistas 77 (20,0%) y alfabloqueantes 70 (18,2%). El 40,29% de los pacientes hipertensos utilizaban al menos una combinación fija de 2 o 3 fármacos, de las que su mayoría (93,4%) incluía hidroclorotiazida como componente. Enalapril y losartán estaban presentes en estas combinaciones en el 45,45% y 25,45%, respectivamente.

Los principios activos más utilizados fueron hidroclorotiazida 150 (39,0%) para diuréticos, enalapril 121 (31,4%) para IECA, losartán 58 (15,1%) para ARA-II, y bisoprolol 107 (27,8%) para betabloqueantes. Doxazosina fue prescrita en 24 pacientes (6,2%) y la espironolactona en 8 (2,1%) (Tabla 22).

Tabla 22. Prevalencia de principios activos antihipertensivos por grupo farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

	<i>n</i>	%
IECA	154	40
Enalapril	121	31,4
Ramipril	26	6,7
Imidapril	4	1,0
Perindopril	3	0,8
ARA-II	119	30,9
Losartán	58	15,1
Valsartán	21	5,4
Olmesartán	14	3,6
Candesartán	12	3,1

Irbesartán	8	2,1
Eprosartán	6	1,6
Diuréticos	270	70,1
Tiazídicos	156	40,5
Hidroclorotiazida	150	39,0
Indapamida	6	1,6
De ASA	68	20,3
Furosemida	63	16,4
Torasemida	15	3,9
Ahorradores de potasio	36	9,3
Eplerenona	22	5,7
Espironolactona	8	2,1
Amiloride	6	1,5
Betabloqueantes	154	40
Bisoprolol	107	27,8
Carvedilol	16	4,1
Atenolol	14	3,6
Propranolol	12	3,1
Nebivolol	5	1,3
Calcioantagonistas	77	20
Amlodipino	56	14,5
Manidipino	15	3,9
Lercadipino	6	1,5
Alfabloqueantes	24	6,2
Doxazosina	24	6,2

n: número total de pacientes. El porcentaje representa la proporción de pacientes que reciben cada principio activo dentro del respectivo grupo farmacológico.

Abreviaturas: ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en este grupo de pacientes con DM2 e HTA fueron: dislipemia (68,13%), ERC (34,18%), IC (16,12%), fibrilación auricular (14,29%), accidente cerebrovascular (13,92%), patología prostática (12,10%) y enfermedad coronaria (10,26%) (Tabla 23).

Tabla 23. Características de la población estudiada.

Total de pacientes estudiados (n)	385 sujetos con DM2
Edad media (años)	70,72 ± 12,44
Mujeres	179 (46,49%)
Hombres	206 (53,51%)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	273 (70,90%)
PA sistólica media	129,6 ± 12,1
PA diastólica media	82,3 ± 10,2
Utiliza combinaciones fijas de anti-HTA	110 (40,29%)
Dislipemia	186 (68,13%)
ERC	93 (34,18%)
IC	44 (16,12%)
FA	39 (14,29%)
ACV	38 (13,92%)
Patología prostática	33 (12,10%)
Cardiopatía isquémica	28 (10,26%)

Abreviaturas: ACV: Accidente Cerebrovascular, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ERC: Enfermedad Renal Crónica, FA: Fibrilación Auricular, HTA: Hipertensión Arterial, IC: Insuficiencia Cardíaca, PA: Presión Arterial.

El gasto anual en fármacos antihipertensivos por paciente fue de 141,45 euros. Los tratados con IECA/ARA-II presentaron un costo anual promedio de 52,91 euros. En el caso de los diuréticos, el costo fue de 36,83 euros por paciente/año. Los betabloqueantes mostraron el menor costo anual por paciente, con un promedio de 11,34 euros. Finalmente, los calcioantagonistas y los alfabloqueantes supusieron un costo de 19,14 y 21,23 euros por paciente/año, respectivamente (Tabla 24) (Figura 14).

Tabla 24. Distribución y costo anual de los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos

Tipo de fármaco	Precio anual por paciente (€)	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
IECA/ARA-II	52,91	273	70,91
Diuréticos	36,83	270	70,13
Betabloqueantes	11,34	154	40,00
Calcioantagonistas	19,14	77	20,00
Alfabloqueantes	21,23	70	18,18

La tabla resume el uso y el coste de los fármacos antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Andalucía, detallando el tipo de fármaco, su coste anual por paciente, el número total y el porcentaje de pacientes tratados con cada medicamento.

Abreviaturas: ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina..

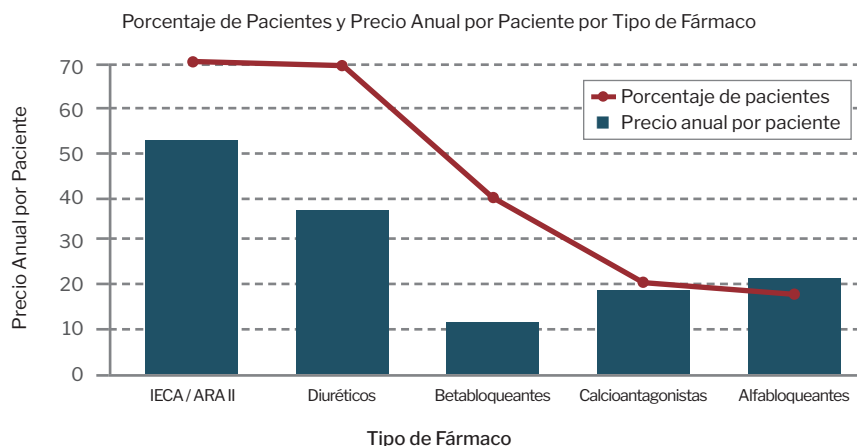


Figura 14: Análisis comparativo del costo anual y prevalencia de uso de antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los datos reflejan el costo anual en fármacos antihipertensivos por paciente en euros y el porcentaje de pacientes para cada tipo de fármaco antihipertensivo.

Abreviaturas: ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que hasta un 70,9% de los pacientes con DM2 está tratado con fármacos antihipertensivos. Proporción que está notablemente alineada con datos previos de prevalencia de HTA en pacientes con DM2 de AP de la provincia de Granada, donde se reporta una prevalencia del 71% [243]. Este paralelismo sugiere una adecuada consistencia en la prevalencia de la HTA en pacientes con DM2 a nivel regional.

Al comparar los datos de prescripción obtenidos con las recomendaciones de la guía SEH-LELHA [296], encontramos una elevada concordancia: los IECA y ARA-II, como primera línea de

tratamiento, fueron los más prescritos, seguidos, casi de forma paralela (70,9% y 70,1%), por los diuréticos, lo que coincide plenamente con las recomendaciones de esta guía de utilizar un tratamiento combinado, de inicio, en la mayoría de los pacientes. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina más prescritos fueron enalapril y losartán, a pesar de tener una vida media más corta que otros de este mismo grupo. Quizá, esta mayor prescripción se deba a que estos fármacos sean los más recomendados por la *Guía farmacoterapéutica de AP al día* de Andalucía [272].

Respecto al uso de diuréticos, la prevalencia de las tiazidas es notablemente superior, duplicando la de los diuréticos de asa que son los siguientes en frecuencia, lo cual también está en consonancia con la guía sobre el uso de diuréticos tiazídicos. Es importante destacar que la prescripción de hidroclorotiazida supera en más de 24 veces a la de indapamida. Aunque la guía **SEH-LELHA** 2022 no especifica una preferencia en este aspecto, la guía británica del *National Institute for Health and Care Excellence* sobre HTA de 2023 prioriza el uso de indapamida sobre otras tiazidas [298]. Esta tendencia hacia la hidroclorotiazida en nuestra práctica podría estar influida por la estrategia de prescribir un único comprimido, dado que una mayor variedad de principios activos se combina con hidroclorotiazida [299], en nuestro caso, el 93,64% de las combinaciones utilizadas contenían hidroclorotiazida.

Los betabloqueantes, prescritos en el 40% de los casos, no son el fármaco de elección inmediato. Este uso tan elevado en nuestra población puede justificarse por la presencia de comorbilidades comunes en los pacientes con DM2, tales como fibrilación auricular (14,29%), IC (16,12%) o cardiopatía isquémica (10,26%), que priorizan su selección en estos casos 8910, coincidiendo de forma casi exacta la suma de estas 3 comorbilidades (40,67%) con el porcentaje de betabloqueantes utilizado. Además, esta teoría se refuerza al observar que la prescripción de bisoprolol, empleado frecuentemente

en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, supera en número a la suma total de prescripciones de los otros betabloqueantes en el estudio [300]. En cambio, los calcioantagonistas, recomendados desde la primera línea de tratamiento, no son la opción más elegida entre los médicos prescriptores de nuestra área.

En casos de HTA resistente, donde se requiere un cuarto fármaco, la guía recomienda preferentemente el uso de espironolactona, con doxazosina como alternativa. Sin embargo, en nuestro trabajo, la prescripción de doxazosina fue aproximadamente 3 veces mayor que la de espironolactona. La divergencia en el patrón de prescripción observado respecto a las recomendaciones de la guía puede atribuirse a diversos factores. Entre ellos, la prescripción de doxazosina en casos de HTA no resistente, donde la guía no la indica específicamente, las contraindicaciones para el uso de espironolactona, o la existencia de patologías asociadas que justifiquen la elección preferente de doxazosina (patología prostática: 12,10%), entre otros.

El gasto farmacológico, en Andalucía, por paciente con DM2 es de 1.757,64 euros [301], y de este, el tratamiento antihipertensivo representa solo un 8% (141,45 euros), lo cual resalta su rentabilidad en términos de beneficio cardiovascular. Aunque los IECA/ARA-II y los diuréticos tienen un consumo similar, los diuréticos resultan un 30% más económicos en cómputo general, lo que está en consonancia con un estudio llevado a cabo en Croacia donde se observó que los diuréticos son la mejor opción costo-efectiva como primera línea de tratamiento [302]. Sorprendentemente, los betabloqueantes, siendo la tercera opción más prescrita, tienen un costo de casi la mitad que los alfabloqueantes, que además de ser el grupo menos prescrito, no están posicionados en la guía como opción en HTA no refractaria [296,303].

Aunque el grado de control de la PA no era objetivo de este trabajo, señalamos que el valor medio obtenido fue de $129,6 \pm 12,1$ mm de Hg para la PA sistólica y $82,3 \pm 10,2$ mm de Hg para la diastólica, teniendo $<140/90$ el 77,3% de los sujetos estudiados y $<130/80$ el 49,8%.

Como limitaciones del estudio, cabe destacar que no se evaluaron las dosis farmacológicas específicas empleadas, ni se consideró la adherencia terapéutica. Además, hay que tener en cuenta que los fármacos antihipertensivos analizados a menudo tienen otras indicaciones diferentes, como la fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, IC, hipertrofia benigna de próstata y cirrosis hepática, entre otros. Para futuros estudios, sería interesante investigar el impacto de la personalización del tratamiento antihipertensivo, basada en las comorbilidades y características individuales de los pacientes, sobre los resultados de salud y costes asociados.

Para concluir, bloqueadores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y betabloqueantes son los fármacos antihipertensivos más utilizados en los pacientes con DM2 de Andalucía; seguidos, bastante de lejos, por antagonistas del calcio y alfabloqueantes. El similar nivel de prescripción de diuréticos y bloqueadores del sistema renina-angiotensina nos hace pensar que su asociación es bastante frecuente en muchos pacientes, tal y como señalan las recomendaciones de 2022 de la **SEH-LELHA**, incluso desde el momento del diagnóstico de la HTA. De hecho, enalapril e hidroclorotiazida son los principios activos más prescritos. En resumen, se observa una buena adhesión de los prescriptores andaluces a las guías clínicas en los primeros niveles de tratamiento antihipertensivo, observando que existe una preferencia por los betabloqueantes frente a los calcioantagonistas, probablemente debido a las comorbilidades cardiológicas descritas con anterioridad.

El coste de los antihipertensivos es relativamente bajo (8% del total del gasto farmacológico de los pacientes con DM2 e HTA) en comparación con su potencial beneficio cardiovascular.

LIMITACIONES:

Los hallazgos presentados en esta Tesis Doctoral deben ser considerados con cautela debido a las siguientes limitaciones:

En primer lugar, el reducido tamaño muestral en varios de los estudios puede haber limitado nuestra capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas. La realización de estudios a mayor escala es necesaria para validar estos resultados y obtener conclusiones más sólidas.

Además, la generalización de los resultados puede estar restringida por diferencias regionales y características específicas de la población estudiada. Por ejemplo, factores como IMC más bajos en ciertas regiones podrían no ser representativos de otras áreas geográficas o grupos étnicos. Esto resalta la necesidad de contar con datos más amplios y diversos para determinar con precisión las tendencias a nivel global.

La naturaleza observacional de estos estudios impide establecer relaciones causales estrictas entre las variables analizadas. Asimismo, la realización de mediciones en solo dos puntos temporales y un intervalo de seguimiento limitado dificultan la interpretación de la influencia directa de los factores sobre los desenlaces estudiados.

Otra limitación significativa es la falta de registro completo en las historias clínicas, especialmente en cuanto a las lesiones de órganos diana, como la retinopatía y la neuropatía diabética. Esto podría conducir a una subestimación o sobreestimación de ciertos factores de riesgo cardiovascular, afectando la precisión de los hallazgos.

No se evaluaron las dosis farmacológicas específicas empleadas ni se consideró la adherencia terapéutica de los pacientes. Además, los

fármacos antihipertensivos analizados suelen tener otras indicaciones clínicas, lo que puede influir en los resultados y confundir las conclusiones. La falta de información sobre si los pacientes alcanzaron las dosis máximas de cada fármaco durante el seguimiento también limita la interpretación de la efectividad del tratamiento.

CONCLUSIONES:

1. CONCLUSIÓN GENERAL

Los hallazgos derivados de la presente tesis doctoral ponen en evidencia que, en pacientes con DM2 de la comunidad autónoma andaluza, el control glucémico y de la PA es adecuado. Sin embargo, los datos subrayan que el control lipídico en la actualidad es deficiente, un hecho que ha sido agravado durante la pandemia de COVID-19 especialmente en aquellos pacientes que ya presentaban un mal control glucémico. Además, se identificó que la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de mortalidad en esta población y el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular se identifican como las principales causas de eventos cardiovasculares mayores. Finalmente, desde una perspectiva económica, cabe destacar que el manejo de la DM2 en Andalucía supone un costo directo anual muy significativo, principalmente debido a la asistencia sanitaria y a las hospitalizaciones.

2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

Conclusión específica 1: El control de la PA de nuestros pacientes con DM es bueno, el de la glucemia es aceptable y el de los lípidos bastante deficiente. Esto conlleva que solo el 15,51% tenga un adecuado grado de control de todos estos parámetros de forma conjun-

ta. La aplicación de objetivos individualizados de HbA1c aumenta la proporción de pacientes con buen control glucémico en casi 13 puntos; sin embargo, todavía hay un amplio margen de mejora para controlar y prevenir las complicaciones de la DM2. El objetivo individualizado debe de ser promovido en la práctica clínica, ya que puede ayudar a cambiar la actitud de los médicos a la hora de seleccionar en qué pacientes hay que intensificar el tratamiento y en cuáles no.

Conclusión específica 2: Dos de cada cinco pacientes con DM2, sin adecuado control metabólico, mantuvieron el mismo tratamiento durante los 4 años del seguimiento realizado. Aquellos pacientes en los que se intensificó el tratamiento obtuvieron mejor grado de control que a los que no se les modificó. La IT fue más evidente en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con metformina, quizás por existir ciertas barreras y limitaciones para el profesional en el uso y prescripción de otros hipoglucemiantes. En cambio, la obesidad y haber sufrido un evento cardiovascular parecen presentar un efecto protector de IT, siendo los iSGLT2 y los aGLP-1 los fármacos más utilizados en la intensificación de los tratamientos. La IT aparenta ser menor en los profesionales con perfil docente (tutores de residentes). La consecución del objetivo de HbA1c fue mayor en los pacientes en tratamiento con iSGLT2 y aquellos pacientes con DM2 con un objetivo >8%. Estos resultados deberían hacernos reflexionar sobre la importancia y los mecanismos para combatir la IT.

Conclusión específica 3: Desde la publicación de la guía de lípidos Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Cardiología 2019 hemos observado un importante descenso en los niveles de LDL en nuestra cohorte de pacientes con DM2. Aun así, este descenso no ha sido suficiente, ya que solo uno de cada cinco pacientes cumple su objetivo individualizado de LDL. Los hombres, los menores de 65

años y los fumadores presentaron un mayor cumplimiento de objetivos que el resto de los pacientes. Solo un tercio de los pacientes que cumplían su objetivo al inicio del estudio continuaban controlados al final de este. La gran mayoría de nuestros pacientes con DM2 tienen un riesgo cardiovascular alto por lo que el objetivo de LDL más recomendado es inferior a 70 mg/dL.

Conclusión específica 4: Resulta preocupante que menos de la mitad de nuestros pacientes con DM2 hayan tenido, al menos, un control de HbA1c pasados 9 meses desde el inicio de la pandemia, lo que podría repercutir seriamente en su evolución posterior. Al igual que en otros países de nuestro entorno, la pandemia de COVID-19 ha influido negativamente en los controles glucémicos de los DM2. Entre los que empeoraron su control destacan aquellos que previamente ya estaban mal controlados, por lo que consideramos que este grupo ha sido el más vulnerable y podría presentar más consecuencias a largo plazo. Por tanto, parece lógico que deberíamos de priorizar, a la hora de retomar los controles glucémicos atrasados, a todos aquellos pacientes que antes de esta pandemia ya estaban con unos valores de HbA1c fuera de control. Es imprescindible comenzar a captarlos de forma proactiva, a la mayor brevedad posible, por lo que sería necesario dotar a la AP con los recursos adecuados para realizar dicha tarea.

Conclusión específica 5: El infarto de miocardio y la muerte cardiovascular son las principales causas de *MACE* en una población española con DM2 durante un período de cuatro años de seguimiento. La duración de la DM2 y la disminución de la tasa de FG estuvieron fuertemente asociadas con la presencia de *MACE*; cada año que, pasada desde el diagnóstico, aumenta el riesgo de experimentar un evento cardiovascular en un 15% y cada unidad que aumento el FG se reduce el riesgo en un 3,3%.

Conclusión específica 6: La enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de riesgo de mortalidad en la población estudiada durante los cuatro años de seguimiento. Por lo tanto, se garantizan estudios futuros para desarrollar estrategias de estilo de vida orientadas a prevenir la enfermedad cardiovascular y el cáncer en estos pacientes con DM2 para aumentar su esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusión específica 7: El paciente tipo con DM2 seguido en las consultas de Andalucía durante 2022 tiene unos 70 años, consume 10 fármacos diferentes al día y trata su DM con doble terapia. Tiene unos 20 contactos anuales con los servicios sanitarios, de los cuales casi la mitad son con el médico de AP. Los costes directos que genera este paciente ascienden a 5.171 € al año, de los cuales la mayor parte es debida a la asistencia sanitaria y a las hospitalizaciones, seguida del gasto farmacéutico.

Conclusión específica 8: Bloqueadores del sistema renina–angiotensina, diuréticos y betabloqueantes son los fármacos antihipertensivos más utilizados en los pacientes con DM2 de Andalucía; seguidos, bastante de lejos, por antagonistas del calcio y alfabloqueantes. El similar nivel de prescripción de diuréticos y bloqueadores del sistema renina–angiotensina nos hace pensar que su asociación es bastante frecuente en muchos pacientes, tal y como señalan las recomendaciones de 2022 de la SEH–LELHA, incluso desde el momento del diagnóstico de la HTA. De hecho, enalapril e hidroclorotiazida son los principios activos más prescritos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Es fundamental reevaluar el grado de control de los pacientes con DM2 tras implementar acciones formativas entre los profesionales sanitarios en la comunidad autónoma andaluza. Recopilar datos en momentos concretos proporciona una visión muy limitada, por lo que es recomendable realizar estudios observacionales a largo plazo para valorar la efectividad de las intervenciones educativas y ver como influyen los nuevos estilos de vida y los avances terapéuticos en el control de los pacientes con DM.

La falta de registro de los datos clínicos, como el peso de los pacientes, los controles de HbA1c y la dosificación de los fármacos, limita la capacidad de análisis y seguimiento de la intensificación del tratamiento. Es crucial mejorar los sistemas de seguimiento y asegurar la inclusión de todos los datos relevantes. Además, se debe considerar la intensificación del tratamiento mediante la adición o cambio de fármacos, el ajuste de dosis de insulina o la adición de insulina rápida en aquellos pacientes candidatos.

Es esencial seguir investigando las causas del incumplimiento de los objetivos terapéuticos, como la inercia y el propio incumplimiento terapéutico. Identificar y abordar estos factores permitirá diseñar estrategias efectivas para aumentar el porcentaje de pacientes que cumplan con los objetivos de tratamiento, reduciendo así el riesgo de complicaciones en general, y de eventos cardiovasculares en particular. Asimismo, se deben estudiar los determinantes que afectan el cumplimiento, como el sexo o la edad, para implementar medidas que mitiguen estos efectos.

Para comprender mejor la influencia de factores externos (e.g., pandemia COVID-19), es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y ampliar el área de salud estudiada para optimizar el control de la DM. Sin duda, esto permitiría obtener resultados más robustos y extrapolables a otras poblaciones. Además, extender el período de seguimiento proporcionaría una visión más completa de las tendencias y efectos a largo plazo.

La personalización e individualización del tratamiento basada en las comorbilidades y características propias de cada paciente, podría mejorar significativamente los resultados de salud y optimizar los costes asociados. Futuros estudios deben enfocarse en investigar el impacto de esta personalización, especialmente en el uso de antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes y otros fármacos relacionados con la DM. Además, se deben gestionar adecuadamente y considerar el precio de las pruebas complementarias que precisan estos pacientes para una evaluación más precisa y eficaz de los recursos utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization (WHO). Diabetes. World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (accessed July 30, 2024).
- [2] Basu, R. Insulin resistance & prediabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2018. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/prediabetes-insulin-resistance>. (accessed July 30, 2024).
- [3] Basu R. Risk factors for type 2 diabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2022. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/risk-factors-type-2-diabetes>. (accessed July 30, 2024).
- [4] Kahn MB, ChB SE. Standards of Care in Diabetes-2024. The journal of clinical and applied research and education. American Diabetes Association Diabetes Care 2024;1–322.
- [5] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol 2018;14:88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- [6] Namdeo MK, Verma S, Das Gupta R, Islam R, Nazneen S, Rawal LB. Depression and health-related quality of life of patients with type 2 diabetes attending tertiary level hospitals in Dhaka, Bangladesh. Glob Health Res Policy 2023;8:1–14. <https://doi.org/10.1186/S41256-023-00328-9/FIGURES/3>.
- [7] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10^a ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/> [accessed September 22, 2024].

- [8] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>.
- [9] EEspaña es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes de europa; 2021. <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/> (accessed July 30, 2024) .
- [10] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. 2019.
- [11] Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:442–8. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.09.029>.
- [12] Martínez-Brocca MA, Mayoral-Sánchez E, Irastorza-Aladaroso A, Lama-Herrera C, Martínez-Concepción E, Sanz-Amores R, et al. Plan Integral de Diabetes de Andalucía (Actualización 2016) 2016:104.
- [13] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151–99. <https://doi.org/10.2337/dci23-0036>.
- [14] Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13–27. <https://doi.org/10.2337/DC18-S002>.
- [15] Seguí Díaz M, Pérez Unanua MP, Peral Martínez I, López Serrano A, Aguirre Rodríguez JC. La diabetes tipo 3c. Abordaje desde el médico del primer nivel. *Medicina de Familia Med Fam (SEMERGEN)* 2023;49:102074. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2023.102074>.

- [16] Pérez F. epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *rev med clin conde* 2009;20:565–71.
- [17] Carrera Boada CA, Martínez-Moreno JM. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2: Más allá del dúo “resistencia insulina-déficit de secreción.” *Nutr Hosp* 2013;28:78–87. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup2.6568>.
- [18] Jerez CI, Medina YA, Ortiz AS, González SI, Aguirre MC. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *Nova*. 2022;20(3):39. <https://doi.org/10.22490/24629448.6184>
- [19] Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care* 2020;43:1636–49. <https://doi.org/10.2337/dci20-0023>.
- [20] Rutten GEHM, Van Vugt H, de Koning E. Person-centered diabetes care and patient activation in people with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001926>.
- [21] Nkhoma DE, Soko CJ, Bowrin P, Manga YB, Greenfield D, Househ M, et al. Digital interventions self-management education for type 1 and 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2021;210:106370. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106370>.
- [22] Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159–71. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1159>.

- [23] Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-213>.
- [24] Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99:926–43. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.003>.
- [25] Gershkowitz BD, Hillert CJ, Crotty BH. Digital Coaching Strategies to Facilitate Behavioral Change in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1513–20. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa850>.
- [26] Federación Española de Diabetes (FEDE). Pacto Nacional para el acceso equitativo a los Sistemas de Asa Cerrada. Federación Española de Diabetes; 2024. Disponible en: https://www.fedesp.es/bddocumentos/1/Pacto-Nacional-para-el-acceso-equitativo-a-los-Sistemas-de-Asa-Cerrada_def.pdf. (accessed March 3, 2025).
- [27] Forouhi NG. Embracing complexity: making sense of diet, nutrition, obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023;66:786–99. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05873-z>.
- [28] Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e472–87. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001031>.
- [29] Marincic PZ, Salazar M V, Hardin A, Scott S, Fan SX, Gaillard PR, et al. Diabetes Self-Management Education and Medical Nutrition Therapy: A Multisite Study Documenting the Efficacy of Registered Dietitian Nutritionist Interventions in the Management of Glycemic Control and Diabetic Dyslipidemia

- through Retrospective Chart Review. *J Acad Nutr Diet* 2019;119:449–63. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.06.303>.
- [30] Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:343–53. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.11.021>.
- [31] Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–79. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.022>.
- [32] Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42:731–54. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
- [33] Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26:557–62. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.557>.
- [34] Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, et al. Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1002095. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002095>.
- [35] Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight

- and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020;369:m696. <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>.
- [36] Bonekamp NE, van Damme I, Geleijnse JM, Winkels RM, Visseren FLJ, Morris PB, et al. Effect of dietary patterns on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;195:110207. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110207>.
- [37] Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P. . *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2021;68(4):277. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.009>.
- [38] Bazargan-Hejazi S, Arroyo JS, Hsia S, Brojeni NR, Pan D. A Racial Comparison of Differences between Self-Reported and Objectively Measured Physical Activity among US Adults with Diabetes. *Ethn Dis* 2017;27:403–10. <https://doi.org/10.18865/ed.27.4.403>.
- [39] Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:380–91. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.036>.
- [40] Riddell MC, Peters AL. Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:98–111. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00756-6>.
- [41] Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicki NE, Cohen ND, et al. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care* 2016;39:964–72. <https://doi.org/10.2337/dc15-2336>.
- [42] Darraj A. The Link Between Sleeping and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Cureus* 2023;15. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.48228>.

- [43] Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015;132:1795–804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>.
- [44] Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017;27:553–61. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.12.017>.
- [45] Smoking cessation: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services; 2020. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf> (accessed July 31, 2024).
- [46] Loretan CG, Cornelius ME, Jamal A, Cheng YJ, Homa DM. Cigarette Smoking Among US Adults With Selected Chronic Diseases Associated With Smoking, 2010–2019. *Prev Chronic Dis* 2022;19:E62. <https://doi.org/10.5888/pcd19.220086>.
- [47] US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:265–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25019>.
- [48] Reid RD, Malcolm J, Wooding E, Geertsma A, Aitken D, Arbeau D, et al. Prospective, Cluster-Randomized Trial to Implement the Ottawa Model for Smoking Cessation in Diabetes Education Programs in Ontario, Canada. *Diabetes Care* 2018;41:406–12. <https://doi.org/10.2337/DC17-1809>.
- [49] Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:958–67. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00316-2).

- [50] Kiernan E, Click ES, Melstrom P, Evans ME, Layer MR, Weissman DN, et al. A Brief Overview of the National Outbreak of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and the Primary Causes. *Chest* 2021;159:426–31. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.068>.
- [51] Akturk HK, Snell-Bergeon J, Kinney GL, Champakanath A, Monte A, Shah VN. Differentiating Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Ketosis Due to Cannabis Hyperemesis Syndrome in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022;45:481–3. <https://doi.org/10.2337/DC21-1730>.
- [52] McVoy M, Hardin H, Fulchiero E, Caforio K, Briggs F, Neudecker M, et al. Mental health comorbidity and youth onset type 2 diabetes: A systematic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2023;58:37–55. <https://doi.org/10.1177/00912174211067335>.
- [53] Radcliff TA, Côté MJ, Whittington MD, Daniels MJ, Bobroff LB, Janicke DM, et al. Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:1163–71. <https://doi.org/10.1016/J.JAND.2019.10.025>.
- [54] Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. *JAMA* 2014;312:691–2. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.8040>.
- [55] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753–86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
- [56] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes

- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221–8. <https://doi.org/10.1007/S00125-019-05039-W>.
- [57] Kongmalai T, Srinonprasert V, Anothaisintawee T, Kongmalai P, McKay G, Attia J, et al. New anti-diabetic agents for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1182037>
- [58] McCarty D, Olenik A, McCarty BP. Efficacy and Safety of Basal Insulin/GLP-1 Receptor Agonist Used in Combination for Type 2 Diabetes Management. *J Pharm Pract* 2019;32:671–8. <https://doi.org/10.1177/0897190018764984>.
- [59] Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, Corcos A, Orsini Federici M. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther* 2020;11:573–84. <https://doi.org/10.1007/S13300-019-00732-W>.
- [60] Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: indications and modalities. *Diabetes Metab* 2006;32:7–13. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70241-0](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70241-0).
- [61] Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S, Johansen T, Fulcher G. Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes. *J Diabetes* 2016;8:720–8. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12355>.
- [62] Martín Zurro A., Cano Pérez JF., Gené Badía Joan. Atención primaria : Problemas de salud en la consulta de medicina de familia, 2019.
- [63] MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes AJ, Thomas MC. Patterns of glycaemic control in Australian primary care (NEFRON 8).

- Intern Med J 2009;39:512–8. <https://doi.org/10.1111/J.1445-5994.2008.01821.X>.
- [64] Álvarez Cabrera JA, Chamorro LI, Ruschel LF. El test de **FINDRISK** como primera acción en atención primaria en salud para identificar el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Rev Virt Soc Parag Med Int* 2023;10:41–9. <https://doi.org/10.18004/RVSPMI/2312-3893/2023.10.01.41>.
- [65] Gómez C, Cáliz L, Casasayas M, Abuladze N, Zaroual W, Ocaña A. Consulta monográfica de Diabetes tipo 2 en un centro de Atención Primaria lidera por médico y enfermera del propio equipo. XXIX Congreso Nacional de Medicina General y de Familia y V Jornadas SEMG Andalucía Abstracts Publication 2023. <https://doi.org/10.48158/SEMG23-406>.
- [66] Mundet Tuduri X. Cribado y diagnóstico de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2023;14:24–9. <https://doi.org/10.52102/DIABET/PRACT.RENAL.ART5>.
- [67] Ribatallada AM, Martínez A, Expósito C, Chacón C, Arteaga I. Evaluación del riesgo de diabetes tipo 2 según la presencia de hígado graso no alcohólico y/o fibrosis hepática en atención primaria. XXIX Congreso Nacional de Medicina General y de Familia y V Jornadas SEMG Andalucía Abstracts Publication 2023. <https://doi.org/10.48158/SEMG23-589>.
- [68] Curbelo MEA, Estévez JLD, Rosa VR de la, Cruz DU de la, García GL, Rodríguez DL. Evolución del control en Atención Primaria de los pacientes con diabetes tipo 2 durante la pandemia por la COVID-19 (póster). *Rev Clin Med Fam*, 2023. <https://doi.org/10.55783/RCMF.16E1070>.
- [69] Valencia EJZ, Holguin GAL. El rol de la enfermería en el autocuidado de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Higía Salud*, 2022;6. <https://doi.org/10.37117/HIGIA.V6I1.691>.

- [70] Arriztegui Echenique A. Aplicación del proceso de atención de enfermería en Atención Primaria y análisis de los resultados en salud en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 2021. Tesis doctoral. UPNA. <https://doi.org/10.48035/TESIS/2454/40495>.
- [71] Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [72] Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
- [73] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0802743>.
- [74] 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. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0802987>.
- [75] 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. *N Engl J Med* 2009;360:129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0808431>.
- [76] Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307–16. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2009.193>.

- [77] Gubitosi-Klug RA, Lachin JM, Backlund JYC, Lorenzi GM, Brillon DJ, Orchard TJ. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The **DCCT/EDIC** Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016;39:686–93. <https://doi.org/10.2337/DC15-1990>.
- [78] Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020;43:1546–52. <https://doi.org/10.2337/DC19-2251>.
- [79] Whitehead L, Glass C, Coppel K. The effectiveness of goal setting on glycaemic control for people with type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2022;78:1212–27. <https://doi.org/10.1111/JAN.15084>.
- [80] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:403.e1–403.e70. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2019.10.031>.
- [81] Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAD192>.
- [82] Chait A, Eckel RH, Vrablik M, Zambon A. Lipid-lowering in diabetes: An update. *Atherosclerosis* 2024;394:117313. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2023.117313>.
- [83] Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544–56. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAD260>.

- [84] Cuevas M. A., Alonso K. R. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA. *Rev Med Clin Las Condes* 2016;27:152–9. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2016.04.004>.
- [85] Desafíos del control lipídico en diabetes - *Revista Diabetes*; 2022. <https://www.revistadiabetes.org/complicaciones/desafios-del-control-lipidico-en-diabetes/> (accessed July 31, 2024).
- [86] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024;1. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAE178>.
- [87] De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–84. <https://doi.org/10.2337/DCI17-0026>.
- [88] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–248. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2017.11.006>.
- [89] Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
- [90] Ishigami J, Charleston J, Miller ER, Matsushita K, Appel LJ, Brady TM. Effects of Cuff Size on the Accuracy of Blood

- Pressure Readings: The Cuff(SZ) Randomized Crossover Trial. *JAMA Intern Med* 2023;183:1061–8. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2023.3264>.
- [91] Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1511939>.
- [92] Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455–68. <https://doi.org/10.1097/HJH.0B013E32835CA8DD>.
- [93] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–15. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.18574>.
- [94] Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–810. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337>.
- [95] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I717>.
- [96] [96] Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Galan I, Verde E, et al. Prevalencia y características de los pacientes con hipertensión arterial resistente y enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2016;36(6):523-529. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.003>.
- [97] Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S.

- Diabetes Care 2007;30:1562–6. <https://doi.org/10.2337/DC06-2544>.
- [98] Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–13. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.25.3.608>.
- [99] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2013.11.004>.
- [100] Wiggins T, Guidozzi N, Welbourn R, Ahmed AR, Markar SR. Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003206>.
- [101] Rubino F, Batterham RL, Koch M, Mingrone G, le Roux CW, Farooqi IS, et al. Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:226–8. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00058-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00058-X).
- [102] Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab* 2022;34:11–20. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2021.12.012>.
- [103] Kushner RF, Batsis JA, Butsch WS, Davis N, Golden A, Halperin F, et al. Weight History in Clinical Practice: The State of the Science and Future Directions. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:9–17. <https://doi.org/10.1002/OBY.22642>.
- [104] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the

- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2017.04.025>.
- [105] Warren J, Smalley B, Barefoot N. Higher Motivation for Weight Loss in African American than Caucasian Rural Patients with Hypertension and/or Diabetes. *Ethn Dis* 2016;26:77–84. <https://doi.org/10.18865/ED.26.1.77>.
- [106] Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (**SURMOUNT 2**): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X).
- [107] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (**STEP 2**): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0).
- [108] Hernández-Teixidó C, López-Simarro F, Arranz Martínez E, Escobar Lavado FJ, Miravet Jiménez S. Vulnerabilidad y determinantes sociales en diabetes. *Med Fam (SEMERGEN)* 2023;49. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2023.102044>.
- [109] Mena Martín Paseo del Renacimiento FJ, Martín MF, Escudero MJ, Blanco SF, Casado BJ, Ares CJ, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y calidad de vida relacionada con la salud: resultados del Estudio Horteiga. *An Med Interna* 2006;23:357–60.
- [110] Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antoñanzas Villar F, Ragel Alcázar J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2

- en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria* 2003;31:493–9.
- [111] Benítez-Agudelo JC, Barceló-Martínez E, Gelves-Ospina M. Factores psicológicos implicados en el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *Anu Psicol / The UB Journal of Psychology* 2017;47:140-5. <https://doi.org/10.1016/J.ANPSIC.2018.01.004>.
- [112] Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care* 2018;41:963–70. <https://doi.org/10.2337/DC17-1962>.
- [113] Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2015;33:811. <https://doi.org/10.1007/S40273-015-0268-9>.
- [114] Global Increase in Diabetes Prevalence Imposes a Substantial Health and Economic Burden | Published by Journal of Health Economics and Outcomes Research ,2022. <https://jheor.org/post/1265-global-increase-in-diabetes-prevalence-imposes-a-substantial-health-and-economic-burden> (accessed August 1, 2024).
- [115] Gasto por diabetes en España: crece un 12% en cuatro años, 2023. <https://economiadelasalud.com/topics/difusion/fotografia-del-gasto-por-diabetes-en-espana-aumenta-cerca-de-un-12-en-cuatro-anos/> (accessed August 1, 2024).
- [116] El coste de la diabetes en España: 5.809 millones al año, 2021. <https://www.epe.es/es/sanidad/20211113/coste-economico-diabetes-espana-5-12842561> (accessed August 1, 2024).
- [117] Arrieta F, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Magaña A, Piñera M, Iglesias P, et al. Estimación del impacto económico y sanitario de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 en la Comunidad de Madrid. *Endocrinol Nutr* 2014;61:193–201. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2013.11.005>.

- [118] Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España: El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002;16:511–20.
- [119] Broos B, Charleer S, Bolsens N, Moyson C, Mathieu C, Gillard P, et al. Diabetes Knowledge and Metabolic Control in Type 1 Diabetes Starting With Continuous Glucose Monitoring: FUTURE-PEAK. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e3037–48. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab188>.
- [120] Addala A, Maahs DM, Scheinker D, Chertow S, Leverenz B, Prahallad P. Uninterrupted continuous glucose monitoring access is associated with a decrease in HbA1c in youth with type 1 diabetes and public insurance. *Pediatr Diabetes* 2020;21:1301–9. <https://doi.org/10.1111/PEDI.13082>.
- [121] Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:61–8. <https://doi.org/10.1002/DMRR.2557>.
- [122] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:379–87. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.19976>.
- [123] Grant RW, Huang ES, Wexler DJ, Laiteerapong N, Warton ME, Moffet HH, et al. Patients Who Self-Monitor Blood Glucose and Their Unused Testing Results. *Am J Manag Care* 2015;21:e119.
- [124] Choosing Wisely. Five things physicians and patients should question: avoid routine multiple daily self-glucose monitoring in adults with stable type 2 diabetes on agents that do not cause hypoglycemia. *Choosing Wisely*; 2013. Available from: <https://>

- www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/avoid-routine-multiple-daily-self-glucose-monitoring-in-adults-with-stable-type-2-diabetes-on-agents-that-do-not-cause-hypoglycemia/. (accessed August 1, 2024).
- [125] Salgado Pineda M, Franch Nadal J, Pallas Ellacuria M, Oriol Zerbe C, Grau Bartomeu J, Castellà García J. Estadísticas y causas de mortalidad en la diabetes tipo 2. *Aten Primaria* 2001;27:654–7. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(01\)78875-0](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(01)78875-0).
 - [126] Gómez Castaño JB, Leal Hernández M, Abellán Alemán J. Mortalidad en diabetes tipo 2: algo empieza a cambiar. *Aten Primaria* 2023;55:102531. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2022.102531>.
 - [127] Huamán Macha V, Herrera Pandal A, Runzer-Colmenares FM, Parodi JF, Huamán Macha V, Herrera Pandal A, et al. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. *Horiz. Med.* 2020;20:e1236. <https://doi.org/10.24265/HORIZMED.2020.V20N3.03>.
 - [128] Cabezas-Agrícola JM. Tendencias de la mortalidad por diabetes en España: por el buen camino. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:421–2. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2016.12.019>.
 - [129] OPS. La carga de la diabetes mellitus en la Region of the Americas, 2000-2019. Organización Panamericana de la Salud; 2021. <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedad-por-diabetes> (accessed August 1, 2024).
 - [130] Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>.
 - [131] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature

- review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology* 2018 17:1 2018;17:1–19. <https://doi.org/10.1186/S12933-018-0728-6>.
- [132] Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21. <https://doi.org/10.1186/S12933-022-01516-6>.
- [133] Yan T, Zhu S, Yin X, Xie C, Xue J, Zhu M, et al. Burden, Trends, and Inequalities of Heart Failure Globally, 1990 to 2019: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease 2019 Study. *J Am Heart Assoc* 2023;12:27852. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027852>
- [134] Sattar N, Presslie C, Rutter MK, McGuire DK. Cardiovascular and Kidney Risks in Individuals With Type 2 Diabetes: Contemporary Understanding With Greater Emphasis on Excess Adiposity. *Diabetes Care* 2024;47:531–43. <https://doi.org/10.2337/DCI23-0041>.
- [135] Karuranga, Rocha Fernandes H. Eighth edition 2017. 2017.
- [136] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 Executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91–120. <https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153>.
- [137] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch B, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00007>.
- [138] Aron D, Conlin PR, Hobbs C, Vigersky RA, Pogach L. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2011;155:340–1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-5->

201109060-00025/ASSET/0003-4819-155-5-201109060-00025.
FP.PNG_V03.

- [139] ¿Qué objetivo de HbA1c debemos establecer para los ancianos con diabetes mellitus tipo 2? AMF - SEMFYC, 2015. <https://amf-semfyc.com/es/web/articulo/que-objetivo-de-hemoglobina-glucosilada-hba1c-debemos-establecer-para-los-ancianos-con-diabetes-mellitus-tipo-2-dm2> (accessed August 2, 2024).
- [140] López-Simarro F, Moral I, Aguado-Jodar A, Cols-Sagarra C, Mancera-Romero J, Alonso-Fernández M, et al. Impacto de la inercia terapéutica y del grado de adherencia al tratamiento en los objetivos de control en personas con diabetes. *Med Fam (SEMERGEN)* 2018;44:579–85. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2017.10.002>.
- [141] Graciani A, Rodríguez-Artalejo F, Navarro-Vidal B, Banegas JR. Control de la glucemia de pacientes diabéticos en España mediante objetivos individualizados: un estudio de base poblacional. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:151–3. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2013.07.018>.
- [142] Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González-Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Rev Clin Esp* 2014;214:429–36. <https://doi.org/10.1016/J.RCE.2014.05.028>.
- [143] Modroño Freire MJ. Grado de control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. Presencia de complicaciones crónicas e impacto en su calidad de vida [tesis doctoral]. A Coruña: Universidad de A Coruña; 2014. Dirigida por: Pita Fernández S.
- [144] Miñambres Donaire I, Mediavilla JJ, Segura DG, Pérez Pérez A. Avances en Diabetología. *Av Diabetol* 2014;30:23.
- [145] Casagrande SS, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013;36:2271–9. <https://doi.org/10.2337/DC12-2258>.

- [146] Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2012;66:289–98. <https://doi.org/10.1111/J.1742-1241.2011.02872.X>.
- [147] Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774–9. <https://doi.org/10.2337/DC11-1679/-/DC1>.
- [148] Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)* 2012;138:505–11. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2011.06.026>.
- [149] Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-De-La-Cámara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract* 2007;61:909–15. <https://doi.org/10.1111/J.1742-1241.2007.01367.X>.
- [150] Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Böhler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:6–14. <https://doi.org/10.1055/S-2008-1073127>.
- [151] Goderis G, Borgermans L, Heyrman J, Broeke C Van Den, Grol R, Boland B, et al. Type 2 diabetes in primary care in belgium: need for structured shared care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:367–72. <https://doi.org/10.1055/S-0028-1103286>.

- [152] Torres IV, Donlo IC. Situación actual del control de la diabetes mellitus tipo 2 en España. Identificación de las principales barreras en la práctica clínica diaria. *Med Clin (Barc)* 2013;141:3–6. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(13\)70056-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(13)70056-3).
- [153] Maciejewski ML, Hammill BG, Bayliss EA, Ding L, Voils CI, Curtis LH, et al. Prescriber Continuity and Disease Control of Older Adults. *Med Care* 2017;55:405. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000658>.
- [154] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open* 2016;6:e012463. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-012463>.
- [155] Inzucchi S, Lupsa B. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus - Uptodate Free; 2024. <https://pro.uptodatefree.ir/Show/1760> (accessed August 2, 2024).
- [156] Malone JJ, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr Diabetes* 2019;20:5–9. <https://doi.org/10.1111/PEDI.12787>.
- [157] Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova M V., Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:427–37. <https://doi.org/10.1111/DOM.13088>.
- [158] Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther* 2018;35:1735–45. <https://doi.org/10.1007/S12325-018-0819-5>.
- [159] Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilaubí JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1495–502. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833089>.

- [160] Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411–7. <https://doi.org/10.2337/DC13-0331>.
- [161] Blonde L, Aschner P, Bailey C, Ji L, Leiter LA, Matthaëi S. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:172–83. <https://doi.org/10.1177/1479164116679775>.
- [162] Aguirre Rodríguez JC, Hidalgo Rodríguez A, Mené Llorente M, Martín Enguix D, de Cruz Benayas A, García Sánchez MT. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio “CONCARDIA.” *Med Gen Fam* 2018;7:140–5. <https://doi.org/10.24038/MGYF.2018.050>.
- [163] Koch L. Individualized HbA1c targets in elderly patients with T2DM. *Nature Reviews Endocrinology* 2013 9:8 2013;9:440–440. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.114>.
- [164] Pantalone KM, Wells BJ, Chagin KM, Ejzykowicz F, Yu C, Milinovich A, et al. Intensification of diabetes therapy and time until A1C goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system. *Diabetes Care* 2016;39:1527–34. <https://doi.org/10.2337/DC16-0227>.
- [165] Stone MA, Charpentier G, Doggen K, Kuss O, Lindblad U, Kellner C, et al. Quality of care of people with type 2 diabetes in eight European Countries: Findings from the guideline adherence to enhance care (GUIDANCE) study. *Diabetes Care* 2013;36:2628–38. <https://doi.org/10.2337/DC12-1759>.
- [166] De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: Data from the PANORAMA study.

- Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80:47–56. <https://doi.org/10.1111/CEN.12119>.
- [167] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0806470>.
- [168] Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44. <https://doi.org/10.2337/DC21-SREV>.
- [169] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M4573>.
- [170] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- [171] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the **EMPA-REG OUTCOME** Trial. *Circulation* 2019;139:1384–95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>.
- [172] Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium- glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730–5. <https://doi.org/10.2337/DC15-0355>.
- [173] González-Clemente JM, Piniés JA, Calle-Pascual A, Saavedra Á, Sánchez C, Bellido D, et al. Cardiovascular risk factor

- management is poorer in diabetic patients with undiagnosed peripheral arterial disease than in those with known coronary heart disease or cerebrovascular disease. Results of a nationwide study in tertiary diabetes centres. *Diabetic Medicine* 2008;25:427–34. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2008.02402.X>.
- [174] Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: A narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12. <https://doi.org/10.1186/S13098-020-00559-7>.
- [175] Kalscheuer H, Serfling G, Schmid S, Lehnert H. Diabetic emergencies: Hypoglycemia, ketoacidotic and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Internist* 2017;58:1020–8. <https://doi.org/10.1007/S00108-017-0317-X>.
- [176] Lang VB, Marković BB, Kranjčević K. Family physician clinical inertia in glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor* 2015;21:403–11. <https://doi.org/10.12659/MSM.892248>.
- [177] Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, Van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: Do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600–6. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.28.3.600>.
- [178] Gómez Gascón T. Acreditación y reacreditación de tutores de MFyC en España. *Aten Primaria* 2002;29:164–6. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(02\)70529-5](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)70529-5).
- [179] Aguirre Rodríguez JC. 116? How much should LDL-C be lowered in the «low risk» population? *Rev Esp Cardiol* 2020;73:690–1. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2020.03.006>.
- [180] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of

- individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).
- [181] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1410489>.
- [182] Arca M, Ansell D, Averna M, Fanelli F, Gorcyca K, Iorga ŞR, et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis* 2018;271:120–7. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2018.02.024>.
- [183] Masson W, Huerím M, Lobo LM, Masson G, Molinero G, Nemec M, et al. Impact of the 2019 european guidelines on diabetes in clinical practice: Real and simulated analyses of lipid goals. *J Cardiovasc Dev Dis* 2020;7. <https://doi.org/10.3390/JCDD7010006>.
- [184] Richard WN. LDL Cholesterol Lowering in Type 2 Diabetes: What Is the Optimum Approach?. *Clin Diabetes* 1 January 2008; 26 (1): 8–13. <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.1.8>.
- [185] Masson Mtsac W, Lobo M, Manente Mtsac D, Vitagliano L, Rostán M, Siniawski Mtsac D, et al. Respuesta a las estatinas en prevención cardiovascular: evaluación de los hiporrespondedores. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:34–41. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i1.2882>.
- [186] Man FY, Chen CXR, Lau YY, Chan K. Therapeutic inertia in the management of hyperlipidaemia in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study in the primary care setting. *Hong Kong Med J*. 2016;22:356–64. <https://doi.org/10.12809/HKMJ154667>.
- [187] Zullig LL, Egbonu-Davis L, Trasy A, Oshotse C, Goldstein KM, Bosworth HB. Countering clinical inertia in lipid management: Expert workshop summary. *Am Heart J* 2018;206:24–9. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2018.09.003>.

- [188] Grover A, Rehan HS, Gupta LK, Yadav M. Correlation of compliance to statin therapy with lipid profile and serum HMGCoA reductase levels in dyslipidemic patients. *Indian Heart J* 2017;69:6–10. <https://doi.org/10.1016/J.IHJ.2016.07.007>.
- [189] Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691–700. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2015.0289>.
- [190] Zhang P, Su Q, Ye X, Guan P, Chen C, Hang Y, et al. Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging Dis* 2020;11:1046–57. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1025>.
- [191] Srinivasa Rao C, Emmanuel Subash Y. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res* 2013;7:31–4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/5086.2663>.
- [192] Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, Messig M, Jukema JW, Ferrières J, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2. *Am Heart J* 2009;158:860–6. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2009.08.009>.
- [193] Pfetsch V, Sanin V, Koenig W. Lipidsenkende Therapie in Europa und den USA: Treat to Target oder Fire and Forget? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:857–62. <https://doi.org/10.1055/S-0042-106626>.
- [194] Blom DJ, Santos RD, Daclin V, Mercier F, Ruiz AJ, Danchin N. The challenge of multiple cardiovascular risk factor control outside Western Europe: Findings from the International Cholesterol management Practice Study. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1403–11. <https://doi.org/10.1177/2047487319871735>.
- [195] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.

- N Engl J Med 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001017>.
- [196] Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157–60. <https://doi.org/10.23750/ABM.V91I1.9397>.
- [197] Saez M, Tobias A, Varga D, Barceló MA. Effectiveness of the measures to flatten the epidemic curve of COVID-19. The case of Spain. *Sci Total Environ* 2020;727. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.138761>.
- [198] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [199] Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clin Res* 2020;14:211–2. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2020.03.002>.
- [200] González JS, Tanenbaum ML, Commissariat P V. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol* 2016;71:539–51. <https://doi.org/10.1037/A0040388>.
- [201] Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:990–6. <https://doi.org/10.1086/427690>.
- [202] Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009;9:737–46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8).
- [203] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–33. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2016.06.015>.

- [204] Coma E, Mora N, Méndez L, Benítez M, Hermosilla E, Fàbregas M, et al. Primary care in the time of COVID-19: Monitoring the effect of the pandemic and the lockdown measures on 34 quality of care indicators calculated for 288 primary care practices covering about 6 million people in Catalonia. *BMC Fam Pract* 2020;21. <https://doi.org/10.1186/S12875-020-01278-8>.
- [205] Tornese G, Ceconi V, Monasta L, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:462–7. <https://doi.org/10.1089/DIA.2020.0169>.
- [206] Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Therapy* 2020;11:1369–79. <https://doi.org/10.1007/S13300-020-00829-7>.
- [207] Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108348>.
- [208] Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, et al. The effect of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clin Res* 2020;14:1963–6. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2020.10.007>.
- [209] Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L, et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. *MedRxiv* 2020:2020.03.31.20048579. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20048579>.
- [210] Bienkowski R, Parcero AF, Yaeger T, Bienkowski RS. Frequency of Monitoring Hemoglobin A1C and Achieving Diabetes Control. *J Prim Care Community Health*. 2011;2(4):205–8. <https://doi.org/10.1177/2150131911403932>.

- [211] Wright A, Salazar A, Mirica M, Volk LA, Schiff GD. The Invisible Epidemic: Neglected Chronic Disease Management During COVID-19. *J Gen Intern Med* 2020;35:2816–7. <https://doi.org/10.1007/S11606-020-06025-4>.
- [212] Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Núñez MA, Dávalos A, et al. Covid-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2020;12:1–16. <https://doi.org/10.3390/NU12082327>.
- [213] Pla B, Arranz A, Knott C, Sampedro M, Jiménez S, Hernando I, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *J Endocr Soc* 2020;4:1–8. <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAA149>.
- [214] Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, Campi F, Coppelli A, Giannarelli R, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: The “lockdown effect.” *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108468>.
- [215] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X).
- [216] Agyemang C, van der Linden EL, Bennet L. Type 2 diabetes burden among migrants in Europe: unravelling the causal pathways. *Diabetologia* 2021;64:2665–75. <https://doi.org/10.1007/S00125-021-05586-1/FIGURES/4>.
- [217] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8^a ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017. Available at: <https://diabetesatlas.org/> [accessed September 22, 2024].

- [218] Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc* 2019;8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>
- [219] Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
- [220] Low Wang CC, Everett BM, Burman KD, Wilson PWF. Cardiovascular Safety Trials for All New Diabetes Mellitus Drugs? *Circulation* 2019;139:1741–3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038771>.
- [221] Maggioni A Pietro, Dondi L, Andreotti F, Ronconi G, Calabria S, Piccinni C, et al. Prevalence, prescriptions, outcomes and costs of type 2 diabetes patients with or without prior coronary artery disease or stroke: a longitudinal 5-year claims-data analysis of over 7 million inhabitants. *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12. <https://doi.org/10.1177/20406223211026390>.
- [222] González-Juanatey C, Anguita-Sánchez M, Barrios V, Núñez-Gil I, Gómez-Doblas JJ, García-Moll X, et al. Major Adverse Cardiovascular Events in Coronary Type 2 Diabetic Patients: Identification of Associated Factors Using Electronic Health Records and Natural Language Processing. *J Clin Med* 2022;11:6004. <https://doi.org/10.3390/JCM11206004/S1>.
- [223] Brown JM, Everett BM. Cardioprotective diabetes drugs: what cardiologists need to know. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2019;8:96. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000181>.
- [224] Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: **UKPDS** 66. *Diabetes Care* 2004;27:201–7. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.1.201>.

- [225] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- [226] Mateos de la Haba L, Ruiz Ortiz M, Ogayar Luque C, Romo Peñas E, Sánchez Fernández JJ. Very long-term incidence of major cardiovascular events in patients with diabetes and chronic coronary syndrome: Data from the **CICCOR** registry. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022;69:650–2. <https://doi.org/10.1016/J.ENDIEN.2021.09.003>.
- [227] González-Juanatey C, Anguita-Sánchez M, Barrios V, Núñez-Gil I, Gómez-Doblas JJ, García-Moll X, et al. Impact of Advanced Age on the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stable Coronary Artery Disease in a Real-World Setting in Spain. *J Clin Med* 2023, Vol. 12, Page 5218 2023;12:5218. <https://doi.org/10.3390/JCM12165218>.
- [228] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:17–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1504720>.
- [229] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1812389>.
- [230] Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato S Del, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: **SURPASS-CVOT** design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024;267:1–11. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2023.09.007>.

- [231] Noh M, Kwon H, Jung CH, Kwon SU, Kim MS, Lee WJ, et al. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16. <https://doi.org/10.1186/S12933-017-0556-0>.
- [232] Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2021;64:275–87. <https://doi.org/10.1007/S00125-020-05319-W>.
- [233] Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>.
- [234] Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, Schnecke V, Westman K, Lind M, et al. Impact of CKD Progression on Cardiovascular Disease Risk in a Contemporary UK Cohort of Individuals With Diabetes. *Kidney Int Rep* 2020;5:1651. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.07.029>.
- [235] Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Association between estimated glomerular filtration rate slope and cardiovascular disease among individuals with and without diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22. <https://doi.org/10.1186/S12933-023-02008-X>.
- [236] Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res* 2019;124:121–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
- [237] Bergenstal RM, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, Peters AL, Tarp JM, Buse JB. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events,

- Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE. *Diabetes Technol Ther* 2023;25:378–83. <https://doi.org/10.1089/DIA.2022.0447>.
- [238] Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, et al. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the **EMPA-REG OUTCOME** trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1085–93. <https://doi.org/10.1002/EJHF.2220>.
- [239] Tsujimoto T, Kajio H. Thiazide use and cardiovascular events in type 2 diabetic patients with well-controlled blood pressure. *Hypertension* 2019;74:1541–50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13886>
- [240] The top 10 causes of death, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed August 2, 2024).
- [241] Galaviz KI, Narayan KMV, Lobelo F, Weber MB. Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *Am J Lifestyle Med* 2018;12:4–20. <https://doi.org/10.1177/1559827615619159>.
- [242] Cuadros DE, Li J, Musuka G, Awad SF. Spatial epidemiology of diabetes: Methods and insights. <Http://WwwWjgnetCom/> 2021;12:1042–56. <https://doi.org/10.4239/WJD.V12.I7.1042>.
- [243] World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. World Health Organization; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (accessed March 2, 2025).
- [244] Diabetes Canada | Clinical Practice Guidelines; 2024. <https://guidelines.diabetes.ca/cpg> (accessed August 1, 2024).
- [245] Rahman I, Athar MT, Islam M. Type 2 Diabetes, Obesity, and Cancer Share Some Common and Critical Pathways. *Front Oncol* 2021;10:600824. <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.600824/BIBTEX>.

- [246] Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care* 2014;37:2579–86. <https://doi.org/10.2337/DC14-0096>.
- [247] Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, Vamos EP, Cross AJ, Ezzati M, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:165–73. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30431-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30431-9).
- [248] Björnsdóttir HH, Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Svensson AM, Sattar N, et al. A national observation study of cancer incidence and mortality risks in type 2 diabetes compared to the background population over time. *Scientific Reports* 2020 10:1 2020;10:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73668-y>.
- [249] Wang M, Sperrin M, Rutter MK, Renehan AG. Cancer is becoming the leading cause of death in diabetes. *The Lancet* 2023;401:1849. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00445-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00445-2).
- [250] Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and aging: From treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:440650. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00045/BIBTEX>.
- [251] Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, Björck L, Lind M, Svensson AM, et al. BMI and Mortality in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Comparison With Age and Sex Matched Control Subjects From the General Population. *Diabetes Care* 2018;41:485–93. <https://doi.org/10.2337/DC17-1309>.
- [252] Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani R V., Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2023;78:2–10. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00045>.

- [253] Alebna PL, Mehta A, Yehya A, daSilva-deAbreu A, Lavie CJ, Carbone S. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2024;82:34–42. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2024.01.003>.
- [254] Carnethon MR. Diabetes Mellitus in the Absence of Obesity. *Circulation* 2014;130:2131–2. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013534>.
- [255] Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Li W, Johnson J, et al. Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;130:2143–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009098>.
- [256] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Criscuolo L, Di Martino A, et al. Current Knowledge on the Pathophysiology of Lean/Normal-Weight Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2023, Vol. 24, Page 658 2022;24:658. <https://doi.org/10.3390/IJMS24010658>.
- [257] Kwon Y, Kim HJ, Park S, Park YG, Cho KH. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0168247. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0168247>.
- [258] Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al. Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the **ACCORD** Trial. *Diabetes Care* 2010;33:983–90. <https://doi.org/10.2337/DC09-1278>.
- [259] Choi IJ, Choo EH, Kim HJ, Lim S, Moon D, Lee KY, et al. J-curve relationship between long term glycemic control and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:1–11. <https://doi.org/10.1186/S12933-021-01428-X>

- [260] Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>.
- [261] Liao X, Shi K, Zhang Y, Huang X, Wang N, Zhang L, et al. Contribution of CKD to mortality in middle-aged and elderly people with diabetes: the China Health and Retirement Longitudinal Study: CKD was a chronic stressor for diabetics. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:1–8. <https://doi.org/10.1186/S13098-023-01083-0>.
- [262] Yu JM, Chen WM, Chen M, Shia BC, Wu SY. Effects of Statin Dose, Class, and Use Intensity on All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals* 2023;16:507. <https://doi.org/10.3390/PH16040507/S1>.
- [263] Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1052–6. <https://doi.org/10.1111/DOM.14286>.
- [264] Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:773–85. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2014.348>.
- [265] Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017;40:31–44. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2017.08.003>.
- [266] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1800256>.

- [267] Mannucci E, Nreu B, Monteregegi C, Ragghianti B, Gallo M, Giaccari A, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:2745–55. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.002>.
- [268] Yen FS, Chiang JH, Hwu CM, Yen YH, Lin BJ, Wei JCC, et al. All-cause mortality of insulin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in persons with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2019;19:1–7. <https://doi.org/10.1186/S12902-018-0330-7/FIGURES/2>.
- [269] Diabetes WHO, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed August 3, 2024).
- [270] González P, Faure E, Del Castillo A. Coste de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc)* 2006;127:776–84. <https://doi.org/10.1157/13095815>.
- [271] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/diabetes.pdf>.
- [272] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes Mellitus Tipo 2*. 2019
- [273] Federación Española de Diabetes - FEDE 2024 <https://www.fedesp.es/portal/portada/> (accessed August 3, 2024).
- [274] Ministerio de Economía y Competitividad. Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. 2022
- [275] Norlund A, Apelqvist J, Bitzén PO, Nyberg P, Scherstén B. Cost of illness of adult diabetes mellitus underestimated if comorbidity is not considered. *J Intern Med* 2001;250:57–65. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2796.2001.00852.X>.

- [276] López-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Health* 2013;9. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-17>.
- [277] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Schwartz D, Guilhot J, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: What trends between 1998 and 2000? *Diabetes Metab* 2003;29:497–504. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70063-0](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70063-0).
- [278] Garattini L, Chiaffarino F, Cornago D, Coscelli C, Parazzini F. Direct medical costs unequivocally related to diabetes in Italian specialized centers. *Eur J Health Econ.* 2004;5:15–21. <https://doi.org/10.1007/S10198-003-0188-Z>.
- [279] Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004;27:2616–21. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.11.2616>.
- [280] Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP, et al. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes. Results of a database analysis. *J Diabetes Complications* 2006;20:163–9. <https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2005.06.011>.
- [281] Ballesta M, Carral F, Oliveira G, Girón JA, Aguilar M. Economic cost associated with type II diabetes in Spanish patients. *Eur J Health Econ.* 2006;7:270–5. <https://doi.org/10.1007/S10198-006-0367-9>.
- [282] Köster I, Von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: The evidence from Germany - The CoDiM study. *Diabetologia* 2006;49:1498–504. <https://doi.org/10.1007/S00125-006-0277-5>.
- [283] Trogon JG, Hylands T. Nationally representative medical costs of diabetes by time since diagnosis. *Diabetes Care* 2008;31:2307–11. <https://doi.org/10.2337/DC08-1375>.
- [284] Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev*

- Pharmacoecon Outcomes Res 2011;11:709–19. <https://doi.org/10.1586/ERP.11.78>.
- [285] Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, et al. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:684–90. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2011.04.007>.
- [286] Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Avances En Diabetología* 2013;29:182–9. <https://doi.org/10.1016/J.AVDIAB.2013.07.007>.
- [287] López Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque González B. The social and economic cost of diabetes mellitus. *Aten Primaria / Soc Esp Med Fam Comunitaria* 2002;29:145–50. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(02\)70526-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)70526-X).
- [288] Zhuo X, Zhang P, Barker L, Albright A, Thompson TJ, Gregg E. The lifetime cost of diabetes and its implications for diabetes prevention. *Diabetes Care* 2014;37:2557–64. <https://doi.org/10.2337/DC13-2484>.
- [289] Hart WM, Espinosa C, Rovira i Forns J. El coste de la diabetes mellitus conocida en España. *Med Clin (Barc)*. 1997;109(8):289–93.
- [290] Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A. Kosten des typ-2-diabetes in Deutschland. *Ergebnisse der CODE-2®-studie*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001;126:585–9. <https://doi.org/10.1055/S-2001-14102>.
- [291] Detournay B, Fagnani F, Pribil C, Eschwège E. [Medical resources consumption of type 2 diabetics in France in 1998]. *Diabetes Metab* 2000;26:225–31.
- [292] Consejería de Economía, Hacienda y Fondos Europeos. Presupuestos - Economía, Hacienda y Fondos Europeos -

- Junta de Andalucía. 2024. <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/economiahaciendayfondoseuropeos/areas/presupuestos.html> (accessed August 3, 2024).
- [293] Valor actual del euro (zona Euro) de 2014 - Variación IPC, 2024. <https://www.dineroeneltiempo.com/inflacion/euro/de-2014-a-valor-presente> (accessed August 3, 2024).
- [294] Lucioni C, Mazzi S, Serra G. Costi e profili di trattamento farmacologico nei pazienti con diabete di tipo 2: i risultati dello studio CODE-2. *PharmacoEconomics Ital Res Artic.* 2001;1:1–14. <https://doi.org/10.1007/BF03320575>.
- [295] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–84. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>.
- [296] Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. 2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc* 2022;39:174–94. <https://doi.org/10.1016/J.HIPERT.2022.09.002>.
- [297] Oh SH, Lee SJ, Park J. Precision Medicine for Hypertension Patients with Type 2 Diabetes via Reinforcement Learning. *J Pers Med* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/JPM12010087>.
- [298] Jones NR, McManus RJ, McCormack T, Constanti M. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice* 2020;70:90–1. <https://doi.org/10.3399/BJGP20X708053>.
- [299] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2024. <https://www.aemps.gob.es/> (accessed August 4, 2024).
- [300] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:65–90. <https://doi.org/10.1157/13070510>.

- [301] Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M, Guisasola Cárdenas M, Generoso Torres MN, Hidalgo Rodríguez A, Martín Enguix D, et al. Diabetes tipo 2 en Andalucía: uso de recursos y coste económico. *Med Fam (SEMERGEN)* 2023;49. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2023.102066>.
- [302] Kučan M, Lulić I, Pelčić JM, Mozetič V, Vitezić D. Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:1665–72. <https://doi.org/10.1007/S00228-021-03163-4>.
- [303] Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldó E, González C, Pascual JM. Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:158–66. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)70158-7](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)70158-7).

CURRICULUM VITAE BREVE

David Martín Enguix

- **Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.**
- **Grado en Medicina y Cirugía.** Universidad de Granada. 2010–2016.
- **Máster Propio en Medicina Clínica.** Universidad Camilo José Cela. 2015–2017.
- **Máster Oficial en Investigación Traslacional y Medicina Personalizada (TransMed).** Universidad de Granada. 2017–2019.
- **Experto Universitario en Alergología.** Universidad San Jorge. 2019
- **Especialidad en Medicina Familiar y Comunitaria.** Centro de Salud Fortuny Velutti – Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). 2017–2021.
- **Socio de SEMERGEN** y miembro del grupo de trabajo de otorrinolaringología–oftalmología, grupo de trabajo de respiratorio y grupo de trabajo de ecografía.

ARTÍCULOS DERIVADOS DE LA TESIS DOCTORAL:

1. Aguirre Rodríguez J, Hidalgo Rodríguez A, Mené Llorente M, **Martín-Enguix D** et al. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio “CONCARDIA”. *Medicina General y de Familia*. 2018;7(4):140–145. DOI: 10.24038/mgyf.2018.050.

2. Hidalgo Rodríguez A, **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, et al. Inercia terapéutica en el control glucémico según objetivos individualizados en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2: resultados del estudio “**CONCARDIA 2**”. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2021;69(7):458–465. DOI: 10.1016/j.endinu.2021.09.007.
3. **Martín-Enguix D**, Hidalgo Rodríguez A, Aguirre Rodríguez JC, et al. Aplicación de los objetivos individualizados definidos por la guía europea 2019 de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021;34(1):19–26. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.09.001.
4. **Martín-Enguix D**, Sánchez Cambronero M, Aguirre Rodríguez JC, et al. Impact of COVID-19 on glycaemic control in a Spanish cohort of patients with type 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2022;39(1):7–11. DOI: 10.1002/pdi.2373.
5. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, Hidalgo Rodríguez A et al. Major adverse cardiovascular event among patients with type 2 diabetes mellitus: A prospective study in Primary Care. *Enviado a revista*.
6. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, Hidalgo Rodríguez A, et al. All-cause mortality among primary care patients with type 2 diabetes in Spain. *Enviado a revista*.
7. Aguirre Rodríguez JC, **Martín-Enguix D**, Sánchez Cambronero M, Guisasola Cárdenas M, et al. Diabetes tipo 2 en Andalucía: uso de recursos y coste económico. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2023. DOI: 10.1016/j.semerg.2023.102066.
8. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, Guisasola Cárdenas M, et al. Prescripción de antihipertensivos en personas con diabetes tipo 2 en Andalucía y recomendaciones **SEH-LELHA 2022**: evaluación del coste y uso. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2024. DOI: 10.1016/j.hipert.2024.06.004.

OTROS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

1. **Martín-Enguix D**, Salazar Nieves M, Martín Romero D, et al. Erupción tipo pitiriasis rosada de Gibert en una paciente asintomática con positividad para COVID-19. *Medicina Clínica*. 2020;155(6):273. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.024.
2. **Martín-Enguix D**, Salazar Nieves M, Martín Romero D, et al. Pityriasis rosea Gibert type rash in an asymptomatic patient that tested positive for COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155(6):273. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.05.017.
3. **Martín-Enguix D**, Barrios-López JM, et al. Ictus embólico y tromboembolismo pulmonar simultáneos en una paciente diagnosticada de trombosis venosa profunda. *Medicina General y de Familia*. 2020;9(5):258–260. DOI: 10.24038/mgyf.2020.056.
4. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M, et al. PCR para COVID-19 positiva, luego negativa y otra vez positiva. ¿Reinfección a los 55 días? *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2020;47(3):207–208. DOI: 10.1016/j.semerg.2020.12.001.
5. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez J, Hidalgo Rodríguez A, et al. Mortalidad en una cohorte de pacientes de Atención Primaria tratados con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K. *Medicina Clínica*. 2020;157(9):427–433. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.037.
6. **Martín-Enguix D**, Hidalgo Rodríguez A, Salazar Nieves MC, et al. Múltiples hematomas espontáneos en dos pacientes con COVID-19 diagnosticados en atención primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2021;47(5):353–354. DOI: 10.1016/j.semerg.2021.01.003.
7. **Martín-Enguix D**, Alarcón Blanco PA, Lacorzana J, et al. Ictericia no obstructiva como síndrome paraneoplásico del carcinoma de próstata. *Medicina Clínica*. 2021;158(6):294–295. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.06.011.

8. **Martín-Enguix D**, Sánchez Cambronero M, Aguirre Rodríguez JC, et al. Impact of COVID-19 on glycaemic control in a Spanish cohort of patients with type 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2022;39(1):7–11. DOI: 10.1002/pdi.2373.
9. **Martín-Enguix D**, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M, et al. Nódulo renal hiperecogénico. *Medicina General y de Familia*. 2022;11(4). DOI: 10.24038/mgyf.2022.035.
10. **Martín-Enguix D**, Gil-Villalba A, Ruiz-Villaverde R, et al. Aparición simultánea de granulomas en diferentes tatuajes: una forma inusual de sarcoidosis de las cicatrices. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2023;49(2). DOI: 10.1016/j.semerg.2022.101842.
11. Santandreu-Morales I, Redondo-Cerezo E, **Martín-Enguix D** Non-obstructive jaundice as paraneoplastic syndrome of prostate carcinoma: Systematic review of published cases. *Med Clin (Engl Ed)*. 2023. DOI: 10.1016/j.medcle.2022.11.003.
12. **Martín-Enguix D**, Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutiérrez M, et al. Asociación entre penfigoide ampolloso y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, e impacto de su retirada. *Atención Primaria*. 2023;55(4). DOI: 10.1016/j.aprim.2023.102586.
13. Lacorzana J, Gorbatov M, **Martín-Enguix D**, et al. Graft dislocation into the vitreous cavity. *J Fr Ophtalmol*. 2023. DOI: 10.1016/j.jfo.2023.01.032.
14. Generoso Torres MN, Aguirre Rodríguez JC, Guisasola Cárdenas M, Sánchez Cambronero M, **Martín-Enguix D**, et al. Role of the Family Care Unit at Home Care in Patients with Terminal Cancer. *Associative J Health Sci*. 2023;2(5). DOI: 10.31031/AJHS.2023.02.000547.
15. **Martín-Enguix D**, Pérez-Fernández N, Gómez-Gabaldón N et al. Abordaje integral del vértigo: algoritmo diagnóstico, causas, tratamientos y criterios de derivación desde la perspectiva de atención primaria. Documento de consenso *SEMERGEN*. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2024. DOI: 10.1016/j.semerg.2023.102114.

16. **Martín-Enguix D**, Aladel Ponce AH, Albamonte Navarro S, Álvarez Cabo JM, et al. Experiencia clínica con la combinación de cinnarizina y dimenhidrinato en el tratamiento del vértigo de origen diverso en atención primaria: una serie de casos. *Medicina Clínica Práctica*. 2024;7(4):100457. DOI: 10.1016/j.mcpsp.2024.100457.
17. Muñoz-Moreno P, **Martín-Enguix D**. Un caso de Pyemotes spp. asociado a exposición a madera antigua. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2024. *Aceptado*.
18. **Martín-Enguix D**, Marín López C, Guisasola Cárdenas M, Segura-Grau A. Utilidad de la ecografía a pie de cama en atención primaria para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar paucisintomático: a propósito de un caso. *Medicina de familia. SEMERGEN* 2024. *Aceptado*

PONENCIAS

1. **Martín-Enguix D**. Taller: Manejo de la Exploración Otoscópica y Audiológica desde Atención Primaria. 41º Congreso Nacional SEMERGEN, Palacio de Congresos, Gijón. 16–19 octubre 2019.
2. **Martín-Enguix D**. Patología de la Voz. Programa Conectados SEMERGEN–MSD. Virtual. 26 septiembre 2020.
3. **Martín-Enguix D**. Seminario: Rinosinusitis crónica y exploración de la nariz. 42º Congreso Nacional SEMERGEN. Virtual. 19–30 octubre 2020.
4. **Martín-Enguix D**. Mesa de Actualidad: Hipoacusia y enfermedades respiratorias, ¿Cómo se relacionan? Enfoque desde Atención Primaria. X Jornadas Nacionales de Respiratorio SEMERGEN. Virtual. 12 mayo 2021.
5. **Martín-Enguix D**. Aula: Otorrinolaringología (ORL). Vértigo y maniobras de recolocación. 43º Congreso Nacional SEMERGEN, Zaragoza. 29 septiembre – 2 octubre 2021.

6. **Martín-Enguix D.** Aula Tutor: Actualización en el manejo del vértigo. 43º Congreso Nacional **SEMERGEN**, Zaragoza. 29 septiembre – 2 octubre 2021.
7. **Martín-Enguix D.** Taller: Maniobras de reposicionamiento canalicular en el Vértigo Postural Benigno. 16º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel Abades Nevada Palace, Granada. 25–27 noviembre 2021.
8. **Martín-Enguix D.** Taller: Ecografía. 16º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel Abades Nevada Palace, Granada. 25–27 noviembre 2021.
9. **Martín-Enguix D.** Aula: ORL. XIII Congreso **SEMERGEN** Canarias & V Jornadas de AP, Santa Cruz de Tenerife. 23 abril 2022.
10. **Martín-Enguix D.** Aula: Iniciación a la Ecografía Abdominal. 17º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel Valentín Sancti Petri. 26–28 mayo 2022.
11. **Martín-Enguix D.** Aula: Otorrinolaringología–Oftalmología. Rehabilitación vestibular. 44º Congreso Nacional **SEMERGEN**, Palacio de Congresos y Exposiciones (FIBES 2), Sevilla. 5–8 octubre 2022.
12. **Martín-Enguix D.** Importancia de la colaboración interdisciplinar en el manejo de la Alergia Ocular. Sociedad Española de Superficie Ocular y Cornea (SESOC), Madrid. 24 marzo 2023.
13. **Martín-Enguix D.** Taller: Puesta al día en los tratamientos de la patología digestiva. 18º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel IPV Palace. 18–20 mayo 2023.
14. **Martín-Enguix D.** Taller: Mejora del cribado de patologías oftalmológicas. 18º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel IPV Palace. 18–20 mayo 2023.
15. **Martín-Enguix D.** Aula: Ecografía. 18º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel IPV Palace. 18–20 mayo 2023.

16. **Martín-Enguix D.** Aula: Oftalmología–Otorrinolaringología. Retina y polo posterior. 45º Congreso Nacional **SEMERGEN**, Palacio de Congresos de Valencia. 21 octubre 2023.
17. **Martín-Enguix D.** Taller: Descifrando el vértigo en Atención Primaria: diagnóstico, tratamiento y criterios de derivación. 45º Congreso Nacional **SEMERGEN**, Palacio de Congresos de Valencia. 20 octubre 2023.
18. **Martín-Enguix D.** Coordinador y Ponente: Curso Iniciación a la Ecografía Pulmonar. Junta de Andalucía. 30 noviembre 2023.
19. **Martín-Enguix D.** Simposio: Nuevas Fronteras en Dispepsia Funcional. 19º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Puerto Antilla Grand Hotel, Islantilla. 25–27 abril 2024.
20. **Martín-Enguix D.** Aula: Ecografía. 19º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Puerto Antilla Grand Hotel, Islantilla. 25–27 abril 2024.
21. **Martín-Enguix D.** Aula. Oftalmología–Otorrinolaringología (ORL). Sesión 1 y 2. Vértigo. Maniobras terapéuticas. 46º Congreso Nacional de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN**, Bilbao Exhibition Centre, Bilbao. 2–5 octubre 2024.

PREMIOS:

1. **Martín-Enguix D**, Hidalgo Rodríguez A, Aguirre Rodríguez JC, et al. Accésit Mejor Caso Clínico Residente: ¿Quién es usted?, ¿qué me ha pasado?, ¿dónde estoy? 14º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel Punta Umbría. 30 mayo – 1 junio 2019.
2. **Martín-Enguix D**, Hidalgo Rodríguez A, Sánchez Cambronero M, et al. Accésit Mejor Comunicación Residente: Repercusión de

la pandemia del COVID-19 en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 de atención primaria. 8^{as} Jornadas Nacionales Diabetes **SEMERGEN**. Virtual. 15-19 marzo 2021.

3. **Martín-Enguix D**, Guisasola Cárdenas M, Sánchez Cambronero M, et al. Accésit Mejor Comunicación Médico de Familia: Eficacia de la vacunación frente a la COVID-19 en mujeres gestantes de Andalucía. 16º Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria **SEMERGEN** Andalucía, Hotel Abades Nevada Palace, Granada. 25-27 noviembre 2021.

OTROS MÉRITOS

- Autor de siete libros.
- Autor de sesenta y dos (72) comunicaciones en congresos, de las cuales cuarenta (40) corresponden a congresos nacionales y veintidós (22) a congresos autonómicos.

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi esposa María Jesús y a mis hijas Paola y Helena, cuya paciencia, comprensión y amor incondicional han sido mi sustento durante este exigente, pero gratificante viaje. Sin su apoyo y sacrificio constante, la realización de esta tesis no hubiera sido posible.

Mi gratitud se extiende también a mi director de tesis, Francisco José Amaro Gahete, y a mi co-director, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, cuya guía experta y dedicación no solo han moldeado este trabajo, sino que también han influido profundamente en mi formación como investigador y académico. Su apoyo incansable y su disposición a compartir su vasto conocimiento han sido fundamentales para el éxito de mi investigación.

Asimismo, quiero agradecer al resto de investigadores, con quienes he tenido el privilegio de trabajar y aprender. Cada uno de ustedes ha contribuido de manera significativa a mi desarrollo profesional y personal, aportando valiosas ideas y asistencia en cada fase de los estudios realizados.

Finalmente, extendiendo mis agradecimientos a todos aquellos que directa o indirectamente han formado parte de este proceso. Cada uno de sus roles ha sido esencial para culminar esta etapa de mi vida académica.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los mayores retos de salud pública en Andalucía y a nivel global. A pesar de los avances en tratamientos y guías clínicas, aún existen interrogantes sobre el grado de control de la enfermedad y cómo diversos factores influyen en su evolución. Esta **tesis doctoral** ofrece una exploración exhaustiva del estado actual de la DM2 en la atención primaria andaluza, enfocándose en aspectos clave como el control glucémico, lipídico y de presión arterial, así como en la mortalidad y los eventos cardiovasculares asociados.

Mediante dos estudios observacionales, se analizan en profundidad los factores clínicos, terapéuticos y socioeconómicos que afectan al seguimiento de la DM2. Esta obra busca identificar oportunidades para optimizar el tratamiento y reducir las complicaciones asociadas, ofreciendo perspectivas valiosas para profesionales sanitarios, gestores sanitarios y académicos. Al abordar temas como la inercia terapéutica y el impacto económico, la tesis destaca la necesidad de estrategias más efectivas y personalizadas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y la eficiencia del sistema sanitario.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**