



## ORIGINAL

# Coste del tratamiento farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular en población diabética anciana según género (Estudio ESCADIANE)



Luis Ávila Lachica<sup>a,\*</sup>, Javier Sangrós González<sup>b</sup>, Antonio García Ruiz<sup>c</sup>, Francisco Javier García-Soidán<sup>d</sup>, José Manuel Millaruelo Trillo<sup>e</sup>, Daniel Bordonaba Bosque<sup>f</sup> y Juan Martínez Candela<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica Vélez Norte, Vélez Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Torrero la Paz, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Cátedra de Economía de la Salud y URM, Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>d</sup> Centro de Salud de Porriño, Pontevedra, España

<sup>e</sup> Centro de Salud Torrero la Paz, Zaragoza, España

<sup>f</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Mariano Yago, Yecla, Murcia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2019

Aceptado el 22 de mayo de 2019

## Palabras clave:

Diabetes

Ancianos

Comorbilidad

Factores de riesgo cardiovascular

Coste

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar el coste del tratamiento farmacológico utilizado para el control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 > 65 años y la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en función del género.

**Diseño:** Estudio transversal, observacional, multicéntrico.

**Emplazamiento:** Ámbito nacional.

**Participantes:** Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 > 65 años.

**Mediciones principales:** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y su coste en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Resultados:** Se estudiaron 947 pacientes (53% mujeres) con una edad media de  $76,2 \pm 7,3$  años. El 14% habían sufrido un infarto agudo de miocardio (17,8% varones vs. 10,7% mujeres;  $p=0,001$ ), el 11,9% un accidente cerebrovascular (13,7% varones vs. 10,5% mujeres;  $p=ns$ ), el 11,3% insuficiencia cardíaca (10,9% varones vs. 11,7% mujeres;  $p=ns$ ) y el 9% enfermedad arterial periférica (12,1% varones vs. 6,3% mujeres;  $p=0,001$ ). El mayor coste en el tratamiento fue para los antidiabéticos orales ( $414,76 \pm 210,18$  € paciente/año), debido fundamentalmente a los inhibidores DPP-4 (49,9% del coste de los antidiabéticos), seguidos de la insulina basal (29,95%) y sin diferencias significativas entre género. El gasto anual de antihipertensivos por paciente/año fue mayor en mujeres que en varones ( $86,80 \pm 32,84$  vs.  $78,24 \pm 26,86$ ;  $p=0,0001$ ). El de antiagregantes significativamente menor ( $20,87 \pm 7,25$  en mujeres vs.  $30,21 \pm 13,68$ ;  $p=0,0001$ ).

**Conclusiones:** Los antidiabéticos supusieron el mayor coste en el control de los factores de riesgo cardiovascular del paciente diabético > 65 años, seguido de los hipotensores, hipolipemientes y por último los antiagregantes. Las mujeres presentaron mayor gasto en hipotensores y los hombres en antiagregantes. En varones, las complicaciones macrovasculares más frecuentes fueron infarto IAM, arritmias y ACV. Solo hubo diferencias con respecto al género para infarto.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luis.avilalachica@gmail.com](mailto:luis.avilalachica@gmail.com) (L. Ávila Lachica).

## Cost of cardiovascular risk factors treatment in elderly diabetic population based on gender (ESCADIANE Study)

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Diabetes  
Elderly  
Comorbidity  
Cardiovascular risk factors  
Cost

**Aims:** To study the cost of pharmacological treatment used for the control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) > 65 years and the prevalence of cardiovascular complications according to gender.

**Design:** Cross-sectional, observational, multicentric study.

**Location:** National study.

**Participants:** Patients with diabetes mellitus 2 > 65 years.

**Main measurements:** prevalence of cardiovascular risk factors and their cost in patients with diabetes mellitus 2.

**Results:** We studied 947 patients (53% females) with a mean age of  $76.2 \pm 7.3$  years. 14% had suffered acute myocardial infarction (17.8% men vs. 10.7% women,  $p = .001$ ), 11.9% had stroke (13.7% men vs. 10.5% women;  $p = ns$ ), 11.3% heart failure (10.9% men vs. 11.7% women,  $p = ns$ ) and 9% peripheral arterial disease (12.1% men vs. 6.3% women;  $p = .001$ ). Oral antidiabetic drugs accounted for the highest cost ( $414.76 \pm 210.18$  € patient / year), mainly due to DPP-4 inhibitors (49.9% of the cost of antidiabetics), followed by basal insulin (29.95%) and without significant differences between gender. The annual expenditure of antihypertensive drugs per patient/year was higher in women than in men ( $86.80 \pm 32.84$  € vs.  $78.24 \pm 26.86$ ,  $p = 0.0001$ ). The antiaggregants significantly lower in women ( $20.87 \pm 7.25$  € vs.  $30.21 \pm 13.68$ ,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusions:** Antidiabetic drugs represented the highest cost in controlling cardiovascular risk factors in diabetic patients > 65 years of age, followed by hypotensives, hypolipemics and antiaggregants. Women had higher spending on anti-hypertensives and men on antiaggregants.

The most frequent macrovascular complications in men were AMI, arrhythmias and stroke. There were only gender differences for infarction.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un serio problema de salud en la mayoría de los países occidentales y su prevalencia ha aumentado de manera continua en las últimas décadas, particularmente en los pacientes mayores de 65 años<sup>1,2</sup>. Por este motivo, han aparecido diferentes guías clínicas y recomendaciones para el tratamiento y manejo de la DM2 en ancianos<sup>3,4,5</sup>.

En España, la prevalencia de la DM2 en pacientes mayores de 65 años según datos del estudio Di@betes<sup>6</sup>, se sitúa entre el 25 y el 35%, con diferencias en función del género y la edad. En pacientes entre 61 y 75 años, la diabetes conocida afecta al 24,8% de los varones y al 18,7% de las mujeres. En mayores de 76 años, la prevalencia de diabetes conocida es del 20,7% en varones y del 23,2% en mujeres. La diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 es más del doble que el descrito para la población general, por lo que el abordaje integral y el control de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes es tan importante como el control glucémico<sup>7</sup>.

La consideración del género de los pacientes a la hora de valorar el manejo de las enfermedades, especialmente en el caso de la DM2 y las enfermedades cardiovasculares es un aspecto poco estudiado, a pesar de que hay trabajos que indican importantes diferencias<sup>8</sup>. Una revisión de la literatura muestra que en personas con DM2<sup>9</sup>, los hombres tienen mejor perfil de riesgo cardiovascular en comparación con las mujeres y según un estudio reciente, las mujeres diabéticas tienen de tres a cinco veces mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que las mujeres no diabéticas<sup>10</sup>, atenuando la diabetes las posibles ventajas de las mujeres respecto al menor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares. Otros estudios afirman que existe una interacción entre sexo y diabetes, mostrando que las mujeres con diabetes tenían un 19% más de riesgo de muerte total y reciben con menos frecuencia que los hombres fármacos para la prevención del riesgo cardiovascular,

concluyendo que la diabetes está vinculada a un mayor incremento de la mortalidad en las mujeres que en los hombres<sup>11</sup>, aunque desde que tenemos la perspectiva de género esto está cambiando y en 2014 por primera vez desde 1984 murieron más hombres que mujeres en los Estados Unidos<sup>12</sup>. Esto refleja la existencia de desigualdades en el manejo del paciente y en el uso de regímenes terapéuticos en función del género<sup>13,14</sup>.

Por otra parte, se ha objetivado, que los pacientes ancianos diabéticos tienen una elevada prevalencia de discapacidad, de muertes prematuras y de comorbilidades asociadas como la hipertensión, la enfermedad coronaria o la enfermedad cerebrovascular y además suelen estar politratados<sup>15</sup>. Esto implica un importante coste sanitario y se estima, a nivel mundial, que los costes derivados de la DM ascienden a 673.000 millones de dólares (un 12% del gasto sanitario total en 2015 en adultos)<sup>16</sup>. En España, la diabetes es una de las principales enfermedades crónicas, y sus costes sanitarios podrían suponer en torno a un 8,8% del gasto total del Sistema Nacional de Salud<sup>17</sup>, incluso estimándolos de manera conservadora.

El estudio ESCADIANE diseñado por el Grupo de Atención Primaria de la Sociedad Española de Diabetes, nos permitió conocer el grado de control glucémico de los paciente ancianos con DM2 en España y su relación con la capacidad funcional<sup>18</sup>.

El objetivo principal de este estudio es analizar el coste del tratamiento farmacológico utilizado para el control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 > 65 años y la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en función del género.

## Métodos

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, transversal, multicéntrico, de ámbito nacional, financiado por el grupo de atención primaria y prediabetes de la Sociedad Española de Diabetes.

**Criterios de inclusión:** pacientes con DM2  $\geq$  65 años que pertenecían al cupo de los médicos investigadores y cuya historia clínica

tenía los datos necesarios para cumplimentar el cuestionario de recogida de datos.

Se adoptaron los criterios diagnósticos de la ADA del 2011<sup>19</sup>: pacientes con síntomas cardinales de diabetes y una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl, o glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl o una hemoglobina glucosilada  $\geq 6,5\%$  o una glucemia en sangre dos horas después de la ingesta de 75 g de glucosa anhidra  $\geq 200$  mg/dl, en estos 3 últimos casos, confirmado con segunda analítica.

Los participantes en el estudio debían firmar el consentimiento informado (o su representante legal) y no tenían que estar participando en ningún otro tipo de estudio epidemiológico.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes  $< 65$  años, a los que no cumplían los criterios diagnósticos de DM2 según la ADA 2011 en el momento de iniciar la fase de reclutamiento del estudio, a pacientes en situación terminal y aquellos cuya historia clínica no aportaba los datos necesarios y suficientes para el estudio a juicio del comité evaluador.

Los investigadores participantes eran médicos de Atención Primaria de las diferentes comunidades autónomas, distribuidos de forma proporcional a la población de cada comunidad autónoma de España. Finalmente participaron 82 investigadores que reclutaron un total de 947 pacientes. Los investigadores colaboraron de forma voluntaria y desinteresada y eran miembros del grupo de Atención Primaria de la Sociedad Española de Diabetes (SED) o médicos de Atención Primaria interesados en el manejo de la DM2. El estudio se desarrolló entre octubre del 2014 y abril del 2015.

Para la selección de la muestra a cada médico investigador se le propuso seleccionar, de su consulta, doce pacientes. Con el fin de realizar el muestreo de forma aleatoria se proporcionó una secuencia de números aleatorios mediante la que se debían elegir 12 pacientes de un listado en el que figuraban todos los diabéticos conocidos  $> 65$  años, de la consulta de cada médico investigador.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró la prevalencia de DM2 en pacientes mayores de 65 años en España que, basándonos en el estudio Di@bet.es<sup>6</sup>, para un nivel de confianza del 95% se calculó que con una muestra de 939 pacientes se conseguiría una precisión entre el 2% y el 3%.

#### *Descripción de las variables del estudio*

Se recopilaron variables demográficas, antropométricas y clínicas como la edad (años), sexo, peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg), años de evolución y fecha de diagnóstico de la DM2 y los datos de las siguientes variables analíticas: HbA1c (%), glucemia basal (mg/dl), perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos; [mg/dl]), perfil hepático, creatinina plasmática (mg/dl), filtrado glomerular estimado según la fórmula Modification of Diet in Renal Disease e índice albúmina/creatinina (mg/g). Se consideró hipertensión cuando el valor de la PAS era  $\geq 140$  y/o PAD  $\geq 90$  mmHg y/o el paciente recibía tratamiento antihipertensivo. Se consideró hipercolesterolemia cuando el valor del CT era  $\geq 200$  mg/dl y/o el paciente recibía tratamiento hipolipemiente, e hipertrigliceridemia cuando la concentración de triglicéridos era  $> 200$  mg/dl.

Respecto a las complicaciones cardiovasculares, se recogió información de la historia clínica con diagnóstico confirmado y datado de cardiopatía isquémica (ángor pectoris o infarto de miocardio), enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, hipertrofia ventricular izquierda y arritmia cardíaca. También se recogieron complicaciones microvasculares tales como enfermedad renal, neuropatía y retinopatía. Por último, se analizó el tratamiento farmacológico que constaba en la historia clínica del paciente y que estaba relacionado con enfermedad cardiovascular o sus factores de riesgo: antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes y/o anticoagulantes. No

se incluyeron aquellos que no suponían un coste asociado al sistema nacional de salud por no estar financiado el tratamiento como es tabaco y obesidad.

#### *Análisis de costes*

El análisis de costes se realizó bajo la perspectiva del sistema nacional de salud, analizando el coste que supone el tratamiento farmacológico de los principales factores de riesgo cardiovascular. Para el cálculo del coste se utilizó la base de datos del nomenclátor de productos farmacéuticos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>20</sup>. Para el cálculo de los costes, se recurrió a la dosis definida diaria de cada fármaco utilizado.

#### *Autorización del estudio*

El estudio fue calificado como un «Estudio Postautorización Observacional-Otros Diseños» (EPA-OD) por la Agencia Española del Medicamento, con el código: FJS- DIA-2013-01 y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

#### *Análisis estadístico*

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas, antropométricas y analíticas. Las variables continuas se han descrito mediante medidas de tendencia central (media y/o mediana), medidas de tendencia no central (cuartiles) y medidas de dispersión (desviación estándar); las variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para la comparación de variables cuantitativas, si seguía una distribución normal se utilizaron pruebas paramétricas (prueba t-Student o ANOVA), en caso contrario se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney o Prueba de Kruskal Wallis), todas ellas para muestras independientes.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se estudiaron diferencias entre proporciones mediante prueba Chi-cuadrado (corrección de Yates cuando fue necesario). En caso de realizar comparaciones múltiples se aplicó el método de Bonferroni. Se tomó como nivel de significación  $p < 0,05$ . Para el estudio estadístico se utilizó el Software IBM SPSS Statistics v.23.

### **Resultados**

Las características de la población estudiada se muestran en la [tabla 1](#). La edad media de los pacientes fue  $76,2 \pm 7,3$  años, ligeramente superior en mujeres ( $76,8 \pm 7,3$  vs.  $75,6 \pm 7,2$  años;  $p = 0,012$ ). La media de años de evolución de la DM2 fue de  $11,6 \pm 7,9$  años, sin diferencias entre género. El 25% tenían más de 15 años de evolución. El 75% de los pacientes tenía una HbA1c  $< 7,5\%$ . Entre un 10% y un 14% de los pacientes tenían registrados episodios de hipoglucemias sintomáticas.

Las mujeres presentaron niveles más elevados de colesterol total, HDL, LDL ( $p = 0,0001$ ) y triglicéridos ( $p = 0,007$ ). El IMC fue algo superior en las mujeres ( $29,82$  vs.  $29,10$ ;  $p = 0,016$ ), y la relación perímetro abdominal/estatura fue mayor en mujeres ( $0,641 \pm 0,086$  vs.  $0,625 \pm 0,069$ ;  $p = 0,002$ ). Las mujeres también presentaron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión ( $p = 0,0001$ ).

Las complicaciones macro- y microvasculares de los pacientes en función del género están resumidas en la [tabla 2](#). Las enfermedades cardiovasculares más frecuentes en varones, estaban presentes en el 40,4%. Un porcentaje más elevado de varones habían sufrido infarto agudo de miocardio ( $17,8$  vs.  $10,7\%$  de las mujeres;  $p = 0,001$ ) y enfermedad arterial periférica ( $12,1\%$  varones vs.  $6,3\%$  mujeres;

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas de la población estudiada

| Variables                  | Media (DE)       |                            |                            | Significación valor de p |
|----------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                            | Total<br>N = 942 | Hombres<br>N = 442 (46,9%) | Mujeres<br>N = 500 (53,1%) |                          |
| Edad (años)                | 76,2 (7,3)       | 75,6 (7,2)                 | 76,8 (7,3)                 | 0,012                    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )   | 29,48 (4,61)     | 29,10 (3,97)               | 29,82 (5,1)                | 0,016                    |
| PAS (mmHg)                 | 135,8 (15,5)     | 135,9 (15,1)               | 135,6 (15,9)               | 0,756                    |
| PAD (mmHg)                 | 74,7 (9,9)       | 75,2 (9,7)                 | 74,4 (10,1)                | 0,209                    |
| Glucemia basal (mg/dl)     | 137,1 (39,6)     | 138,7 (38,8)               | 135,7 (40,3)               | 0,256                    |
| HbA1c (%)                  | 7,04 (1,15)      | 7,03 (1,13)                | 7,05 (1,18)                | 0,750                    |
| c Total (mg/dl)            | 173,7 (37,3)     | 164,3 (34,6)               | 181,9 (37,6)               | <b>0,0001</b>            |
| c LDL (mg/dl)              | 96,2 (31,4)      | 91,4 (30,1)                | 100,4 (31,9)               | <b>0,0001</b>            |
| c HDL (mg/dl)              | 51,2 (14,4)      | 47,5 (13,4)                | 54,3 (14,5)                | <b>0,0001</b>            |
| Triglicéridos (mg/dl)      | 139,2 (70,2)     | 132,6 (71,3)               | 145,1 (68,8)               | <b>0,007</b>             |
| Creatinina (mg/dl)         | 1,08 (3,3)       | 1,09 (0,5)                 | 1,07 (4,5)                 | 0,954                    |
| GOT (mg/dl)                | 21,1 (12,7)      | 22,0 (19,6)                | 20,3 (14,1)                | 0,073                    |
| GPT (mg/dl)                | 20,8 (16,1)      | 22,7 (19,6)                | 19,2 (12,1)                | <b>0,001</b>             |
| GGT (mg/dl)                | 36,4 (47,0)      | 43,6 (55,8)                | 30,2 (36,9)                | <b>0,000</b>             |
| Hemoglobina (mg/dl)        | 13,4 (1,7)       | 14,0 (1,7)                 | 12,8 (1,5)                 | <b>0,000</b>             |
| Hematocrito                | 40,0 (7,0)       | 41,3 (8,0)                 | 38,8 (5,8)                 | <b>0,000</b>             |
| Índice de Barthel          | 92,45 (17,5)     | 94,92 (15,4)               | 90,27 (18,9)               | <b>0,0001</b>            |
| HTA N (%)                  | 731 (78,4)       | 316 (43,2)                 | 415 (56,8)                 | <b>0,0001</b>            |
| Hipercolesterolemia N (%)  | 545 (58,5)       | 231 (42,4)                 | 314 (57,6)                 | <b>0,0001</b>            |
| Hipertrigliceridemia N (%) | 224 (24,0)       | 95 (42,5)                  | 129 (57,5)                 | <b>0,0001</b>            |
| Fumador N (%)              |                  |                            |                            | <b>0,001</b>             |
| Habitual                   | 62 (6,7)         | 49 (79,0)                  | 13 (21,0)                  |                          |
| Exfumador                  | 214 (23,0)       | 195 (91,1)                 | 19 (6,0)                   |                          |
| No fumador                 | 656 (70,4)       | 195 (29,7)                 | 461 (70,3)                 |                          |

c: colesterol; DE: desviación estándar; GGT: enzima gamma glutamil transpeptidasa; GOT: enzima aspartato aminotransferasa; GPT: enzima alanina aminotransferasa; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; N: número total (porcentaje); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

En negrita, diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

**Tabla 2**  
Frecuencia de complicaciones macro- y microvasculares en la población del estudio ESCADIANE, en función del género

|                                       | Población total<br>N (%) | Hombres<br>(%) | Mujeres<br>(%) | p      |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|--------|
| <b>Complicaciones macrovasculares</b> | 379 (40,4%)              | 202 (46,1%)    | 176 (35,5%)    | 0,0008 |
| Infarto agudo de miocardio            | 131 (14,0%)              | 78 (17,8%)     | 53 (10,7%)     | 0,001  |
| Accidente cerebrovascular             | 113 (12,0%)              | 60 (13,7%)     | 52 (10,5%)     | ns     |
| Insuficiencia cardíaca                | 106 (11,3%)              | 48 (10,9%)     | 58 (11,7%)     | ns     |
| Enf. arterial periférica              | 84 (9,0%)                | 53 (12,1%)     | 31 (6,30%)     | 0,001  |
| Arritmia                              | 130 (13,9%)              | 63 (14,4%)     | 67 (13,5%)     | ns     |
| <b>Complicaciones microvasculares</b> | 275 (29,3%)              | 129 (29,4%)    | 146 (29,3%)    | 0,9747 |
| Insuficiencia renal*                  | 168 (17,9%)              | 84 (19,1%)     | 84 (16,9%)     | ns     |
| Neuropatía diabética                  | 58 (6,20%)               | 29 (6,60%)     | 29 (5,80%)     | ns     |
| Retinopatía diabética                 | 111 (11,8%)              | 47 (10,7%)     | 64 (12,9%)     | ns     |
| (no proliferativa y/o proliferativa)  |                          |                |                |        |

\* Insuficiencia renal definida como MDRD  $\leq 45$  ml/m/1,73 m<sup>2</sup>.

ns: no significativo; p: nivel de significación.

p = 0,001). Para las complicaciones microvasculares no hubo diferencias respecto al género.

Respecto al coste de la medicación (tabla 3), los fármacos anti-diabéticos fueron el grupo que suponían mayor coste: 414,76 € paciente/año, seguido de los hipotensores, hipolipemiantes y por último los antiagregantes. Las mujeres presentaron mayor gasto en hipotensores (p = 0,0001) y los hombres en antiagregantes (p = 0,0001). El coste medio anual de los anti-diabéticos e hipolipemiantes fue muy similar tanto en hombres como en mujeres.

Los fármacos utilizados y su distribución por género, se muestran en la tabla 4. Las mujeres utilizaron mayor número de fármacos que los hombres (7,75  $\pm$  3,50 vs. 6,85  $\pm$  3,51; p = 0,0001). El número medio de anti-diabéticos utilizados fue similar en mujeres y en varones (1,29  $\pm$  1,65 vs. 1,42  $\pm$  2,04; p = 0,278), sin embargo para el tratamiento hipotensor fue mayor en mujeres (2,05  $\pm$  1,72 vs. 1,86  $\pm$  2,00; p = 0,125), con una media de 1,95  $\pm$  1,86. Las mujeres emplearon más diuréticos y los hombres más alfabloqueantes.

El hipolipemiante más usado fue atorvastatina, sin diferencias en el género. Los antiagregantes como ácido acetilsalicílico se

utilizaron más en varones (38,7% vs. 30,4%; p < 0,021) siendo el coste de 6,77 € /año en los hombres y 5,31 € /año en mujeres. El porcentaje del consumo total correspondiente a cada familia de fármacos anti-diabéticos se muestra en la figura 1. La metformina fue el anti-diabético más utilizado en ambos grupos (70,0%), seguido de inhibidores DPP-4 (28,3%). Utilizaron insulina el 27,0% de los pacientes, la más utilizada la glargina en ambos grupos.

## Discusión

### Comparación con otros estudios

En un estudio realizado recientemente en una muestra representativa de la población diabética anciana de nuestro país, incluyendo más de novecientos pacientes distribuidos de forma homogénea entre las distintas comunidades autónomas, la prevalencia de las complicaciones cardiovasculares es elevada<sup>18</sup>. Aproximadamente un tercio de los ancianos con DM2 padecen enfermedad macrovascular y de manera semejante a otros estudios

**Tabla 3**

Coste medio por paciente/año y coste anual total, de los principales grupos de fármacos utilizados para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular

| Fármaco                    | Total           | Hombres         | Mujeres         | p      |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| <b>Antidiabéticos</b>      |                 |                 |                 |        |
| Coste medio/ paciente (DE) | 414,76 (210,18) | 357,85 (202,20) | 224,62 (217,54) | 0,2164 |
| Coste anual total (€)      | 390.290         | 178.923         | 211.368         |        |
| <b>Hipotensores</b>        |                 |                 |                 |        |
| Coste medio/ paciente (DE) | 82,79 (29,93)   | 78,25 (26,86)   | 86,80 (32,84)   | 0,0001 |
| Coste anual total (€)      | 77.907          | 34.507          | 43.400          |        |
| <b>Hipolipemiantes</b>     |                 |                 |                 |        |
| Coste medio/ paciente (DE) | 64,32 (22,24)   | 68,08 (22,15)   | 61,01 (22,32)   | 0,8418 |
| Coste anual total (€)      | 60.529          | 30.023          | 30.505          |        |
| <b>Antiagregantes</b>      |                 |                 |                 |        |
| Coste medio/paciente (DE)  | 25,25 (10,27)   | 30,21 (13,68)   | 20,87 (7,25)    | 0,0001 |
| Coste anual total (€)      | 23.757          | 13.322          | 10.435          |        |

DE: desviación estándar; p: nivel de significación; €: euros.

**Tabla 4**

Coste anual y porcentaje de consumo de los diferentes tipos de fármacos utilizados para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres

| Fármaco                           | Coste anual p/año (€) | Total N (%) | Hombres N (%) | Mujeres N (%) | p            |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>Antidiabéticos</b>             |                       | 1387        | 442 (47,22)   | 500 (52,78)   | ns           |
| <i>Biguanidas</i>                 |                       |             |               |               |              |
| Metformina 1000 mg, 50 cp         | 36,50                 | 659         | 320 (48,6)    | 339 (51,4)    | ns           |
| <i>Inhibidores DPP-4</i>          |                       |             |               |               |              |
| Inhibidores $\alpha$ -glucosidasa | 729,35                | 267         | 123 (46,1)    | 144 (53,9)    | ns           |
| <i>Sulfonilureas</i>              |                       |             |               |               |              |
| Gliclazida 60 mg, 60 cp           | 136,02                | 153         | 76 (50,0)     | 76 (50,0)     | ns           |
| <i>Inhibidores SGLT2</i>          |                       |             |               |               |              |
| Acarbosa 100 mg, 100 cp           | 167,54                | 4           | 1 (25)        | 3 (75)        | ns           |
| <i>Análogos GLP1</i>              |                       |             |               |               |              |
| Dapagliflozina 10 mg, 28 cp       | 674,99                | 6           | 5 (83,3)      | 1 (16,7)      | ns           |
| <i>Insulina</i>                   |                       |             |               |               |              |
| Basal (glargina 40 U/d)           | 1680,95               | 15          | 7 (46,7)      | 8 (53,3)      | ns           |
| Rápida (actrapid 15 U/d)          | 759,10                | 255 (27,0)  | 110 (43,1)    | 145 (56,9)    | ns           |
| Mezcla                            | 137,67                | 154 (16,35) | 66 (42,9)     | 88 (57,1)     | ns           |
|                                   |                       | 28 (2,01)   | 11 (39,3)     | 17 (60,7)     | ns           |
|                                   |                       | 74 (7,86)   | 33 (44,6)     | 41 (55,4)     | ns           |
| <b>Antihipertensivos</b>          |                       |             | 414 (43,6)    | 528 (56,4)    | <b>0,000</b> |
| <i>Diuréticos</i>                 |                       |             |               |               |              |
| HCT 25 mg, 28 cp                  | 30,50                 | 191         | 71 (37,2)     | 120 (62,88)   | <b>0,002</b> |
| Furosemida 40 mg, 30 cp           | 27,38                 | 362         | 146 (40,3)    | 216 (59,7)    | <b>0,003</b> |
| <i>Antagonistas del calcio</i>    |                       |             |               |               |              |
| Amlodipino 10 mg, 30 cp           | 30,42                 | 266         | 119 (44,7)    | 147 (55,3)    | ns           |
| <i>IECA</i>                       |                       |             |               |               |              |
| IECA                              | 20,99                 | 323         | 145 (44,9)    | 178 (55,1)    | ns           |
| <i>ARA-II</i>                     |                       |             |               |               |              |
| ARA-II                            | 108,72                | 322         | 138 (42,9)    | 184 (57,1)    | ns           |
| <i>Betabloqueantes</i>            |                       |             |               |               |              |
| Carvedilol 6,25 mg 28, cp         | 32,59                 | 223         | 106 (47,5)    | 117 (52,5)    | ns           |
| <i>Alfabloqueantes</i>            |                       |             |               |               |              |
| Doxazosina 4 mg, 28 cp            | ñewline 94,77         | 53          | 34 (64,2)     | 19 (35,8)     | <b>0,009</b> |
| <b>Antiagregantes</b>             |                       |             | 263 (52,0)    | 243 (48,0)    | ns           |
| <i>Antiagregantes</i>             |                       |             |               |               |              |
| Clopidogrel 75 mg, 28 cp          | 274,27                | 56          | 33 (58,9)     | 23 (41,1)     | ns           |
| Acenocumarol                      | 21,26                 | 127         | 59 (46,5)     | 68 (53,5)     | ns           |
| <b>Hipolipemiantes</b>            |                       | 678         | 322 (47,5)    | 356 (52,5)    | ns           |
| <i>Estatinas</i>                  |                       |             |               |               |              |
| Atorvastatina 20 mg, 28 cp        | 120,6                 | 357         | 284 (46,7)    | 324 (53,3)    | ns           |
| Simvastatina 40 mg, 28 cp         | 28,29                 | 351         |               |               |              |
| <i>Fibratos</i>                   |                       |             |               |               |              |
| Ezetimiba                         | 66,43                 | 45          | 24 (53,3)     | 21 (46,7)     | ns           |
|                                   | 670,17                | 25          | 14 (56,0)     | 11 (44)       | ns           |

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; cp: comprimidos; HCT: hidroclorotiazidas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ns: no significativo; p/año: persona/año.

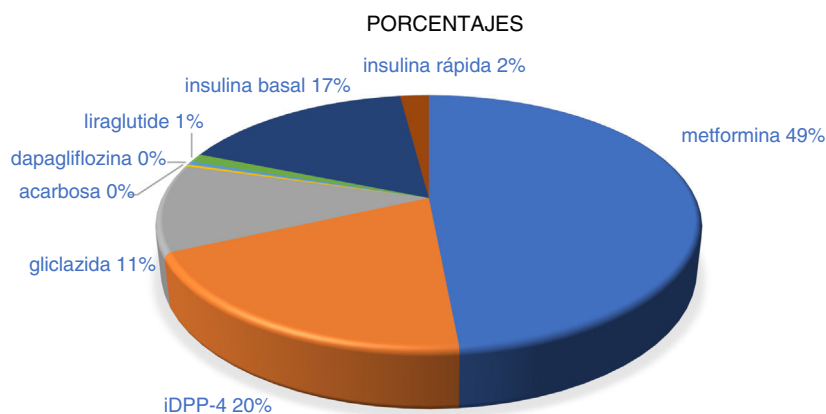
En negrita, diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hombres y el de mujeres.

españoles<sup>21–23</sup>, la principal complicación es la cardiopatía isquémica (13,9%), seguida de la enfermedad cerebrovascular (11,9%) y de la enfermedad arterial periférica (9,0%), sin embargo, la prevalencia de enfermedad macrovascular en España es inferior que en otros países occidentales como Estados Unidos<sup>24</sup>, Alemania<sup>25</sup>, o Francia<sup>26</sup>, incluso en cohortes con edades más jóvenes.

Pese a que estudios de costes en España hay muchos y de muy buena calidad, ninguno conocido analiza el coste del tratamiento de los factores de riesgo en población anciana con diabetes, todos

están hechos en población general con diabetes. Tampoco conocemos ningún trabajo que compare el tratamiento en función del género en este tipo de población.

En el estudio realizado, la enfermedad macrovascular, particularmente el infarto de miocardio y la enfermedad arterial periférica, afecta en mayor medida a los hombres y podría estar asociado a la mayor prevalencia de hábitos tóxicos como el tabaquismo, probablemente relacionados con el modelo de sociedad que vivieron estos pacientes en su juventud. Esta mayor prevalencia de



**Figura 1.** Consumo de fármacos antidiabéticos.

enfermedad cardiovascular en los hombres discrepa con lo descrito en otros trabajos<sup>27</sup>, que señalan cifras superiores de patología macrovascular en las mujeres. La mortalidad cardiovascular tradicionalmente también ha sido superior en las mujeres hasta el año 2014, que tomamos conciencia de las características diferenciales de presentación en la mujer y por primera vez murieron más hombres que mujeres<sup>12</sup>. En las complicaciones microvasculares, por el contrario, no se objetivan diferencias significativas entre géneros y estas afectan prácticamente a la mitad de los pacientes estudiados.

Con respecto al control de los factores de riesgo cardiovascular, los resultados del estudio demuestran que existen diferencias significativas entre géneros. Las mujeres tenían un peor control de la hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Este hecho ha sido señalado sistemáticamente en otros estudios realizados en España y en otros países<sup>28,29</sup>, y se ha asociado a un menor tratamiento farmacológico de estos factores de riesgo cardiovascular en las mujeres<sup>30</sup>, aunque en nuestro estudio las mujeres utilizan un mayor número de fármacos que los hombres a expensas de hipotensores pero no de otros fármacos. De hecho, en nuestro estudio, pese a que las mujeres presentaron un peor perfil lipídico que los hombres, el tratamiento hipolipemiente no se modificó ni se produjo un incremento del gasto sanitario en estos fármacos con respecto a los varones. En el caso de la hipertensión, los resultados sugieren que la situación en España es bien distinta, ya que este factor de riesgo permanece mal controlado en mujeres a pesar de que emplean más fármacos hipotensores, particularmente diuréticos, suponiendo mayor gasto sanitario que en los hombres. Este aspecto ya ha sido descrito en otros estudios que lo relacionan con un dimorfismo dependiente de la edad y/o las hormonas sexuales que hace que las mujeres posmenopáusicas presenten más sensibilidad a la sal que los varones de la misma edad<sup>27</sup>, y el déficit estrogénico observado en estas mujeres se relaciona con una mayor actividad simpática, una sobreexpresión de los receptores AT1, un aumento del factor hipertensivo paratiroideo y una menor respuesta a los betabloqueantes, lo que podría explicar la mayor dificultad en el control de este factor de riesgo<sup>31</sup>.

Otro aspecto relevante de los resultados obtenidos es el control exhaustivo de los niveles de HbA1c de los pacientes ancianos con DM2, tanto en hombres como en mujeres. Estos datos nos inducen a pensar que los pacientes ancianos son tratados para conseguir unos objetivos glucémicos similares a la población diabética general y nos alertan sobre el riesgo potencial de hipoglucemias. Según las guías clínicas y consensos actuales, los objetivos de tratamiento de estos pacientes deberían evitar el control glucémico estricto, pues se asocia a mayor riesgo de hipoglucemias<sup>32</sup>. Barrot de la Puente en un reciente estudio sobre el grado de control de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes

diabéticos ancianos<sup>21</sup> y basado en información recogida de la base de datos de la historia clínica informatizada de Cataluña, muestra unas cifras de HbA1c similares a las de nuestro estudio. Este exceso de control se ha constatado también en otros estudios internacionales<sup>33</sup> y nos deben hacer reflexionar acerca de los objetivos de control glucémico en los pacientes ancianos de nuestro país y valorar la posibilidad de que los estemos sobretratando, lo que además de producir efectos no deseados, podría suponer un incremento del gasto farmacéutico de forma innecesaria. De hecho, en el análisis de costes, el mayor porcentaje del gasto en fármacos corresponde a los antidiabéticos orales, lo que confirma el alto coste económico asociado a la DM2 señalado en otros estudios de nuestro ámbito<sup>34</sup>. Los tratamientos combinados y la aparición de algunos fármacos de alto coste como los GLP-1, hacen que el gasto en el control de la glucemia haya aumentado notablemente respecto a lo señalado en otros estudios y sea cinco veces superior al coste económico realizado para el control de la hipertensión en nuestro estudio y casi 10 veces el gasto de los hipolipemiantes, sobre todo en estatinas. Este coste también puede verse incrementado por el control tan estricto de la glucemia que presentan los pacientes mayores de 65 años, pese a las recomendaciones de las principales guías de tratamiento que ya hemos comentado. La aparición de nuevos fármacos podría ayudarnos a conseguir objetivos glucémicos con menos efectos secundarios y por lo tanto a plantear nuevas estrategias terapéuticas.

Los resultados muestran que todavía hay muchos aspectos mejorables para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. El tratamiento y control de la hipertensión y los niveles lipídicos sigue siendo un reto, particularmente en las mujeres en las que además no está claro el papel de la antiagregación<sup>14,29</sup>.

El presente trabajo presenta las limitaciones propias de los estudios transversales por lo que no se pueden establecer asociaciones causales o conclusiones sobre las tendencias en el tratamiento, y el diseño retrospectivo está sujeto a sesgos relativos a la falta de registro de datos para algunas de las variables estudiadas. Sin embargo, el tamaño de la muestra estudiada y el método de elección de la misma, con investigadores distribuidos por toda España con una metodología homogénea, pues todos los investigadores eran médicos de Atención Primaria con similar formación y especial interés en el tema de la diabetes y con el empleo de series de números aleatorios para la elección de los pacientes nos hacen pensar que los resultados obtenidos son representativos de la situación actual en nuestro país, aunque pudiera existir un sesgo debido al especial interés de estos profesionales en el tema de diabetes y así mismo, podría existir también un riesgo de falta de representatividad de la muestra por la proporcionalidad al tamaño muestral que podría diferir de la representatividad real, aunque las diferencias se verán

disminuidas porque las autonomías con más prevalencia de diabetes son también las más representadas en el estudio. La falta de información sobre la dispensación de medicamentos, dosificación y adherencia al tratamiento limita la especulación sobre las diferencias del papel del tratamiento en el control de los factores de riesgo cardiovascular, aunque en general, las mujeres suelen ser más cumplidoras que los hombres.

## Conclusiones

Los fármacos antidiabéticos fueron el grupo que supusieron mayor coste en el control de los factores de riesgo cardiovascular del paciente diabético mayor de 65 años, seguido de los hipotensores, hipolipemientes y por último los antiagregantes. Las mujeres presentaron mayor gasto en hipotensores y los hombres en antiagregantes.

La metformina fue el antidiabético más utilizado en ambos grupos (70,0%), seguido de inhibidores DPP-4 (28,3%).

Las mujeres utilizaron mayor número de fármacos que los hombres, aunque el número medio de antidiabéticos utilizados fue similar.

En varones, las complicaciones macrovasculares más frecuentes fueron infarto agudo de miocardio, arritmias, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Sin embargo solo hubo diferencias con respecto al género para infarto y enfermedad arterial periférica. En las mujeres las complicaciones macrovasculares más frecuentes fueron arritmias, seguido de insuficiencia cardíaca, sin diferencias con respecto a los varones. No hubo en cuanto al género para complicaciones microvasculares.

## Financiación

Estudio financiado por el grupo de atención primaria y prediabetes de la Sociedad Española de Diabetes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Información y Estadísticas de las Comunidades Autónomas [Internet]. 2017 [consultado 6 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/infEstadisticasCCAA.htm>.
- 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(2):32–7.
- Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clínica Esp* 2018;218(2):74–88.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus Executive Summary. *Diabetes Metab* 2011;37:S27–38.
- Association CD. Diabetes: Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes*. 2013;37:212.
- 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(1):88–93.
- Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care* 2010;33(2):442–9.
- Gahagan J, Gray K, Whynacht A. Sex and gender matter in health research: addressing health inequities in health research reporting. *Int J Equity Health* 2015;14(1):12.
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55(1):80–7.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2016;37(3):278–316.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73–8.
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex differences in ischemic heart disease: Advances obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11(2):e004437.
- Baviera M, Santalucia P, Cortesi L, Marzona I, Tettamanti M, Avanzini F, et al. Sex differences in cardiovascular outcomes, pharmacological treatments and indicators of care in patients with newly diagnosed diabetes: Analyses on administrative database. *Eur J Intern Med* 2014;25(3):270–5.
- Strom Williams JL, Lynch CP, Winchester R, Thomas L, Keith B, Egede LE. Gender Differences in Composite Control of Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(7):421–7.
- Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Diabetes Care* 2010;33(5):1055–60.
- IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
- Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Avances en Diabetología. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAD: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol* 2013;29(6):182–9.
- Sangrós-González FJ, Martínez-Candela J, Ávila-Lachica L, Díez-Espino J, Millaruelo-Trillo JM, García-Soidán J, et al. 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 Clínica Esp* 2017;217(9):495–503.
- American Diabetes Association AD. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34Suppl1(Supplement 1):S11–61.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Profesionales de la Salud - Nomenclador. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/nomenclador.do>.
- 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(12):1486–95.
- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tudurí X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14:46.
- 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 Clínica* 2012;138(12):505–11.
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015;175(3):356.
- Boehme MWJ, Buechele G, Frankenhauser-Mannuss J, Mueller J, Lump D, Boehm BO, et al. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany - a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health* 2015;15(1):855.
- Doucet J, Le Floch J-P, Bauduceau B, Verny C. GERODIAB: Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1 Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab* 2012;38(6):523–30.
- Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci* 2017;131(9):833–46.
- Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tudurí 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(3):289–98.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013;274(2):176–91.
- Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. 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.
- Martell Claros N, Ruiz Fernández MD, Vivas Toro F. Menopausia e hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc* 2002;19(8):351–8.
- American Diabetes Association AD. 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S119–25.
- Doucet JA, Bauduceau B, Le Floch J-P, Verny C. Medical treatments of elderly French patients with type 2 diabetes: results at inclusion in the GERODIAB Cohort. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30(1):76–81.
- Mata M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostesDM2. *Diabetes Pract* 2016.