

ORIGINAL

Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular en España, y su patrón de tratamiento, en función del género: Estudio CODICE



M.C. Gómez García^a, J. Franch-Nadal^{b,*}, J.M. Millaruelo Trillo^c, F.X. Cos-Claramunt^d, L. Avila Lachica^a y P. Buil Cosiales^e

^a Unidad de Gestión Clínica Vélez-Norte, Vélez-Málaga, Málaga, España

^b Centro de Salud de Raval Sud, Barcelona, España

^c Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza, España

^d Centro de Salut Sant Martí de Provençals, Barcelona, España

^e Centro de Salud Azpilagaña, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 13 de enero de 2019; aceptado el 27 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 6 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Género;
Riesgo cardiovascular;
Objetivos control

Resumen

Introducción y objetivos: Con la implementación de la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en España, el escenario reflejado en estudios previos de infracontrol de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) puede haberse modificado, por lo que nos planteamos conocer el grado de control glucémico y de otros FRCV en los pacientes con DM2 y ECV atendidos actualmente en nuestro medio, el patrón de tratamiento antidiabético y las diferencias en función del género.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico, observacional, transversal, de ámbito nacional en pacientes de ambos géneros diagnosticados de DM2 y ECV establecida.

Resultados: Se incluyeron 3.143 pacientes. Edad media: 69,0 ± 10 años. La HbA1c media fue mayor en mujeres que en varones (7,4 ± 1,1% vs. 7,3 ± 1,2%; p < 0,05), así como el colesterol-LDL (101,5 ± 38,1 mg/dl vs. 91,1 ± 37,5 mg/dl; p < 0,001), la presión arterial sistólica (137,0 mmHg vs. 135,6 mmHg; p < 0,05) y el índice de masa corporal (30,7 ± 5,4 kg/m² vs. 29,6 ± 4,5 kg/m²; p < 0,001). Los tratamientos más utilizados fueron la metformina (68,1%) y/o inhibidores-DPP4 (53,7%), sin diferencias entre géneros.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.franch@gmail.com (J. Franch-Nadal).

KEYWORDS

Diabetes mellitus type 2;
Gender;
Cardiovascular risk;
Control targets

Conclusiones: El grado de control glucémico de los pacientes con DM2 y ECV en España es mejorable. El perfil de tratamiento no se ajusta a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en general. Las diferencias en el control de los FRCV son peores en mujeres para lípidos y obesidad.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Blood glucose control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients with cardiovascular disease in Spain, and its treatment pattern, according to gender: CODICE study

Abstract

Introduction and objectives: With the implementation of the Strategy of Health Promotion and Prevention in Spain, the scenario reflected in previous studies of low control of cardiovascular risk factors (CVRF) in patients with type 2 diabetes (DM2) and cardiovascular disease (CVD) can be modified. This study intends to determine the level of blood glucose control and other CVRF in patients with DM2 and CVD currently seen in clinics in Spain, as well as the pattern of antidiabetic treatment, and differences according to gender.

Materials and methods: An epidemiological, observational, cross-sectional, nationwide study was conducted in patients of both genders diagnosed with DM2 and established CVD.

Results: The study included 3,143 patients with a mean age 69.0 ± 10 years. The mean HbA1c was $7.4 \pm 1.1\%$ in females vs $7.3 \pm 1.2\%$ in males ($P < .05$) and systolic blood pressure was 137 ± 15.0 mmHg in females vs 135.6 ± 14.7 mmHg in males ($P < .05$). The mean LDL-cholesterol was 101.5 ± 38.1 mg/dl in females vs 91.1 ± 37.5 mg/dl in males; ($P < .001$) and the mean body mass index (30.7 ± 5.4 kg/m² in females vs 29.6 ± 4.5 kg/m² in males; $P < .001$). The most used treatments were metformin (68.1%) and/or DPP4 inhibitors (53.7%), with no differences between genders.

Conclusions: The level of blood glucose control of DM2 patients with CVD in Spain can be improved. The treatment profile does not conform to the recommendations of clinical practice guidelines in general. The differences in the control of CVRF are worse in women for lipids and obesity.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado de manera importante en los últimos años a nivel mundial, sobre todo en los países occidentales. Este aumento se debe, además de a una mejora en los registros y en el diagnóstico de la que hasta ahora era diabetes desconocida, a cambios en estilos de vida y al aumento de la esperanza de vida.

En España, la prevalencia de la diabetes oscila alrededor del 14%¹ de los adultos, y aunque la tasa de mortalidad varía dependiendo de las regiones o autonomías², en el estudio de Orozco et al. y en el período analizado (1998-2013), se observó un descenso de la tasa de mortalidad estandarizada por diabetes, siendo del 25,3% en los varones y del 41,1% en las mujeres³.

Si consideramos que la diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular (ECV), y que el riesgo de ECV en pacientes con DM2 es más del doble que el descrito para la población general⁴, se hace evidente que el abordaje integral y el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en estos pacientes es tan importante

como el control glucémico⁵. Hay estudios que muestran la dificultad para lograr un control óptimo del paciente diabético en condiciones reales de práctica clínica, no solo en términos de control glucémico sino también en el del resto de los factores de riesgo asociados⁶⁻¹⁰. Esto pone de manifiesto el amplio margen de mejora que a día de hoy aún existe en la consecución de los objetivos cardiometabólicos y estilos de vida recomendados por las principales guías nacionales e internacionales¹¹⁻¹⁴. Una mejor comprensión de cómo individualizar los tratamientos se hace necesaria para mejorar el control en estos pacientes¹⁵.

En España, el estudio de Navarro-Vidal et al. que incluyó 12.077 pacientes, 834 de ellos con diabetes, abordó la evaluación integral de la consecución de objetivos cardiometabólicos. Sus resultados señalaron un control insuficiente, particularmente en el estilo de vida, sugiriendo además la necesidad de mejoras, tanto en la implementación de las guías como de la adherencia del paciente¹⁶. Sin embargo, dicho estudio se realizó entre 2008-2010 y creemos que en estos años se han podido conseguir mejoras significativas en nuestro país, como demuestra el estudio de Vinagre et al.⁷, realizado en los centros de atención

primaria de Cataluña (España) con el objetivo de analizar los niveles de control cardiovascular y glucémico. Concluyen que el control glucémico, de lípidos y de presión arterial en pacientes con diabetes mejoran, en comparación con estudios previos realizados en España, entre otros motivos por el papel de la Atención Primaria y la implementación de la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención dirigida a promover estilos de vida saludables en grupos de alto riesgo a través de programas educativos y para el cuidado de la salud. Por otro lado, varios estudios han encontrado un menor control de los FRCV en las mujeres que en los hombres con diabetes. Así, para el objetivo compuesto de $HbA1c < 7\% + PA \leq 140/90 \text{ mmHg} + LDL < 130 \text{ mg/dl}$, en el estudio de Franch-Nadal et al. solo el 26,6% de las mujeres lo cumplían frente al 28,5% de los varones, o en el de Vinagre et al., el 9,9% en varones frente al 13,13% en mujeres^{6,7,17}.

El propósito de este estudio fue conocer el grado de control glucémico y de los FRCV que presentan los pacientes con DM2 y ECV de nuestro país atendidos actualmente en nuestro medio, así como conocer el patrón de tratamiento antidiabético actual. Secundariamente queremos identificar diferencias en este objetivo en función del género de los pacientes.

Material y métodos

Diseño

Estudio epidemiológico, observacional, transversal, multicéntrico y de ámbito nacional, en el que participaron un total de 720 profesionales de todas las comunidades autónomas y que se desarrolló entre mayo de 2016 y febrero de 2017 tanto en centros públicos como privados, y tanto en atención primaria como especializada. Los participantes aportaban de 3 a 10 pacientes con muestreo consecutivo. El diseño del estudio contempló una única visita que coincidió con la inclusión del paciente en el estudio. Esta visita fue una de las que el paciente realiza de forma habitual para el seguimiento de su enfermedad, de manera que no interfirió con la práctica clínica diaria del investigador.

Población

Pacientes de ambos géneros ≥ 18 años, diagnosticados de DM2 de acuerdo a los criterios de la ADA 2016 y con enfermedad vascular preexistente, definida como:

- Enfermedad coronaria (angina, infarto de miocardio [IAM], técnicas de revascularización).
- Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico, accidente isquémico transitorio [AIT], estenosis carotídea arteriosclerótica).
- Enfermedad vascular periférica arteriosclerótica (amputaciones, claudicación intermitente, técnicas de revascularización).

Y que aceptaron su participación en el mismo mediante la firma del consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con diabetes tipo 1, diabetes secundarias (trastornos del

páncreas exocrino, fármacos, cirugía, etc.) y otras diabetes (gestacional, MODY, LADA).

El cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio se hizo aceptando estudios transversales previos¹⁶, que evaluaron la consecución del control de los objetivos cardiometabólicos entre los pacientes diabéticos en España, concluyendo que en nuestro país, aproximadamente el 71% de los pacientes lograban un control glucémico, con niveles de $HbA1c < 7\%$. Asumiendo un riesgo alfa del 0,05 (error de tipo I), para una precisión de $\pm 1,67$ unidades porcentuales en un contraste bilateral, se necesitarían incluir 3.152 pacientes para poder dar respuesta al objetivo principal de nuestro estudio. Se asumió también una pérdida de pacientes evaluables para el análisis, por datos incompletos, incongruentes, etc., no superior al 10%.

Un total de 3.143 pacientes fueron incluidos por 720 investigadores asociados a la Fundación redGDPS. La distribución de la muestra fue proporcional a la población de cada comunidad autónoma.

El estudio se realizó en condiciones de práctica clínica habitual, sin imponer ninguna restricción ni condicionante al médico participante, ni influir en la práctica clínica normal. Tampoco se aplicó a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica, de tratamiento o de seguimiento.

Variables del estudio

Se estudiaron diversas variables demográficas, antropométricas, clínicas y de laboratorio:

- Edad, género, años de evolución de la diabetes, nivel de estudios, raza, peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC) ($\text{peso}/\text{altura}^2$) (kg/m^2), perímetro abdominal (cm) y presión arterial (PA) sistólica y diastólica (mmHg).
- Se registraron los siguientes datos de laboratorio: $HbA1c$ (%), glucemia basal (mg/dl), perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos) (mg/dl), FGe según la fórmula del MDRD ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) e índice de albúmina/creatinina en orina (mg/g).
- Se recogieron otros datos, como presencia de complicaciones macro- y microvasculares, tales como enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina, revascularización y otros), enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, estenosis carotídea y otras), enfermedad vascular periférica arteriosclerótica (claudicación intermitente, revascularización, amputaciones y otras), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía y hábito tabáquico (fumador, exfumador, no fumador). Se consideró enfermedad renal crónica un filtrado glomerular estimado (FGe) $< 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ y/o índice albúmina/creatinina en muestra aislada de orina $> 30 \text{ mg}/\text{g}$. También se registró el número de episodios hipoglucémicos graves en los 6 meses previos (precisión de ayuda externa, es decir, de otra persona para su recuperación).

Se consideró buen control de los factores de riesgo:

- $HbA1c$. Se establecieron 2 puntos de corte: $< 7\%$ y $< 8,5\%$, según individualización del médico para cada paciente.

- Colesterol total \leq 250 mg/dl, colesterol-HDL $>$ 40 mg/dl en hombres y $>$ 50 mg/dl en mujeres, colesterol-LDL: con 2 puntos de corte $<$ 100 mg/dl y $<$ 70 mg/dl; y triglicéridos $<$ 150 mg/dl.
- FGe $>$ 60 ml/min/1,73 m² y cociente albúmina/creatinina $<$ 30 mg/g.
- Presión arterial \leq 140/90 mmHg.
- IMC $<$ 30 kg/m², perímetro abdominal \leq 102 cm en hombres y \leq 88 cm en mujeres, y
- la condición de no fumador.

Se registró el tratamiento farmacológico utilizado de forma habitual por los pacientes (antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes o anti-coagulantes).

Estudio estadístico

Se hizo una descriptiva general de las variables incluidas en el estudio. Se presentaron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo) de las variables cuantitativas. Se presentaron los intervalos de confianza (IC) al 95% para las principales variables cuantitativas de resultados asociadas al objetivo principal y las principales variables secundarias.

Para comparar grupos de pacientes, se utilizó para las variables cuantitativas pruebas paramétricas (*t* de student o ANOVA) o no paramétricas (Mann-Withney o Kruskal-Wallis), según las características propias de las variables en estudio y el número de grupos comparados. Para las variables cualitativas se utilizó las pruebas de χ^2 o McNemar, según las características propias de las variables en estudio y el número de grupos comparados.

Para la realización del análisis se ha utilizado el software SPSS versión 17.0.

Resultados

En la [tabla 1](#) podemos ver la descripción de las principales variables del estudio según el género.

Se incluyeron 3.143 pacientes, cuya edad media fue 69,0 años. El 63,8% de los pacientes tenían más de 65 años y el 27,6% más de 75 años. El 66,7% eran varones. El 98,1% eran de raza caucásica. Más de la mitad de ellos vivían en pareja o con su cónyuge y eran jubilados.

La media de los años de evolución de la diabetes fue de $11,1 \pm 7,7$ años, siendo casi un año más en mujeres con respecto a los hombres. Las mujeres tenían el IMC superior a los hombres y también presentaron unas cifras de presión arterial superiores, en ambos casos con significación estadística. Con respecto a datos de laboratorio, la HbA1c media, aunque discretamente superior en las mujeres, también lo fue de forma significativa (7,4% vs. 7,3%; $p=0,023$). Las medias de colesterol total se mantuvieron por debajo de 200 mg/dl ($172,2 \pm 43,6$ mg/dl), sin embargo, los valores medios de colesterol-LDL eran superiores a 70 mg/dl. Tanto el colesterol total como el colesterol-LDL fueron superiores

en las mujeres ($p < 0,001$). No obstante, los valores del FGe y del cociente albúmina/creatinina fueron superiores en los hombres ($p < 0,001$ y $p = 0,52$, respectivamente), aunque con una categorización media de enfermedad renal crónica para ambos géneros del tipo G2/A2.

La presencia de enfermedades concomitantes se refleja en la [tabla 2](#). La presencia de enfermedad coronaria y de arteriopatía periférica, en general, fue superior en los varones ($p < 0,001$), sin embargo, en la enfermedad cerebrovascular, los porcentajes fueron superiores para el grupo de las mujeres (con significación estadística tanto en ictus como AIT). La fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca fueron también más frecuentes en el grupo de las mujeres ($p < 0,001$). La hipertrofia de ventrículo izquierdo, la retinopatía y la enfermedad renal crónica no mostraron diferencias significativas en función del género.

Con respecto a las hipoglucemias, el 5,8% de los pacientes con DM2 y ECV presentaron alguna hipoglucemia grave en los últimos 6 meses, siendo casi el doble en mujeres que en varones (4,6% vs. 8,1%; $p < 0,001$).

Los diferentes tratamientos se reflejan en la [tabla 3](#). Más de la mitad de los pacientes con DM2 y ECV estaba en tratamiento con metformina (68,1%) y/o inhibidores-DPP4 (53,7%), seguidos de cerca por la insulina y en menor proporción por los inhibidores-SGLT2 y los agonistas del receptor-GLP1, sin diferencias entre géneros.

En la [tabla 4](#) podemos ver cómo se agrupan los distintos tratamientos por género: la mayoría de los pacientes, casi un 40%, recibían doble terapia, seguidos de monoterapia y triple terapia. Tan solo el 38% de los pacientes con monoterapia recibían metformina, aunque esta se elevaba al 91% en los pacientes con triple terapia.

El 92,3% de los pacientes con DM y ECV tomaban algún antihipertensivo, mayoritariamente en combinación (97,9%). Los hombres utilizaban preferentemente un beta-bloqueante (48,5%; $p < 0,001$) y las mujeres un diurético (47,2%; $p < 0,001$). Las tasas de bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA II fue similar, sin significación estadística para género.

Con respecto a los hipolipemiantes, el 89,2% estaban con algún tratamiento farmacológico, las mujeres en menor proporción (estatina: 83,0% vs. 88,4% en los varones; $p < 0,001$).

Los antiagregantes, fundamentalmente el ácido acetil-salicílico, eran más utilizados en varones ($p < 0,001$), a diferencia de los anticoagulantes, que se utilizaban más en mujeres ($p = 0,007$).

El porcentaje de pacientes con FRCV controlados se reflejan en la [tabla 5](#) y en la [figura 1](#). A destacar que el 42% de los pacientes alcanzaron el objetivo de control de HbA1c individualizado por el médico. Si marcamos como objetivo de HbA1c $<$ 7%, solo el 40,3% de los hombres y el 37,7% de las mujeres lo consiguen ($p = 0,021$), sin embargo, estaban por debajo del 8,5%, el 87,8% de los pacientes ($p = 0,021$). Los objetivos alcanzados para el perfil lipídico y el IMC fueron significativamente inferiores en el grupo de mujeres.

Los pacientes que a pesar de tener mal control de los FRCV no tenían tratamiento farmacológico específico están reflejados en la [tabla 6](#), donde destaca especialmente el mayor porcentaje de mujeres que no está tomando ningún tratamiento farmacológico hipolipemiente a pesar de tener valores más elevados de colesterol-LDL ($p = 0,001$).

Tabla 1 Descripción basal de la muestra según el género

	Total N = 3.143	Hombres N = 2.095	Mujeres N = 1.048	Significación
<i>Edad (años)</i>	69,0 (10)	68,0 (9,9)	70,9 (9,8)	< 0,001
<i>Evolución de DM2 (años)</i>	11,1 (7,7)	10,8 (7,6)	11,7 (8,0)	0,003
<i>Nivel de estudios^a</i>				
Sin estudios	359 (11,4)	148 (7,4)	211 (20,9)	< 0,001
Estudios primarios	1.465 (46,6)	888 (44,3)	577 (57,2)	
Estudios secundarios	799 (25,4)	652 (32,5)	147 (14,6)	
Estudios universitarios	389 (12,4)	316 (15,8)	73 (7,2)	
IMC (kg/m ²)	30,0 (4,8)	29,6 (4,5)	30,7 (5,4)	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	103,1 (13,9)	104,5 (12,9)	100,2 (15,3)	< 0,001
PAS (mmHg)	136,0 (14,9)	135,6 (14,7)	137,0 (15,0)	0,019
PAD (mmHg)	77,3 (10,6)	77,3 (10,6)	77,5 (10,7)	0,573
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	73,5 (10,8)	72,9 (10,9)	74,9 (10,4)	< 0,001
HbA1c (%)	7,4 (1,1)	7,3 (1,2)	7,4 (1,1)	0,023
Colesterol total (mg/dl)	172,2 (43,6)	167,0 (43,3)	182,5 (42,2)	< 0,001
Colesterol-LDL (mg/dl)	96,4 (38,0)	91,1 (37,5)	101,5 (38,1)	< 0,001
Colesterol-HDL (mg/dl)	49,0 (21,0)	47,6 (21,7)	51,8 (19,2)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	152,6 (75,5)	152,0 (80,0)	153,9 (65,5)	0,010
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	75,7 (58,8)	79,8 (62,2)	67,4 (50,4)	< 0,001
Albumina/creatinina (mg/g)	76,4 (225,7)	84,2 (253,4)	55,7 (156,0)	0,542

Los valores están expresados como media y desviación estándar entre paréntesis.

^a Variables cualitativas: número total y porcentaje entre paréntesis.

Tabla 2 Antecedentes de enfermedad cardiovascular y otros factores de riesgo según el género

	Total N = 3.143	Hombres N = 2.095	Mujeres N = 1.048	Significación
<i>Enfermedad coronaria</i>	2.158 (68,7)	1.530 (73,0)	628 (59,9)	< 0,001
Angor (angina)	1.079 (34,3)	708 (33,8)	371 (35,4)	0,381
Infarto de miocardio	1.152 (36,7)	890 (42,5)	262 (25,0)	< 0,001
Revascularización	828 (26,3)	645 (30,8)	183 (17,5)	< 0,001
Otras	100 (3,2)	60 (2,9)	40 (3,8)	0,161
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	1.017 (32,4)	563 (26,9)	454 (43,3)	< 0,001
Ictus isquémico	542 (17,2)	308 (14,7)	234 (22,3)	< 0,001
AIT	335 (10,7)	163 (7,8)	172 (16,4)	< 0,001
Estenosis carotídea	217 (6,9)	135 (6,4)	82 (7,8)	0,156
Otras	32 (1,0)	17 (0,8)	15 (1,4)	0,130
<i>Arteriopatía periférica</i>	758 (24,1)	565 (27,0)	193 (18,4)	< 0,001
Claudicación intermitente	636 (20,2)	487 (23,2)	149 (14,2)	< 0,001
Técnicas de revascularización	118 (3,8)	88 (4,2)	30 (2,9)	0,073
Amputaciones	85 (2,7)	66 (3,2)	19 (1,8)	0,035
Otras	58 (1,8)	33 (1,6)	25 (2,4)	0,122
<i>Fibrilación auricular</i>	533 (17,0)	307 (14,7)	226 (21,6)	< 0,001
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	527 (16,8)	298 (14,2)	229 (21,9)	< 0,001
<i>Hipertrofia de ventrículo izquierdo</i>	944 (30,0)	595 (28,4)	349 (33,3)	0,005
<i>Retinopatía</i>	354 (11,3)	227 (10,8)	127 (12,1)	0,282
<i>Enfermedad renal crónica</i>	516 (16,4)	353 (16,8)	163 (15,6)	0,385
<i>Hipoglucemias graves</i>	182 (5,8)	97 (4,6)	85 (8,1)	< 0,001

Tabla de respuesta múltiple. Los pacientes pueden haber indicado más de un tipo de enfermedad.

Los valores están expresados como número total y porcentaje entre paréntesis.

Tabla 3 Diferentes tratamientos según el género

	Total	Hombres	Mujeres	Significación
<i>Antidiabéticos no insulínicos</i>				
Metformina	2.141 (68,1)	1.454 (69,4)	687 (65,6)	0,031
Inhibidores DPP-4	1.687 (53,7)	1.110 (53,0)	577 (55,1)	0,288
Inhibidores SGLT2	432 (13,7)	303 (14,5)	129 (12,3)	0,100
Sulfonilureas	359 (11,4)	252 (12,0)	107 (10,2)	0,137
Agonistas GLP1	297 (9,4)	196 (9,4)	101 (9,6)	0,796
Glinidas	220 (7,0)	159 (7,6)	61 (5,8)	0,075
Tiazolidindionas	44 (1,4)	31 (1,5)	13 (1,2)	0,633
Inh. α -glucosidasa	44 (1,4)	29 (1,4)	15 (1,4)	> 0,999
<i>Insulina</i>				
Lenta o basal	1.064 (33,9)	694 (33,1)	370 (35,3)	0,230
Rápida	312 (9,9)	208 (9,9)	104 (9,9)	< 0,999
Mezclas	227 (7,2)	142 (6,8)	85 (8,1)	0,188
<i>Algún antihipertensivo^a</i>				
Betabloqueantes	1.452 (46,2)	1.017 (48,5)	435 (41,5)	< 0,001
Diuréticos	1.321 (42,0)	826 (39,4)	495 (47,2)	< 0,001
ARA II	1.275 (40,6)	822 (39,2)	453 (43,2)	0,034
IECA	1.166 (37,1)	805 (38,4)	361 (34,4)	0,031
Calcioantagonistas	776 (24,7)	521 (24,9)	255 (24,3)	0,759
Bloqueadores alfa	160 (5,1)	124 (5,9)	36 (3,4)	0,003
Otros	91 (2,9)	62 (3,0)	29 (2,8)	0,822
<i>Algún hipolipemiente^a</i>				
Estatinas	2.721 (86,6)	1.851 (88,4)	870 (83,0)	< 0,001
Ezetimiba	415 (13,2)	304 (14,5)	111 (10,6)	0,002
Fibratos	236 (7,5)	170 (8,1)	66 (6,3)	0,073
Otros	30 (1,0)	20 (1,0)	10 (1,0)	> 0,999
iPCSK9	6 (0,2)	4 (0,2)	2 (0,2)	> 0,999
Resinas	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	0,111
<i>Algún antiagregante^a</i>				
Aspirina	2.185 (69,5)	1.512 (72,2)	673 (64,2)	< 0,001
Clopidogrel	640 (20,4)	449 (21,4)	191 (18,2)	0,039
Otros	126 (4,0)	92 (4,4)	34 (3,2)	0,148
<i>Algún anticoagulante</i>	443 (14,1)	270 (12,9)	173 (16,5)	0,007

Los valores están expresados como número total y porcentaje entre paréntesis.

^a Tabla de respuesta múltiple. Los pacientes pueden haber recibido más de un tratamiento.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que el nivel de control de la glucemia y del resto de FRCV presenta márgenes de mejora con respecto a los objetivos recomendados por las principales guías de práctica clínica en pacientes con DM2 y alguna manifestación de ECV. Esto es especialmente cierto en mujeres con peor control lipídico y de peso, y en quienes además se utilizan menos hipolipemiantes y antiagregantes.

En nuestro estudio la edad media de los pacientes diabéticos con ECV previa es superior a los 65 años, y el tiempo de evolución de la diabetes es superior a los 10 años, coincidiendo con estudios similares realizados tanto en la población española^{3,9,18} como los publicados en Estados Unidos, que señalan una situación epidemiológica similar^{19,20}.

Con respecto al grado de control glucémico según la HbA1c, el 39% estaba por debajo del 7%, y hasta el 87,8%

estaba por debajo del 8,5%, en ambos casos sin diferencia entre género. Nuestros resultados son similares a otro reciente estudio nacional donde hasta el 80,8% de los pacientes diabéticos con ECV previa presentaban objetivos de HbA1c individualizados controlados¹⁸ y similar también a otros estudios internacionales^{19,21}. Casi el 30% de nuestros pacientes con ECV previa eran mayores de 70 años, y la evolución de la diabetes era superior a 10 años, por lo que el objetivo de control estándar del 7% que indican las guías para población general¹¹⁻¹⁴ no fue el marcado por el médico, estando en ocasiones cercano al 8,5%. La individualización de los objetivos de HbA1c ha ganado recientemente más importancia después de que ensayos clínicos en pacientes mayores con DM2 no mostraran un beneficio en los resultados de ECV con la reducción de la glucosa, concluyendo que deben considerarse objetivos menos estrictos para pacientes mayores con DM2 de larga evolución y evidencia de

Tabla 4 Patrones de tratamiento según el género

Fármacos o asociaciones	Total	Hombres	Mujeres	p
Pacientes en monoterapia				
Total	878 (28)	579 (28)	306 (29)	
Metformina	332 (37,8)	236 (40,8)	96 (31,4)	0,006
Insulina	224 (25,5)	137 (23,7)	87 (28,4)	0,124
iDDP4	230 (26,2)	140(24,4)	90 (29,4)	0,095
Sulfonilureas	37(4,2)	28 (4,8)	9 (3)	0,178
GLP1	18 (2,1)	12 (2,1)	6 (1,97)	0,997
iSLGT2	15(1,71)	6(1,1)	9(3,0)	0,037
Otros	22 (2,5)	15 (2,6)	7 (2,3)	
Pacientes con doble terapia				
Total	1266 (39,4)	847 (40,3)	419 (39,9)	
Metformina+IDPP4	514 (40,6)	343 (40,5)	171 (39,9)	0,521
Metformina+insulina	214 (16,9)	146 (17,2)	68 (16,2)	0,700
IDPP4+insulina	148 (11,7)	92 (10,7)	56 (13,4)	0,425
Metformina+sulfonilureas	63 (5,0)	43 (5,1)	20 (4,8)	0,971
Metformina+GLP1	55 (4,34)	37 (4,37)	18 (4,3)	0,894
Metformina+iSLGT2	52 (4,1)	35 (4,13)	17 (40,6)	0,526
Otras	220 (17,3)	151 (17,8)	69 (16,5)	
Pacientes con triple terapia				
Total	779 (24,7)	522 (24,9)	257 (24,5)	
Metformina+IDPP4+insulina	259 (33,25)	154 (29,5)	105 (40,86)	0,011
Metformina+IDPP4+sulfonilureas	89 (11,42)	65 (12,45)	24 (9,34)	0,565
Metformina+insulina+GLP1	62 (7,96)	40 (7,7)	22 (8,6)	0,025
Metformina+insulina+iSLGT2	56 (7,2)	40 (7,7)	16 (6,2)	0,154
Metformina+insulina+sulfonilureas	23 (2,95)	13 (2,49)	10 (3,89)	0,212
Metformina+insulina+GLP1	22 (2,82)	15 (2,87)	7 (2,72)	0,288
IDPP4+insulina+glinidas	21 (2,70)	12 (2,3)	9 (3,5)	0,056
IDPP4+insulina+iSLGT2	14 (1,8)	9 (1,72)	5 (1,95)	0,516
Metformina+IDPP4+iSLGT2	8 (1,03)	5 (0,9)	3 (1,17)	0,494
Metformina+IDPP4+glinidas	7 (0,9)	6 (1,15)	1 (0,39)	0,185
Metformina+insulina+glinidas	7 (0,9)	5 (1)	2 (0,8)	0,025
Otras	211 (27)	158 (30)	53 (21)	

Los valores están expresados como participantes con la combinación y porcentaje entre paréntesis.

ECV²², como es nuestro caso. Elegir un rango específico de HbA1c requiere tener en cuenta varios factores, incluida una evaluación del riesgo cardiovascular, la presencia de comorbilidades, los años de evolución de la diabetes y la fragilidad del paciente, entre otros²³. A pesar de esto, Barrot-de la Puente et al., en un entorno similar, encuentran en el subgrupo de pacientes con DM2 de mayor edad (> 65 años), mejor control de objetivos glucémicos y de otros FRCV que los pacientes más jóvenes, a pesar de tener mayor prevalencia de complicaciones crónicas²⁴.

Para el resto de los FRCV, los porcentajes de pacientes con los factores de riesgo controlados en nuestro estudio son inferiores a los encontrados en otros trabajos en el ámbito nacional, fundamentalmente en lo que respecta a peso (sobre todo en mujeres, salvo en el estudio de Franch-Nadal et al. en el que es similar) y colesterol-LDL^{6,17,18}. Al igual que en ellos, las mujeres que habían presentado ECV previa tenían en general peor control de los FRCV que los varones, excepto para el hábito tabáquico. En el estudio

ESCADIANE, donde se valora el control de FRCV en pacientes diabéticos > 65 años, el 69,1% de los que tenían ECV previa tenían niveles de colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl²⁵, similar a los encontrados en nuestro estudio. Sin embargo, al tratarse de pacientes con DM2 y ECV establecida, si consideramos buen control niveles de colesterol-LDL por debajo de 70 mg/dl, solo el 31,2% de varones y el 20,9% de las mujeres ($p < 0,001$) conseguían estas cifras.

Con respecto al hábito tabáquico, la mayoría de los varones son exfumadores, con un porcentaje similar para fumadores activos y no fumadores, sin embargo, la mayoría de las mujeres son no fumadoras. Este hecho podría estar relacionado con la mayor prevalencia de arteriopatía periférica que presentan los varones, dada su conocida relación con el hábito tabáquico²⁶. Un último informe de la OECD¹³ pone de manifiesto que aunque España presenta peores cifras que otros países miembros en el control de la tasa de fumadores y de sobrepeso, obtiene mejores resultados en términos de obesidad, niveles de colesterol e hipertensión,

Tabla 5 Grado de control de los factores de riesgo cardiovascular según el género

	Total	Hombres	Mujeres	Significación
HbA1c (%)				
< 7	1.227 (39,5)	836 (40,3)	391 (37,7)	0,021
7-8	1.219 (39,2)	817 (39,4)	402 (38,8)	
8-8,5	284 (9,1)	176 (8,5)	108 (10,4)	
8,5-10	309 (9,9)	190 (9,2)	119 (11,5)	
> 10	71 (2,3)	55 (2,7)	16 (1,5)	
Presión arterial (mmHg)				
PA < 140/90	1.777 (57,3)	1.215 (58,7)	562 (54,5)	0,026
Perfil lipídico (mg/dl)				
C-total ≤ 250	2.952 (95,5)	1.992 (96,5)	960 (93,6)	< 0,001
C-LDL				
< 70	822 (27,7)	615 (31,2)	207 (20,9)	< 0,001
70-100	1.013 (34,2)	686 (34,8)	327 (33,0)	
> 100	1.128 (38,1)	672 (34,1)	456 (46,1)	
C-HDL > 40 (hombres), > 50 (mujeres)	1.649 (55,4)	1.229 (61,9)	420 (42,4)	< 0,001
Triglicéridos < 150	1.693 (55,1)	1.163 (56,7)	530 (52,1)	0,017
IMC (kg/m²)				
< 25	359 (11,7)	241 (11,9)	118 (11,5)	< 0,001
25-27	489 (16,0)	345 (17,0)	144 (14,0)	
27-30	847 (27,7)	601 (29,6)	246 (24,0)	
30-35	959 (31,4)	635 (31,3)	324 (31,6)	
> 35	402 (13,2)	209 (10,3)	193 (18,8)	
Obesidad abdominal (cm)				
≤ 102 (hombres), ≤ 88 (mujeres)	1.524 (63,4)	881 (55,4)	643 (79,0)	< 0,001
FG (MDRD) (ml/min/1,73m²)				
> 60	2.112 (68,2)	1.583 (76,7)	529 (51,3)	< 0,001
60-45	568 (18,3)	265 (12,8)	303 (29,4)	
45-30	314 (10,1)	160 (7,7)	154 (14,9)	
< 30	102 (3,3)	57 (2,8)	45 (4,4)	
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)				
< 30	1.179 (63)	780 (62,8)	399 (63,4)	0,037
30-300	600 (32,1)	390 (31,4)	210 (33,4)	
≥ 300	92 (4,9)	72 (5,8)	20 (3,2)	
Hábito tabáquico				
Fumador activo	359 (11,7)	291 (14,1)	68 (6,7)	< 0,001
Exfumador	1.635 (53,3)	1.467 (71,2)	168 (16,7)	
No fumador	1.073 (35,0)	301 (14,6)	772 (76,6)	

Los valores están expresados como número total y porcentaje entre paréntesis.

3 de los factores de riesgo más relacionados con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular⁵.

Solo el 5,8% de los pacientes presentaron hipoglucemias graves en los últimos 6 meses, probablemente debido al mal control que presentaban (solo el 39,5% tenía cifras de HbA1c inferiores a 7), sin embargo, estas cifras son inaceptables en este tipo de pacientes, sobre todo teniendo en cuenta la asociación de estas con arritmias y eventos cardiovasculares²⁷.

El patrón de tratamiento antidiabético actual que siguen los pacientes con DM2 y ECV en nuestro país está lejos de lo que aconsejan las guías de práctica clínica en general, donde se pone de manifiesto que el tratamiento del paciente diabético debe contemplar no solo la glucemia, sino evitar en la medida de lo posible complicaciones

macro- y microvasculares, priorizando por tanto aquellos fármacos que hayan demostrado reducir morbimortalidad además de la reducción de cifras de HbA1c, especialmente en pacientes con DM2 y antecedentes de ECV. Solo un 13,7% toma inhibidores-SGLT2 y tan solo un 9,4% agonistas GLP1, siendo hoy por hoy los únicos que han demostrado reducir morbimortalidad en este grupo de pacientes, con menor número de hipoglucemias²⁸⁻³⁰. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que la incorporación de estos fármacos a las guías es relativamente reciente, y quizás no del todo conocido por algunos de los profesionales.

El 97,9% de nuestros pacientes estaban en terapia antihipertensiva combinada, siendo el antihipertensivo más utilizado un betabloqueante, seguido muy de cerca por

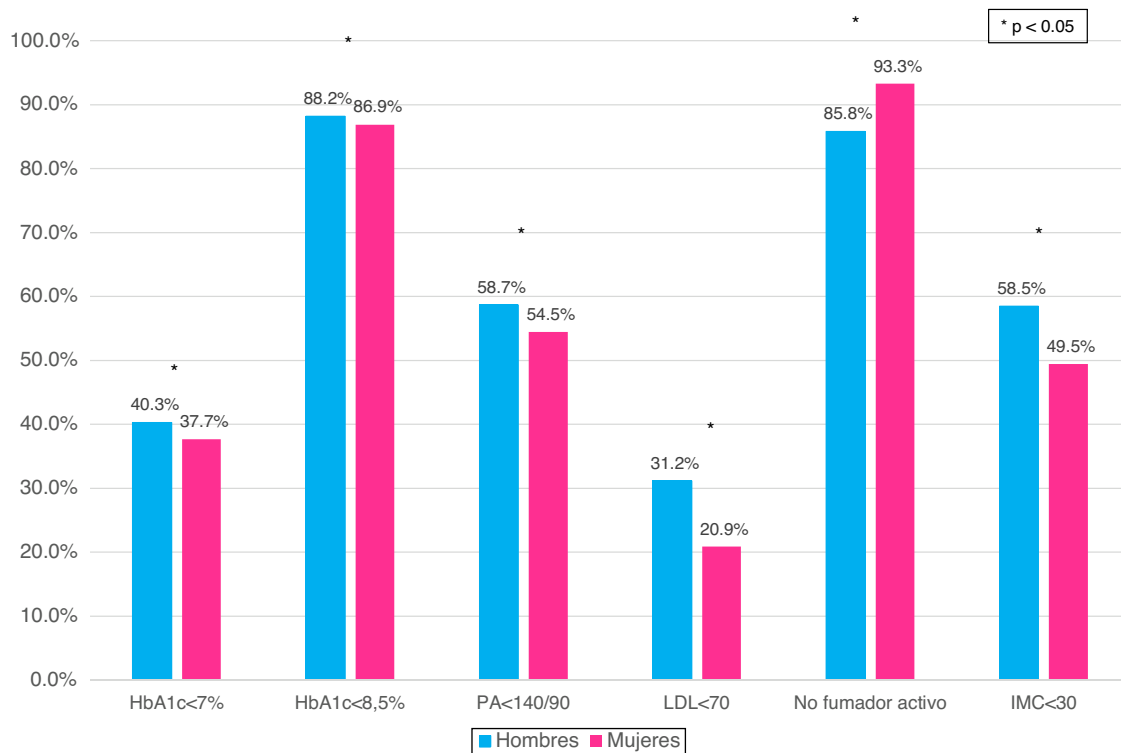


Figura 1 Control de FRCV en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular.

Tabla 6 Pacientes con mal control de los factores de riesgo cardiovascular sin tratamiento farmacológico

	N total (%)	Hombres	Mujeres	Significación
HbA1c > 10 sin tratamiento hipoglucemiante	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
HbA1c > 8,5 sin tratamiento hipoglucemiante	2 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	0,555
HbA1c > 8 sin tratamiento hipoglucemiante	4 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,1)	> 0,999
HbA1c > 7 sin tratamiento hipoglucemiante	11 (0,3)	7 (0,3)	4 (0,4)	> 0,999
PA ≥ 140/90 sin tratamiento antihipertensivo	79 (2,5)	49 (2,3)	30 (2,9)	0,398
LDL ≥ 70 sin tratamiento hipolipemiante	260 (8,4)	146 (7,0)	114 (11,0)	< 0,001
LDL ≥ 100 sin tratamiento hipolipemiante	169 (5,4)	92 (4,4)	77 (7,4)	0,001

Los valores están expresados como número total y porcentaje entre paréntesis.

diuréticos, ARA II e IECA, estando en este punto de acuerdo con las recomendaciones de las guías en pacientes en prevención secundaria. De igual forma ocurre con respecto a los hipolipemiantes, el 89,2% de los pacientes estaban con algún tratamiento y la mayoría en terapia combinada (98,6%)^{11,14}. La proporción de mujeres tratadas con estatinas fue inferior a los hombres ($p < 0,001$), a pesar de tener los objetivos de colesterol-LDL peor controlados que ellos ($p < 0,001$). Esto también ocurre en trabajos similares de ámbito nacional^{6,7,18}.

Son muy escasos los pacientes que a pesar de tener mal control de los FRCV no tenían tratamiento farmacológico específico. Los resultados enfatizan la necesidad de implementar medidas para prevenir y tratar mejor los FRCV en el subgrupo de mujeres diabéticas, debiendo ser más incisivos concretamente con las estatinas.

Como limitaciones del estudio queremos señalar el posible infraregistro en las historias clínicas, no solo de datos antropométricos o de laboratorio, sino también de datos clínicos, como prevalencia de hipoglucemias, o incluso en la cumplimentación del tratamiento, de ahí la necesidad de insistir en la mejora de los registros. Otra limitación es la dificultad y variabilidad a la hora de individualizar el grado de control glucémico en función de las características personales, hecho que dificulta el manejo agregado de los datos y su comparación. También queremos resaltar que las mujeres tenían más años de evolución de la diabetes y eran de mayor edad, lo que podría limitar la comparación de los resultados en función del género, pero estos datos son un reflejo de lo que ocurre en las consultas de atención primaria. Por otro lado, el tipo de evento que tenían los pacientes podría ser también un sesgo de selección, ya

que al ser el muestreo de tipo consecutivo y seleccionar los pacientes según acudían a consulta, aquellos con graves secuelas (ACVA, amputaciones, ...) podrían o no acudir a las revisiones o acudir más frecuentemente, sin embargo, el elevado número de pacientes y la distribución con proporcionalidad nacional nos hace pensar en su validez externa. Otra fortaleza es que este estudio está realizado con datos de la práctica clínica de la vida real, lo que nos da más información de lo que realmente ocurre en nuestro entorno.

Conclusiones

El grado de control glucémico de los pacientes con DM2 y ECV en España es mejorable, individualizando los objetivos y minimizando el riesgo de hipoglucemias.

El patrón de tratamiento antidiabético actual que siguen los pacientes con DM2 y ECV en nuestro país está lejos de lo que aconsejan las guías de práctica clínica en general, que recomiendan fármacos que han demostrado su eficacia en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular y que además presentan bajo riesgo de hipoglucemias, para no solo optimizar el grado de control glucémico sino también el resto de los FRCV.

Las diferencias en el control de los principales factores de riesgo de las personas con DM2 y ECV en España en función del género son significativas, siendo peor en las mujeres para el perfil lipídico y obesidad, y a pesar de ello reciben menos tratamiento que los varones.

Confidencialidad de los datos

En el tratamiento de la información relativa a los pacientes se ha respetado la confidencialidad de los mismos y seguido los protocolos del centro de trabajo.

Financiación

Este trabajo ha sido desarrollado gracias al soporte financiero de Almirall. Las fuentes financieras no han tenido ningún papel en el diseño del estudio, recogida de datos o interpretación de los mismos. Tampoco han participado en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los colaboradores de la redGDPS que han participado en este estudio.

Bibliografía

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>.
2. Aguilar-Palacio I, Martínez-Beneito MA, Rabanaque MJ, Borrell C, Cirera L, Daponte A, et al. Diabetes mellitus mortality in Spanish cities: Trends and geographical inequalities. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:453–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2017.05.006>.
3. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-de-la-Cámara A. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01367.x>.
4. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: The Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33:442–9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0749>.
5. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5:444, <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.444>.
6. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: results from the eControl Study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–11, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/131709>.
7. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M. 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, <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1679>.
8. Llamazares Iglesias O, Sastre Marcos J, Peña Cortés V, Luque Pazos A, Cánovas Gaillemin B, Vicente Delgado A. Control metabólico y de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus. Resultados a los 4 años. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:117–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.004>.
9. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.05.028>.
10. Ford ES. Trends in the control of risk factors for cardiovascular disease among adults with diagnosed diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2008*. *J Diabetes*. 2011;3:337–47, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00148.x>.
11. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Aten Primaria*. 2016;48:325–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.002>.
12. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2006;29:531–7.
13. Cardiovascular disease and diabetes. Policies for better health and quality of care. OECD Publishing; 2015, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264233010-en>.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl. 1:S75–87, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S012>.
15. Higgins V, Piercy J, Roughley A, Milligan G, Leith A, Siddall J, Benford M. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: a long-term view of real-world treat-

- ment between 2000 and 2015. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:371–80, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S120101>.
16. Navarro-Vidal B, Banegas JR, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A. Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One*. 2013;8:e61549, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061549>.
 17. Cosín Aguilar J, Rodríguez Padial L, Hernández Martínez A, Arístegui Urrestarazu R, Masramón Morell X, Armada Peláez B. Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:126–32, <http://dx.doi.org/10.1157/13090381>.
 18. Herrero A, Garzón G, Gil A, García I, Vargas E, Torres N. Grado de control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes con y sin enfermedad cardiovascular. *Semergen*. 2015;41:354–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.005>.
 19. Ali MK, McKeever Bullard K, Imperatore G, Barker L, Gregg EW, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007–2010. *MMWR Suppl*. 2012;61:32–7.
 20. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015;314:1021, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10029>.
 21. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.3.335>.
 22. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554–9.
 23. American Diabetes association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl. 1:S11–24, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S005>.
 24. Barrot-de la Puente J, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mundet-Tudurí X, Casellas A, Fernandez-Real JM, et al. Older type 2 diabetic patients are more likely to achieve glycaemic and cardiovascular risk factors targets than younger patients: analysis of a primary care database. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1486–95, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12741>.
 25. Sangrós-González FJ, Martínez-Candela J, Avila-Lachica L, Díez-Espino J, Millaruelo-Trillo JM, García-Soidán J. Control glucémico de los pacientes ancianos con diabetes mellitus tipo 2 en España (2015) y su relación con la capacidad funcional y la comorbilidad. *Estudio Escadiane*. *Rev Clin Esp*. 2017;217:495–503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.08.003>.
 26. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5:189–93.
 27. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33:1389–94, <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-2082>.
 28. 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;373:2117–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
 29. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med [Internet]*. 2018 Feb 17;130:149–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2018.1423852>
 30. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:1–13, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1239707>.